



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ef

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-38134

54. TÍTULO "FORMULACIONES DE MÚLTIPLES PARTÍCULAS DE PANTOPRAZOL"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/16, 9/28, 47/32, 47/38, 31/4439

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 21 ABR. 2006

COMPLEMENTO

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-038134-00000-0000 Fax: 2006-04-21 17:58:16
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 128

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-05-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: VENKATA RAMANA RAO, Sri Priya; SHAH, Syed, M.; TATAPUDY,
Hanumantharao; SAUNDERS, Richard, William; FAWZI, Mahdi; NAGI, Arwinder,
SINGH, Shailesh y HASAN, Sumon, A.

Dirección: 1006 Woodbridge Commons Way, Iselin, NJ 08830; 1 Ora Court Drive, East
Hanover, NJ 07936; 89 Lonergan Drive, Suffern, NY 10901; 4 Woods Drive, Palsades, NY
10964; 1 Dukes Court Drive, Morristown, NJ 07960; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984; 4
Northlyn Court, Bardonia, NY 10954 y 20 Midway Drive, Monroe, NY 10950 (US).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/033058

Fecha: 30/09/04

Publicación Internacional No. WO 2005/032513 A3

Fecha: 14/04/05

⑥

Título (54) "FORMULACIONES DE MÚLTIPLES PARTICULAS DE PANTOPRAZOL"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, 9/27, 9/32, 9/38 31/4439

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

01/10/03

(31) Número de Solicitud

60/507,810

⑨

Comprobante de Pago No. 06-27.085

Fecha: 07-04-06

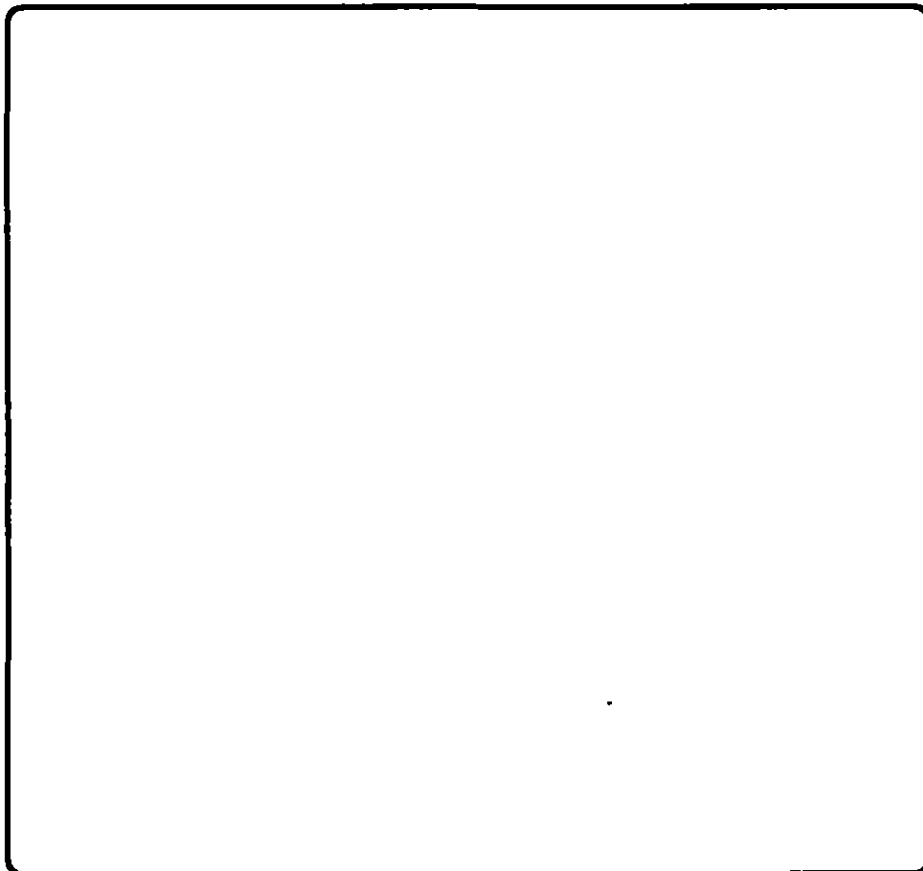
10

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
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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, Publicación con su traducción, Notificaciones de Adición de los Inventores NAGI, Anwinder, HASAN, Sumon, A.y SINGH, Shailesh, Notificación de Cambio de Dirección del inventor VENKATA RAMANA RAO, SriPriya con sus traducciones, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-038134- -00000-0000 Fea: 2006-04-21 17:58:15
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI Evo 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 129

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 27,085
FECHA : ABRIL 7 DE 2006

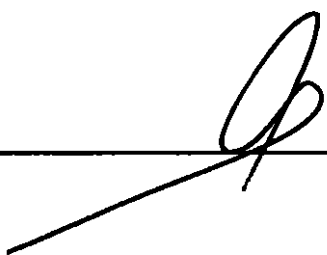
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REDY CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49930954	07/04/2006	5,968,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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 esta 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

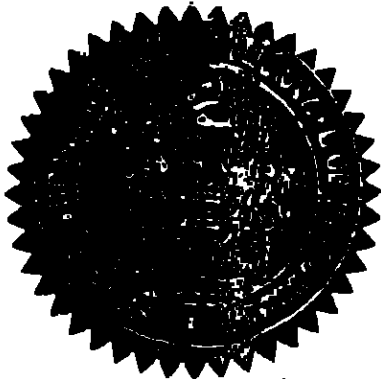
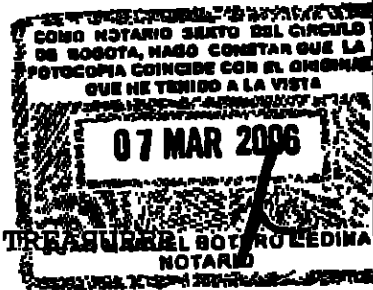
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER OF THE BOARD OF NOTARIES
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., 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 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeran 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 hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Dado y firmado

5
The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

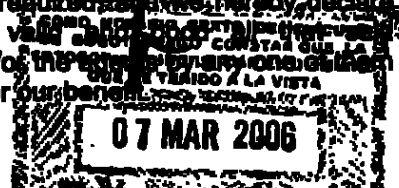
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, 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 as valid and good all that our representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

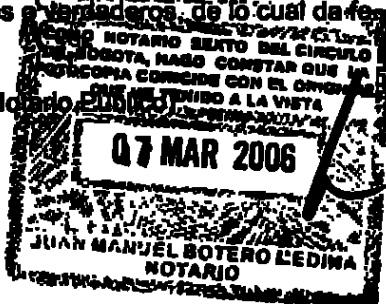
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
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 Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, 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 y verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan

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

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; 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
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, 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.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

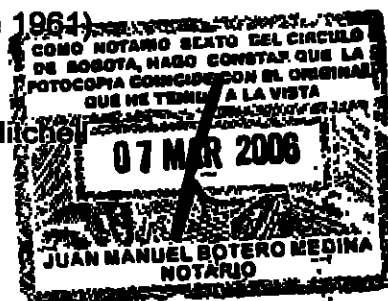
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

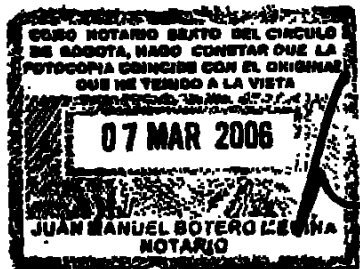
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:40

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

28 3 16
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Folio 7 extraído
849 tarjetas
2

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario AM-101457 PCT	PARA ACCIÓN ADICIONAL	ver Notificación de la Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
No. de solicitud internacional PCT/US2004/033058	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 30/09/2004	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 01/10/2003
Solicitante WYETH.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de **7** hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Base del Reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual ésta fue presentada, a no ser que se indique bajo este inciso.

☐ la búsqueda internacional fue llevada a cabo con base en una traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1 (b)).

b. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descritos en la solicitud internacional, la búsqueda fue llevada a cabo con base en el listado de secuencias:

☐ con respecto a cualquier secuencia de nucleótido o de aminoácido descrita en la solicitud internacional. Ver casilla No. 1

2. ☒ Ciertas reivindicaciones fueron no buscables (Ver Casilla I).

3. ☐ Carencia de unidad de invención (ver Casilla II).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba como lo envió el solicitante

☐ el texto ha sido establecido por esta autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al resumen

☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.

☐ esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro III. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos:

a. La figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es: Figura No. **-**

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque al solicitante le faltó sugerir una Figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ Ninguna de las Figuras ha sido publicada con el extracto

Forma PCT/ISA/210 (primera hoja)(Enero 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2004/033058

A. CLASIFICACIÓN DEL ASUNTO RELACIONADO

IPC 7 A61K9/16 A61K9/28 A61K47/32 A61K47/38 A61K47/14
A61K31/4439

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o tanto la clasificación nacional como la CIP.

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se pueda practicar, términos de búsqueda usados).

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, dando su abreviado, de las partes pertinentes	Pertinencia para la reivindicación No.
X	WO 96/01624 A (ASTRA AKTIEBOLAG; BERGSTRAND, PONTUS, JOHN, ARVID; LOEVGREN, KURT, ING) 25 Enero 1996 (1996-01-25) El documento completo En particular Página 8, línea 15 – página 9, línea 27 Página 11, línea 19 – página 12, línea 9 Página 13 – página 16	1-30
X	US 6 159 499 A (SETH ET AL) 12 Diciembre 2000 (2000-12-12) "Breve descripción" Columna 5, línea 34 – columna 7, línea 57 Ejemplos 6-8, 21-26 Reivindicaciones	1-30

☒ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.

☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A"	documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular	"T"	documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo
"L"	documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra rama especial (como se especifique)	"Y"	documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, como combinaciones son útiles para una persona experta en la técnica
"O"	documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"Z"	Documento miembro de la familia de patentes
"P"	documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

3 Marzo 2005

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

15/03/2005

Nombre y domicilio postal de la ISA

Oficina Europea de Patentes, PB 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl
Fax. (+31-70) 340-3016

Procedimiento anteriorizado

Hornich, E

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/US2004/033058

DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES (continuación)

Categoría*	Cita del documento, con indicación, donde es apropiado, de los párrafos pertinentes	Pertinente para la Reivindicación No.
X	US 6 365 184 B1 (DEPUI HELENE ET AL) 2 Abril 2002 (2002-04-02) "Breve descripción" Columna 9, línea 6 – columna 11, línea 64 Columna 14, línea 26 – línea 29 Ejemplos 3, 12, 17 Reivindicaciones	1-30
X	US 5 997 903 A (DIETRICH ET AL) 7 Diciembre 1999 (1999-12-07) Citado en la solicitud El documento completo	1-30
E	WO 2004/098577 A (ALTANA, PHARMA, AG; ANSTETT, ISABEL; DIETRICH, RANGO; HARTMANN, MANFRED;) 18 Noviembre 2004 (2004-11-18) El documento completo	1-30

Forma PCT/ISA/210 (Continuación de la segunda hoja) (Enero de 2004)

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. Solicitud Internacional
PCT/US2004/033058

10

Recuadro II. Observaciones donde ciertas reivindicaciones no fueron localizables (Continuación del punto 2 de la primera hoja).

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que se relacionan con el tema que no requiere que sea buscado por esta Autoridad, específicamente:
Aunque la reivindicación 23 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados de la composición
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido a que se relacionan con las partes de la solicitud internacional que no cumple con los requerimientos preestablecidos a un grado tal que o se puede llevar a cabo la búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
Debido que son reivindicaciones dependientes y no asignan con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Recuadro III. Observaciones donde la unidad de la invención es deficiente (Continuación del punto 3 de la primera hoja).

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

1. ☐ Puesto que todas las cuotas de búsqueda, adicionales requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda cubre todas las reivindicaciones buscables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones buscables podrían ser buscadas sin esfuerzo que justifique una cuota adicional, esta Autoridad no solicitó el pago de cualquier cuota adicional.
3. ☐ Puesto que únicamente algunas cuotas de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron las cuotas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ Ninguna de las cuota de búsqueda, adicionales, requeridas se pagaron oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este reporte de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada primero en las reivindicaciones, se cubre por las reivindicaciones Nos.:

Comentario de protesta ☐ Las cuotas de búsqueda, adicionales se acompañan por la protesta del solicitante.
☐ Ninguna protesta acompaña al pago de las cuotas de búsqueda, adicionales

13

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9601624	A	25-01-1996	AT 275396 T 15-09-2004
			AU 695971 B2 27-08-1998
			AU 2993895 A 09-02-1996
			BR 9506028 A 14-10-1997
			BR 9506029 A 14-10-1997
			CA 2170644 A1 25-01-1996
			CA 2170995 A1 26-01-1996
			CN 1134667 A 30-10-1996
			CN 1134668 A 30-10-1996
			CZ 9600730 A3 17-07-1996
			DE 69533470 D1 14-10-2004
			EE 3292 B1 16-10-2000
			EP 1452172 A2 01-09-2004
			EP 0723437 A1 31-07-1996
			EP 0724434 A1 07-08-1996
			FI 961058 A 07-03-1996
			FI 961059 A 07-03-1996
			HU 75934 A2 28-05-1997
			IL 114447 A 12-09-2002
			JP 9502740 T 18-03-1997
			JP 9502741 T 18-03-1997
			MA 23608 A1 01-04-1996
			NO 960948 A 07-03-1996
			NO 960949 A 07-03-1996
			NZ 289949 A 27-07-1997
			PL 313388 A1 24-06-1996
			PL 313389 A1 24-06-1996
			RU 2166935 C2 20-05-2001
			WO 9601624 A1 25-01-1996
			WO 9601625 A1 25-01-1996
			SK 30096 A3 10-09-1997
			TR 960037 A2 21-06-1996
			TR 960038 A2 21-06-1996
			TW 421599 B 11-02-2001
			US 5753265 A 19-05-1998
			ZA 9505546 A 08-01-1996
			ZA 9505547 A 08-01-1996
US 6159499	A	12-12-2000	FR 2742050 A1 13-06-1997
			FR 2745181 A1 29-08-1997
			FR 2747573 A1 24-10-1997
			AT 262332 T 15-04-2004
			AT 286394 T 15-01-2005
			AT 261303 T 15-03-2004
			AT 241357 T 15-06-2003
			AU 6998796 A 28-04-1997
			AU 713242 B2 25-11-1999
			AU 6998896 A 28-04-1997
			CA 2231223 A1 10-04-1997
			CN 1197456 A ,C 28-10-1998
			CZ 9800879 A3 12-08-1998
			DE 69628444 D1 03-07-2003
			DE 69628444 T2 06-05-2004
			DE 69631834 D1 15-04-2004
			DE 69631834 T2 10-02-2005
			DE 69631981 D1 29-04-2004
			DE 69634160 D1 10-02-2005
			DK 1092434 T3 26-07-2004

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058

12

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6159499	A	DK 1308159 T3	14-02-2005
		DK 854718 T3	12-07-2004
		DK 859612 T3	22-09-2003
		EP 1092434 A1	18-04-2001
		EP 1308159 A1	07-05-2003
		EP 0854718 A2	29-07-1998
		EP 0859612 A2	26-08-1998
		ES 2218054 T3	16-11-2004
		ES 2220989 T3	16-12-2004
		ES 2201200 T3	16-03-2004
		HU 9900467 A2	28-09-1999
		WO 9712580 A2	10-04-1997
		WO 9712581 A2	10-04-1997
		JP 11504343 T	20-04-1999
		JP 3198337 B2	13-08-2001
		JP 10511117 T	27-10-1998
		JP 3463266 B2	05-11-2003
		NO 981284 A	20-03-1998
		NZ 318501 A	29-06-1999
		PL 325838 A1	03-08-1998
		PT 1092434 T	31-08-2004
		PT 854718 T	31-08-2004
		PT 859612 T	31-10-2003
		RU 2161481 C2	10-01-2001
		SK 31498 A3	02-12-1998
		US 6207198 B1	27-03-2001
		US 6248355 B1	19-06-2001
		ZA 9608019 A	23-03-1998
		ZA 9608020 A	23-03-1998
US 6365184	B1	02-04-2002	
		AT 242006 T	15-06-2003
		AU 712571 B2	11-11-1999
		AU 1323997 A	01-08-1997
		BR 9607476 A	23-12-1997
		CA 2213987 A1	17-07-1997
		CN 1183048 A ,C	27-05-1998
		CZ 9702748 A3	14-01-1998
		DE 69628551 D1	10-07-2003
		DE 69628551 T2	06-05-2004
		DK 814839 T3	22-09-2003
		EE 9700194 A	16-02-1998
		EP 1352660 A1	15-10-2003
		EP 0814839 A1	07-01-1998
		ES 2201211 T3	16-03-2004
		HK 1001761 A1	10-10-2003
		HK 1017991 A1	23-04-2004
		HU 9904095 A2	28-06-2000
		IL 121650 A	12-03-2003
		JP 11501948 T	16-02-1999
		NO 974069 A	17-10-1997
		NZ 325975 A	25-02-1999
		PL 322174 A1	19-01-1998
		PT 814839 T	31-10-2003
		RU 2158138 C2	27-10-2000
		WO 9725064 A1	17-07-1997
		SI 814839 T1	31-12-2003
		SK 117797 A3	08-04-1998
		TR 9700915 T1	21-11-1997

15

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información de miembros de familia de patente

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058

13

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6365184	B1	TW 452495 B US 2002155153 A1 US 2004022846 A1 ZA 9610936 A	01-09-2001 24-10-2002 05-02-2004 08-07-1997
US 5997903	A 07-12-1999	AT 144416 T AU 683411 B2 AU 1974692 A BG 61796 B1 BG 98286 A CA 2109697 A1 CN 1067809 A ,C CZ 9302764 A3 DE 4219390 A1 DE 59207438 D1 DK 589981 T3 WO 9222284 A1 EP 0519365 A1 EP 0589981 A1 ES 2096080 T3 FI 935677 A GR 3022154 T3 HK 1005851 A1 HR 920162 A1 IE 921733 A1 IL 102096 A JP 3338052 B2 JP 6508118 T KR 254021 B1 LV 11982 A ,B MX 9202961 A1 NO 934648 A NZ 243147 A PL 169951 B1 RO 117502 B1 RU 2089180 C1 SI 9200111 A SK 128793 A3 ZA 9204386 A ZW 9392 A1 HU 68978 A2	15-11-1996 13-11-1997 12-01-1993 30-06-1998 15-08-1994 23-12-1992 13-01-1993 13-07-1994 24-12-1992 28-11-1996 17-03-1997 23-12-1992 23-12-1992 06-04-1994 01-03-1997 16-12-1993 31-03-1997 29-01-1999 31-08-1996 18-11-1992 18-06-1996 28-10-2002 14-09-1994 01-05-2000 20-03-1998 01-02-1993 16-12-1993 21-12-1995 30-09-1996 30-04-2002 10-09-1997 31-12-1992 08-06-1994 24-02-1993 17-02-1993 28-08-1995
WO 2004098577	A 18-11-2004	WO 2004098577 A2	18-11-2004

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101457PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/033058	International filing date (day/month/year) 30/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/10/2003
Applicant WYETH		

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

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/28 A61K47/32 A61K47/38 A61K47/14
A61K31/4439

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/01624 A (ASTRA AKTIEBOLAG; BERGSTRAND, PONTUS, JOHN, ARVID; LOEVGREN, KURT, ING) 25 January 1996 (1996-01-25) the whole document in particular page 8, line 15 - page 9, line 27 page 11, line 19 - page 12, line 9 page 13 - page 16	1-30
X	US 6 159 499 A (SETH ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) 'Summary' column 5, line 34 - column 7, line 57 examples 6-8, 21-26 Claims	1-30
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 March 2005

Date of mailing of the international search report

15/03/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Horn1ch, E

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 365 184 B1 (DEPUI HELENE ET AL) 2 April 2002 (2002-04-02) 'Summary' column 9, line 6 - column 11, line 64 column 14, line 26 - line 29 examples 3,12,17 Claims	1-30
X	US 5 997 903 A (DIETRICH ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application the whole document	1-30
E	WO 2004/098577 A (ALTANA PHARMA AG; ANSTETT, ISABEL; DIETRICH, RANGO; HARTMANN, MANFRED;) 18 November 2004 (2004-11-18) the whole document	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/033058

17

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 23 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/033058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9601624	A	25-01-1996	AT 275396 T 15-09-2004
			AU 695971 B2 27-08-1998
			AU 2993895 A 09-02-1996
			BR 9506028 A 14-10-1997
			BR 9506029 A 14-10-1997
			CA 2170644 A1 25-01-1996
			CA 2170995 A1 26-01-1996
			CN 1134667 A 30-10-1996
			CN 1134668 A 30-10-1996
			CZ 9600730 A3 17-07-1996
			DE 69533470 D1 14-10-2004
			EE 3292 B1 16-10-2000
			EP 1452172 A2 01-09-2004
			EP 0723437 A1 31-07-1996
			EP 0724434 A1 07-08-1996
			FI 961058 A 07-03-1996
			FI 961059 A 07-03-1996
			HU 75934 A2 28-05-1997
			IL 114447 A 12-09-2002
			JP 9502740 T 18-03-1997
			JP 9502741 T 18-03-1997
			MA 23608 A1 01-04-1996
			NO 960948 A 07-03-1996
			NO 960949 A 07-03-1996
			NZ 289949 A 27-07-1997
			PL 313388 A1 24-06-1996
			PL 313389 A1 24-06-1996
			RU 2166935 C2 20-05-2001
			WO 9601624 A1 25-01-1996
			WO 9601625 A1 25-01-1996
			SK 30096 A3 10-09-1997
			TR 960037 A2 21-06-1996
			TR 960038 A2 21-06-1996
			TW 421599 B 11-02-2001
			US 5753265 A 19-05-1998
			ZA 9505546 A 08-01-1996
			ZA 9505547 A 08-01-1996
US 6159499	A	12-12-2000	FR 2742050 A1 13-06-1997
			FR 2745181 A1 29-08-1997
			FR 2747573 A1 24-10-1997
			AT 262332 T 15-04-2004
			AT 286394 T 15-01-2005
			AT 261303 T 15-03-2004
			AT 241357 T 15-06-2003
			AU 6998796 A 28-04-1997
			AU 713242 B2 25-11-1999
			AU 6998896 A 28-04-1997
			CA 2231223 A1 10-04-1997
			CN 1197456 A ,C 28-10-1998
			CZ 9800879 A3 12-08-1998
			DE 69628444 D1 03-07-2003
			DE 69628444 T2 06-05-2004
			DE 69631834 D1 15-04-2004
			DE 69631834 T2 10-02-2005
			DE 69631981 D1 29-04-2004
			DE 69634160 D1 10-02-2005
			DK 1092434 T3 26-07-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/033058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6159499 A		DK 1308159 T3	14-02-2005
		DK 854718 T3	12-07-2004
		DK 859612 T3	22-09-2003
		EP 1092434 A1	18-04-2001
		EP 1308159 A1	07-05-2003
		EP 0854718 A2	29-07-1998
		EP 0859612 A2	26-08-1998
		ES 2218054 T3	16-11-2004
		ES 2220989 T3	16-12-2004
		ES 2201200 T3	16-03-2004
		HU 9900467 A2	28-09-1999
		WO 9712580 A2	10-04-1997
		WO 9712581 A2	10-04-1997
		JP 11504343 T	20-04-1999
		JP 3198337 B2	13-08-2001
		JP 10511117 T	27-10-1998
		JP 3463266 B2	05-11-2003
		NO 981284 A	20-03-1998
		NZ 318501 A	29-06-1999
		PL 325838 A1	03-08-1998
		PT 1092434 T	31-08-2004
		PT 854718 T	31-08-2004
		PT 859612 T	31-10-2003
		RU 2161481 C2	10-01-2001
		SK 31498 A3	02-12-1998
		US 6207198 B1	27-03-2001
		US 6248355 B1	19-06-2001
		ZA 9608019 A	23-03-1998
		ZA 9608020 A	23-03-1998
US 6365184 B1	02-04-2002	AT 242006 T	15-06-2003
		AU 712571 B2	11-11-1999
		AU 1323997 A	01-08-1997
		BR 9607476 A	23-12-1997
		CA 2213987 A1	17-07-1997
		CN 1183048 A ,C	27-05-1998
		CZ 9702748 A3	14-01-1998
		DE 69628551 D1	10-07-2003
		DE 69628551 T2	06-05-2004
		DK 814839 T3	22-09-2003
		EE 9700194 A	16-02-1998
		EP 1352660 A1	15-10-2003
		EP 0814839 A1	07-01-1998
		ES 2201211 T3	16-03-2004
		HK 1001761 A1	10-10-2003
		HK 1017991 A1	23-04-2004
		HU 9904095 A2	28-06-2000
		IL 121650 A	12-03-2003
		JP 11501948 T	16-02-1999
		NO 974069 A	17-10-1997
		NZ 325975 A	25-02-1999
		PL 322174 A1	19-01-1998
		PT 814839 T	31-10-2003
		RU 2158138 C2	27-10-2000
		WO 9725064 A1	17-07-1997
		SI 814839 T1	31-12-2003
		SK 117797 A3	08-04-1998
		TR 9700915 T1	21-11-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/033058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6365184	B1	TW 452495 B	01-09-2001
		US 2002155153 A1	24-10-2002
		US 2004022846 A1	05-02-2004
		ZA 9610936 A	08-07-1997
US 5997903	A 07-12-1999	AT 144416 T	15-11-1996
		AU 683411 B2	13-11-1997
		AU 1974692 A	12-01-1993
		BG 61796 B1	30-06-1998
		BG 98286 A	15-08-1994
		CA 2109697 A1	23-12-1992
		CN 1067809 A ,C	13-01-1993
		CZ 9302764 A3	13-07-1994
		DE 4219390 A1	24-12-1992
		DE 59207438 D1	28-11-1996
		DK 589981 T3	17-03-1997
		WO 9222284 A1	23-12-1992
		EP 0519365 A1	23-12-1992
		EP 0589981 A1	06-04-1994
		ES 2096080 T3	01-03-1997
		FI 935677 A	16-12-1993
		GR 3022154 T3	31-03-1997
		HK 1005851 A1	29-01-1999
		HR 920162 A1	31-08-1996
		IE 921733 A1	18-11-1992
		IL 102096 A	18-06-1996
		JP 3338052 B2	28-10-2002
		JP 6508118 T	14-09-1994
		KR 254021 B1	01-05-2000
		LV 11982 A ,B	20-03-1998
		MX 9202961 A1	01-02-1993
		NO 934648 A	16-12-1993
		NZ 243147 A	21-12-1995
		PL 169951 B1	30-09-1996
		RO 117502 B1	30-04-2002
		RU 2089180 C1	10-09-1997
		SI 9200111 A	31-12-1992
		SK 128793 A3	08-06-1994
		ZA 9204386 A	24-02-1993
		ZW 9392 A1	17-02-1993
		HU 68978 A2	28-08-1995
WO 2004098577	A 18-11-2004	WO 2004098577 A2	18-11-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

21

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA
PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional:
14 de Abril de 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/032513 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/16, 9/28
47/32, 47/38, 47/14, 31/4439

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US 2004/033058

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

(25) Idioma Presentado: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
60/507,810 1 de Octubre de 2003 (01.10.2003) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US):
WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940
(US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): VENKATA
RAMANA RAO, SriPriya [IN/US]; 1006 Woodbridge
Commons Way, Iselin, NJ 09930 (US). SHAH, Syed, M.
[US/US]; 1 Ora Court Drive, East Hanover, NJ 07936 (US).
TATAPUDY, Hanumantharao [US/US]; 69 Lonergan Drive,
Suffern, NY 10901 (US). SAUNDERS, Richard, William
[US/US]; 4 Woods Drive, Palisades, NY 10964 (US).
FAWZI, Mahdi [US/US]; 1 Dukes Court Drive,
Morristown, NJ 07960 (US). NAGI, Arwinder [US/US]; 9
Locust Drive, Thiella, NY 10984 (US). SINGH, Shailesh
[US/US]; 4 Northlyn Court, Bardonia, NY 10954 (US).
HASAN, Sumon, A. [US/US]; 20 Midway Drive, Monroe,
NY 10950 (US).

(74) Agente: KODROFF, Cathy, A., et al; Howson and Howson,
Suite 200, 321 Norristown Road, Spring House Corporate
Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(81) Estados Designados: (a menos que se indique de otro
modo, para cada caso de protección nacional
disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados: (a menos que se indique de otro
modo, para cada caso de protección regional
disponible): patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Eurasiática (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, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG, BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:
- con el reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda
internacional: 18 de Agosto de 2005

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a
"Notas de Guía de Códigos y Abreviaturas" que aparece al
comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: FORMULACIONES DE MÚLTIPLES PARTÍCULAS DE PANTOPRAZOL

(57) Resumen:

Se describen compuestos de partículas múltiples de pantoprazol sódico que evitan la adhesividad a tubos nasogástricos y de
gastronomía. Las partículas múltiples de pantoprazol tienen un núcleo esférico de pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal
del mismo, un agente tensioactivo, y un desintegrante; un sub-revestimiento que está comprendido de hidroxipropilmetilcelulosa
(hipromelosa) y agua, un revestimiento entérico en el sub-revestimiento, y un revestimiento de sello final sobre el revestimiento
entérico, que se compone de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua.

WO 2005/032513 A3

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 April 2005 (14.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/032513 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16, 9/28,
47/32, 47/38, 47/14, 31/4439

(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, Suite 200, 321 Norristown Road, Spring House Corpo-
rate Center, P.O. Box 457, Spring House, PA 19477 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/033058

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date:
30 September 2004 (30.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/507,810 1 October 2003 (01.10.2003) US

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US]; 1116 Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

Published:
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): VENKATA RA-
MANA RAO, Sripriya [IN/US]; 1006 Woodbridge
Commons Way, Iselin, NJ 09930 (US). SHAH, Syed, M.
[US/US]; 1 Ora Court Drive, East Hanover, NJ 07936 (US).
TATAPUDY, Hanumantharao [US/US]; 69 Loneragan
Drive, Suffern, NY 10901 (US). SAUNDERS, Richard,
William [US/US]; 4 Woods Drive, Palisades, NY 10964
(US). FAWZI, Mahdi [US/US]; 1 Dukes Court Drive,
Morristown, NJ 07960 (US). NAGI, Arwinder [US/US]; 9
Locust Drive, Thiais, NY 10984 (US). SINGH, Shailesh
[US/US]; 4 Northlyn Court, Bardonia, NY 10954 (US).
HASAN, Sumon, A. [US/US]; 20 Midway Drive, Monroe,
NY 10950 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
18 August 2005

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: PANTOPRAZOLE MULTIPARTICULATE FORMULATIONS

(57) Abstract: Pantoprazole sodium multiparticulates are described which avoid sticking to nasogastric and gastroscopy tubes. The pantoprazole multiparticulates have a spheroid core of pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt thereof, a surfactant, and a disintegrant; a sub coat which is comprised of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and water, an enteric coat on the sub-coat, and a final seal coat over the enteric coat, which is composed of hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and water.

WO 2005/032513 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)Fecha de envío por correo (día/mes/año)
25 de Mayo de 2005 (25.05.2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
AM-101457PCTSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058

Para:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
Estados Unidos de América

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

VENKATA RAMANO RAO, SriPriya
3H Heritage Drive
New City, NY 10956
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
INPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

VENKATA RAMANA RAO, SriPriya
1006 Woodbridge Commons Way
Iselin, NJ 09930
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
INPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado
Véronique Bellour

Teléfono No.: (41-22) 338 8602

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
United States of America

Date of mailing (day/month/year)
25 May 2005 (25.05.2005)

Applicant's or agent's file reference
AM-101457PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/033058

International filing date (day/month/year)
30 September 2004 (30.09.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

VENKATA RAMANO RAO, Sripriya
3H Heritage Drive
New City, NY 10956
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

VENKATA RAMANA RAO, Sripriya
1006 Woodbridge Commons Way
Iselin, NJ 09930
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Véronique Bellour

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Telephone No. (41-22) 338 8802

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
Estados Unidos de AméricaFecha de envío por correo (día/mes/año)
30 de Junio de 2005 (30.06.2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
AM-101457PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058Fecha de registro internacional (día/mes/año)
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☐ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

NAGI, Arwinder
9 Locust Drive
Thiells, NY 10984
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

La persona identificada en la Casilla 2 ha sido agregada al registro como solicitante para los Estados Unidos de América únicamente e inventor para todos los Estados designados.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado

Jean-Luc MARTIN

Teléfono No.: (41-22) 338 9887

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
United States of America

Date of mailing (day/month/year)
30 June 2005 (30.06.2005)

Applicant's or agent's file reference
AM-101457PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/033058

International filing date (day/month/year)
30 September 2004 (30.09.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

NAGI, Arwinder
9 Locust Drive
Thiells, NY 10984
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Authorized officer

Jean-Luc MARTIN

Telephone No. (41-22) 338 8887

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)Fecha de envío por correo (día/mes/año)
25 de Mayo de 2005 (25.05.2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
AM-101457PCTSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058

Para:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
Estados Unidos de América

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☐ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SINGH, Shallesh
4 Northlyn Court
Bardonia, NY 10954
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

La persona identificada en la Casilla 2 ha sido agregada al registro como solicitante para los Estados Unidos de América únicamente e inventor para todos los Estados designados.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado

Véronique Bellour

Teléfono No.: (41-22) 338 8602

PATENT COOPERATION TREATY

Si
28

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
United States of AmericaDate of mailing (day/month/year)
25 May 2005 (25.05.2005)Applicant's or agent's file reference
AM-101457PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/033058International filing date (day/month/year)
30 September 2004 (30.09.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

SINGH, Shailesh
4 Northlyn Court
Bardonia, NY 10954
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

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

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

Authorized officer

Véronique Bellour

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Telephone No. (41-22) 338 8602

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

29

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
Estados Unidos de AméricaFecha de envío por correo (día/mes/año)
25 de Mayo de 2005 (25.05.2005)Archivo de referencia del solicitante o agente
AM-101457PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/033058Fecha de registro internacional (día/mes/año)
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☐ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

País de Nacionalidad

País de Residencia

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☐ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

HASAN, Sumon, A.
20 Midway Drive
Monroe, NY 10950
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
USPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

La persona identificada en la Casilla 2 ha sido agregada al registro como solicitante para los Estados Unidos de América únicamente e inventor para todos los Estados designados.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☒ las Oficinas designadas relacionadas
☒ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado

Véronique Bellour

Teléfono No.: (41-22) 338 8602

32

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 25 May 2005 (25.05.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference AM-101457PCT	
International application No. PCT/US2004/033058	International filing date (day/month/year) 30 September 2004 (30.09.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address HASAN, Sumon, A. 20 Midway Drive Monroe, NY 10950 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Authorized officer Véronique Bellour Telephone No. (41-22) 338 8802
--	---

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol que tienen liberación reducida bajo condiciones
5 gástricas y liberación rápida a pH neutro, caracterizados porque cada uno de los compuestos de múltiples partículas comprende:

un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al
10 menos un agente tensioactivo, al menos un desintegrante, y aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p de agua;

un revestimiento entérico sobre el núcleo, el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en el intervalo de
15 aproximadamente 15 a aproximadamente 45% p/p del núcleo esferoide; y

en donde los compuestos de múltiples partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 mm de diámetro.

20 2. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque comprenden además un revestimiento de sello final en el revestimiento entérico.

3. Los compuestos de múltiples partículas de
25 pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2, caracterizados porque el revestimiento de sello final comprende aproximadamente 0.1 a 10% en peso de los compuestos de múltiples partículas.

4. Los compuestos de múltiples partículas de
30 pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2 o la

reivindicación 3, caracterizados porque el revestimiento de sello final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

5. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1 a 4, caracterizados porque los compuestos de múltiples partículas comprenden además un revestimiento de sello inicial sobre el núcleo

6. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 4, caracterizados porque el revestimiento de sello inicial está en el intervalo de aproximadamente 2 a 4% p/p del peso del compuesto de múltiples partículas de núcleo no revestido.

7. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, caracterizados porque el revestimiento de sello inicial comprende hipromelosa.

8. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque el agente tensioactivo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% del peso del núcleo no revestido.

9. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el agente tensioactivo es un polisorbato.

10. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 9, caracterizados porque el polisorbato es polisorbato 80.

11. Los compuestos de múltiples partículas de

pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque el revestimiento entérico comprende 27.5 a 32.5% p/p del compuesto de múltiples partículas.

5 12. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el revestimiento entérico comprende aproximadamente 30% p/p del revestimiento Eudragit L 30 D-55, aproximadamente 15% p/p de talco, aproximadamente 3% de
10 citrato trietílico y un ajustador de pH; las cantidades que están en peso del compuesto de múltiples partículas.

 13. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el compuesto
15 de pantoprazol está presente en el intervalo de aproximadamente 5 a 50 p/p, del núcleo esferoide.

 14. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el núcleo
20 comprende compuesto de pantoprazol en una cantidad equivalente a aproximadamente 40 mg de pantoprazol por 100 mg de compuesto de múltiples partículas no revestido.

 15. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 15, caracterizados porque el núcleo esferoide comprende además un ajustador de pH e hipromelosa.

 16. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizados porque el
30 desintegrante se selecciona del grupo que consiste de

celulosa microcristalina y crospovidona, y mezclas de las mismas.

17. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 16, 5 caracterizados porque la celulosa microcristalina comprende aproximadamente 25 a aproximadamente 30% en peso de núcleo.

18. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en donde la crospovidona comprende 10 aproximadamente 14 a aproximadamente 16% en peso del núcleo.

19. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el núcleo esferoide consiste esencialmente de:

15	sesquihidrato de pantoprazol sódico	45% p/p
	celulosa microcristalina	27% p/p
	polisorbato 80	5% p/p
	crospovidona	15% p/p
	hipromelosa 2208	1% p/p y
20	carbonato sódico	7% p/p

20. Una formulación de pantoprazol para el uso en la dosificación a pacientes pediátricos, la formulación comprende una suspensión que incluye los compuestos de 25 múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un líquido de suspensión fisiológicamente compatible.

21. Una cápsula, caracterizada porque comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de 30 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

22. Un envase de hoja metálica, caracterizado porque comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

5 23. Un método para tratar humanos en necesidad de pantoprazol, el método está caracterizado porque comprende el paso de administrar una dosis efectiva de compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

10 24. Un método para producir una formulación de múltiples partículas de pantoprazol, el método está caracterizado porque comprende los pasos de:

producir un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal del mismo,
15 o un agente tensioactivo, o un desintegrante, mediante extrusión y esferonización, el núcleo que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 2% p/p de agua;

aplicar un revestimiento de sello inicial al núcleo esferoide, el revestimiento de sello es
20 aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 20% p/p del compuesto de múltiples partículas;

aplicar un revestimiento entérico sobre el revestimiento de sello inicial, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y
25 metacrilatos en una cantidad que proporciona el compuesto de múltiples partículas con 15 a 45% p/p de polímero de revestimiento entérico seco; y

aplicar opcionalmente un revestimiento de sello final al núcleo esferoide con revestimiento entérico, el
30 revestimiento de sello final que es aproximadamente 1% en

peso del compuesto de múltiples partículas;

en donde los compuestos de múltiples partículas tienen un tamaño promedio de no más de aproximadamente 1 mm de diámetro.

5 25. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el núcleo esferoide se prepara al mezclar los ingredientes en un mezclador de bajo esfuerzo cortante a condiciones de bajo esfuerzo cortante en un intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm.

10 26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque las condiciones de bajo esfuerzo cortante son 32 rpm.

 27. El método de conformidad con la reivindicación 25 ó reivindicación 26, caracterizado porque
15 los núcleos esferoides se secan a baja temperatura que no excede aproximadamente 40°C durante un periodo de 8 a 72 horas a un por ciento (%) de pérdida en el secado (LOD) de 3.4% a 4.3%.

 28. El método de conformidad con la reivindicación
20 24, caracterizado además porque comprende el paso de aplicar una capa de talco en una cantidad de 0.05% p/p a 0.1% p/p del compuesto de múltiples partículas.

 29. El método de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el revestimiento
25 entérico se rocía como una suspensión sobre el núcleo esferoide.

 30. El uso de compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la preparación de un
30 medicamento.

38

Claims:

1. Pantoprazole multiparticulates having reduced release under gastric conditions and fast release at neutral pH, wherein each of said multiparticulates comprises:
 - a spheroid core comprising pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt or hydrate thereof, at least one surfactant, at least one disintegrant, and about 1% to about 2% w/w water;
 - an enteric coat on the core, said enteric coat comprising a copolymer of methacrylic acid and methacrylates in the range of about 15 to about 45 % w/w of the spheroid core; and
 - wherein said multiparticulates have an average size of about 1mm in diameter.
2. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, further comprising a final seal coat on the enteric coat.
3. The pantoprazole multiparticulates according to claim 2, wherein the final seal coat comprises about 0.1 to 10 wt% of the multiparticle.
4. The pantoprazole multiparticulates according to claim 2 or claim 3, wherein the final seal coat comprises hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose).
5. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to, wherein said multiparticle further comprises an initial seal coat on the core.
6. The pantoprazole multiparticulates according to claim 4, wherein said said initial seal coat is in the range of about 2 to 4 % w/w of the weight of the uncoated core multiparticle.

41

7. The pantoprazole multiparticulates according to claim 4 or claim 5, wherein the initial seal coat comprises hypromellose.
8. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 7, wherein the surfactant comprises from about 2 to about 7% by weight of the uncoated core.
9. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 8, wherein the surfactant is a polysorbate.
10. The pantoprazole multiparticulates according to claim 9, wherein the polysorbate is polysorbate 80.
11. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 10, wherein the enteric coat comprises 27.5 to 32.5 % w/w of the multiparticulate.
12. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, wherein the enteric coating comprises about 30% w/w of Eudragit L 30 D-55 coating, about 15% w/w talc, about 3% triethyl citrate and a pH adjuster; said amounts being by weight of the microparticulate..
13. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 12, wherein the pantoprazole compound is present in the range of from about 5 to 50 w/w, of the spheroid core.
14. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 12, in which the core comprises pantoprazole compound in an amount equivalent to about 40 mg pantoprazole per 100 mg uncoated multiparticulate.
15. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 15, wherein said spheroid core further comprises a pH adjuster and hypromellose.

40

16. The pantoprazole multiparticulates according to any of claims 1 to 15, wherein the disintegrant is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose and crospovidone, and mixtures thereof.

17. The pantoprazole multiparticulates according to claim 16, wherein the microcrystalline cellulose comprises about 25 to about 30% by weight of the core.

18. The pantoprazole multiparticulates according to claim 16 or claim 17, wherein the crospovidone comprises about 14 to about 16% by weight of the core.

19. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, wherein the spheroid core consists essentially of:

pantoprazole sodium sesquihydrate	45 % w/w
microcrystalline cellulose	27 % w/w
polysorbate 80	5 % w/w
crospovidone	15 % w/w
hypromellose 2208	1 % w/w and
sodium carbonate	7 % w/w.

20. A pantoprazole formulation for use in dosing to pediatric patients, said formulation comprising a suspension comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19 and a physiologically compatible suspending liquid.

21. A capsule comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

22. A foil packet comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

43

23. A method of treating humans in need of pantoprazole, said method comprising the step of administering an effective dose of the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

24. A method of producing a multiparticle formulation of pantoprazole, said method comprising the steps of:

producing a spheroid core comprising pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt thereof, a surfactant, a disintegrant, via extrusion and spheronization, said core containing about 1 to about 2% w/w water;

applying an initial seal coat to the spheroid core, said seal coat being about 1 % w/w to about 20 % w/w of the multiparticulate;

applying an enteric coating over the initial seal coat, said enteric coating comprising a copolymer of methacrylic acid and methacrylates in an amount that provides the multiparticulate with 15 to 45 % w/w dry enteric coating polymer; and

optionally applying a final seal coat to the enteric-coated spheroid core, said final seal coat being about 1 wt% of the multiparticulate;

wherein said multiparticulates have an average size of no greater than about 1mm in diameter.

25. The method according to claim 24, wherein the spheroid core is prepared by mixing the ingredients in a low shear mixer at low shear conditions at a range of about 25 rpm to 35 rpm.

26. The method according to claim 25, wherein the low shear conditions are 32 rpm.

27. The method according to claim 25 or claim 26, wherein the spheroid cores are dried at a low temperature not exceeding about 40°C for a period of 8 to 72 hours to a percent (%) loss-on-drying (LOD) of 3.4% to 4.3%.

28. The method according to claim 24, further comprising the step of applying an layer of talc in an amount of 0.05% w/w to 0.1% w/w of the multiparticulate.

29. The method according to claim 24, wherein the enteric coating is sprayed as a suspension onto the spheroid core.

30. Use of pantoprazole multiparticulates according to any of claims 1 to 19 in preparing a medicament.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT	
		OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD ENCARGADA DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 de PCT)	
Referencia al expediente del Solicitante o Mandatario ver forma PCT/ISA/220		Fecha de envío: (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Número de Solicitud Internacional: PCT/US 2004/033058		Fecha de Presentación Internacional: (día/mes/año) 30.09.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.10.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o tanto la clasificación internacional como la IPC A61K9/16, A61K9/28, A61K47/32, A61K47/38, A61K47/14, A61K31/4439			
Solicitante: WYETH			
1. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes puntos: ☒ Cuadro No. I Base del reporte ☐ Cuadro No. II Prioridad ☒ Cuadro No. III Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad industrial ☐ Cuadro No. IV Carencia de unidad de la invención ☒ Cuadro No. V Declaración razonada de acuerdo con la Regla 66.2 con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración ☒ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados ☐ Cuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Cuadro No. VII Ciertas observaciones en la solicitud internacional. 2. ACCIÓN ADICIONAL Si se hace una solicitud para un examen preliminar internacional, esta opinión se considerará que es una opinión escrita de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional ("IPEA") sin embargo, esto no aplica donde el solicitante elige una autoridad diferente de esta para ser la IPEA y la IPEA elegida ha notificado a la Oficina Internacional de acuerdo con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Encargada de la Búsqueda Internacional. Si esta opinión se considera, como se proporciona anteriormente, que es una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar a la IPEA una contestación escrita conjuntamente, donde sea apropiado, con enmiendas, antes del vencimiento de los 3 meses desde la fecha de envío de la forma PCT/ISA/220 o antes del vencimiento de los 22 meses desde la fecha de prioridad, cualquiera que expire posteriormente. Para opciones adicionales, ver la forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver notas a la Forma PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección de envío de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Oficial Autorizado (rúbrica) Hornich, E Teléfono No. +49 89 2399-8721	

Forma PCT/ISA/237 (Hoja de Cubierta) (Enero de 2004)

43

46

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD ENCARGADA
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US 2004/033058

44

Cuadro No. I Bases de la opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión se ha establecido en las bases de la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó a menos que se indique de otro modo en este punto.
☐ Esta opinión se ha establecido en la base de la traducción del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de la traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (de acuerdo con las Reglas 12.3 y 23.1(b))
2. Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, y necesario a la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido en las bases de:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencias
☐ tabla(s) que se refieren al listado de secuencias
 - b. formato del material
☐ en formato escrito
☐ en forma legible por computadora
 - c. tiempo de la presentación/otorgamiento
☐ contenido en la solicitud internacional como se presentó
☐ presentado junto con la solicitud internacional en la forma legible por computadora
☐ otorgado de manera subsiguiente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda
3. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia del listado de secuencias y/o tablas que se relacionan se han presentado u otorgado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a esto en la solicitud como se presentó o no van más allá de la solicitud como se presentó, como es apropiado, se otorgó.
4. Comentarios adicionales:

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD ENCARGADA
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No de Solicitud Internacional
PCT/US 2004/033058

45

Cuadro No. III No establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad

Industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende un actividad inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas a respecto de:

- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ reivindicaciones Nos. 23 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

debido:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 23 (con respecto a la aplicabilidad industrial) se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (especifica):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones Nos. _____ no son claras de modo que no se puede formar una opinión significativa:

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos.: _____ se soportan inadecuadamente por la descripción de modo que no se puede formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

- la forma escrita ☐ no se ha completado
- ☐ no cumple con la norma
- la forma legible por computadora ☐ no se ha completado
- ☐ no cumple con la norma

☐ las tablas que se relacionan al listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si en la forma legible por computadora sólo, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD ENCARGADA
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US 2004/033058

46

Cuadro No. V Declaración razonada de acuerdo con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva, y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

Si Reivindicaciones 19

No Reivindicaciones 1-18, 20-30

**Actividad
Inventiva (PI)**

Si Reivindicaciones

No Reivindicaciones 1-30

**Aplicabilidad
Industrial (AI)**

Si Reivindicaciones 1-22, 24-30

No Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

49

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD ENCARGADA
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
HOJA SEPARADA**

No de Solicitud Internacional
PCT/US 2004/033058

47

SECCIÓN III

1. La reivindicación 23 se refiere a la materia considerada por esta Autoridad como que cubre por la provisión de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

SECCIÓN V

2. Referencias:

D1: WO 96/01624 A
D2: US-A-6,159,499
D3: US-B1-6,365,184
D4: US-A-5,997,903

3. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

3.1 D1 describe unidades con capas de revestimiento entérico de material de núcleo que contiene por ejemplo pantoprazol comprimido en una tableta.

"La forma de dosis en tableta de múltiples unidades se puede dispersar en un líquido acuoso y se puede dar a pacientes con trastornos de engullimiento y en pediatría. Esta suspensión de unidades con capas de revestimiento entérico dispersadas de tamaño apropiado se puede usar para administración oral y también para alimentar a través de un tubo naso-gástrico". (p. 9, r. 23-27).

El activo se puede formular en un material de núcleo por extrusión/esferonización. El tamaño del material de núcleo formulado está entre 0.1 y 4 mm, de manera preferente entre 0.1 y 2 mm. Se pueden usar aglutinantes, agentes desintegrantes y agentes tensioactivos (ver p. 12, r. 9 y p. 11, r. 19-26).

Antes de aplicar capas de revestimiento entérico sobre el material de núcleo en la forma de comprimidos individuales, los comprimidos se pueden cubrir de forma opcional con una o más capas de separación. El material para separar las capas puede ser por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) (p. 13).

Los comprimidos cubiertos con capas de revestimiento entérico además se pueden cubrir con una o más capas de sobre-revestimiento (por ejemplo HPMC, p. 15/16). (ver en particular ejemplo 2 en combinación con la descripción general de D1).

HOJA SEPARADA

La cantidad de la capa de sobre-revestimiento de los ejemplos cae dentro de los intervalos de la reivindicación 3.

D1 debe ser perjudicial a la novedad de las presentes reivindicaciones con excepción de la reivindicación 19.

3.2 D2 describe productos de múltiples partículas que tienen un núcleo que comprende una pluralidad de núcleos y un principio activo, por ejemplo, pantoprazol, mezclados conjuntamente, una capa intermedia que circunda el núcleo (por ejemplo, HPMC), y una capa entérica que circunda la capa intermedia (por ejemplo, polímero de ácido metacrílico).

El núcleo se prepara por ejemplo por granulación; polisorbato 80 o laurilsulfato de sodio se adicionan (col 6, r. 7.36).

La composición puede estar en la forma de microtabletas encerradas dentro de una cápsula (col. 7, r. 37). Una cápsula puede contener por ejemplo 16 micro-tabletas (col. 7, r. 48); de lo mismo, parece que el tamaño de las microtabletas corresponde al tamaño de los productos de partículas de la presente solicitud.

3.3 D3 describe productos de micropartículas de revestimiento entérico de por ejemplo pantoprazol que se pueden rellenar en una cápsula, hacer en tabletas para obtener una forma de dosis unitaria múltiple o dispersar en un líquido acuoso que se va alimentar a través de un tubo nasogástrico.

El inhibidor de la bomba de protones se puede formular en un material de núcleo (pref. 0.1-2 mm, 1 mm; ver col. 27, r. 17) con excipientes, por ejemplo, aglutinantes, agentes tensioactivos por extrusión/esferonización. Los aglutinantes son por ejemplo celulósicos o PVP; se menciona laurel sulfato de sodio como agente tensioactivo adecuado (col. 9).

Se puede aplicar una capa de separación (por ejemplo HPMC) sobre los núcleos antes de cubrirlos con un revestimiento entérico (por ejemplo copolímeros de ácido metacrílico). También se puede aplicar una capa de sobrerrevestimiento.

La descripción general y en particular en contexto con los ejemplos 3, 12 y 17 anticipa la materia de las presentes reivindicaciones con excepción de la reivindicación 19.

48

81

• OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD ENCARGADA
DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
HOJA SEPARADA

No de Solicitud Internacional
PCT/US 2004/033058

49

4. Actividad inventiva (Artículo 33(3) del PCT)

En vista de la enseñanza de los documentos de la técnica anterior citados, la formulación particular definida en la reivindicación 19 no se puede considerar como inventiva.

5. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

5.1 Los requerimientos de aplicabilidad industrial se cumplirán para la materia de las reivindicaciones 1-22 y 24-30.

5.2 Para la valoración de la presente reivindicación 23 en la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones al uso en el tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones a un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de este compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

SECCIÓN VI

6. Ciertos documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2004098577	18/11/2004	07/05/04	08/05/03

WO2004098577 describe comprimidos que comprenden pantoprazol y varios revestimientos.

82

PATENT COOPERATION TREATY

550

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US2004/033058	International filing date (day/month/year) 30.09.2004	Priority date (day/month/year) 01.10.2003	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/16, A61K9/28, A61K47/32, A61K47/38, A61K47/14, A61K31/4439			
Applicant WYETH			

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523856 apmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized Officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2399-5721 
---	---

53

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/033058

51

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

52

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 23 (with regard to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 23 (with regard to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ 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 the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

88

53

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	19
	No: Claims	1-18, 20-30
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22, 24-30
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

59

SECTION III

1. Claim 23 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V

2. References:

D1: WO 96/01624 A
D2: US-A-6 159 499
D3: US-B1-6 365 184
D4: US-A-5 997 903

3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

- 3.1 D1 discloses enteric-coating-layered units of core material containing e.g. pantoprazole compressed into a tablet.

The multiple unit tableted dosage form may be dispersed in an aqueous liquid and can be given to patients with swallowing disorders and in pediatrics. Such a suspension of dispersed enteric coating layered units of appropriate size can be used for oral administration and also for feeding through a naso-gastric tube.' (p. 9, l. 23-27).

The active may be formulated into a core material by extrusion / spheronization. The size of the formulated core material is between 0.1 and 4 mm, preferably between 0.1 and 2 mm. Binders, disintegrating agents and surfactants can be used (see p. 12, l. 9 and p. 11, l. 19-26).

Before applying enteric coating layer(s) onto the core material in the form of individual pellets, said pellets may optionally be covered with one or more separating layers. The material for separating layers can e.g. be *hydroxypropyl methylcellulose* (hypromellose) (p. 13).

Pellets covered with enteric coating layer(s) may further be covered with one or more

57

over-coating layer(s) (e.g. HPMC, p. 15/16).

(see in particular *example 2* in combination with the general disclosure of **D1**).

The amount of the over-coating layer in the examples falls within the ranges of claim 3.

D1 would be *prejudicial to the novelty* of the present claims with exception of claim 19.

3.2 **D2** discloses multiparticulates having

a core which comprises a plurality of nuclei and an active principle, e.g. pantoprazole, mixed together;

an intermediate layer surrounding the core (e.g. HPMC), and

an enteric layer surrounding the intermediate layer (e.g. methacrylic acid polymer).

The core is prepared by e.g. granulation; polysorbate 80 or sodium lauryl sulfate are added (col. 6, l. 7-36).

The composition may be in form of micro-tablets enclosed inside a capsule (col. 7, l. 37). A capsule may contain e.g. 16 micro-tablets (col. 7, l. 48); therefrom, it would appear that the size of the micro-tablets correspond to the size of the particulates of the present application.

3.3 **D3** discloses enteric coating multiparticulates of e.g. *pantoprazole* which may be filled into a capsule, tableted to obtain a multiple unit dosage form or dispersed in an aqueous liquid to be fed through a naso-gastric tube.

The proton pump inhibitor may be formulated into a core material (pref. 0.1 - 2 mm) with excipients, e.g. binders, surfactants by extrusion / spheronization. Binders are e.g. cellulose or PVP; sodium lauryl sulfate is mentioned as suitable surfactant (col. 9).

A separating layer (e.g. HPMC) may be applied onto the cores before covering with an enteric coating (e.g. methacrylic acid copolymers). An over-coating layer may be as well applied.

The general disclosure and in particular in context with *examples 3, 12 and 17* would *anticipate* the subject-matter of the present claims with exception of claim 19.

4. Inventive Step (Art. 33(3) PCT)

56

In view of the teaching of the cited prior art documents, the particular formulation defined in claim 19 would *not* be considered *inventive*.

5. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

5.1 The requirements of industrial applicability would be fulfilled for the subject-matter of claims 1-22 and 24-30.

5.2 For the assessment of the present claim 23 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

SECTION VI

6. Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004098577	18/11/2004	07/05/04	08/05/03

WO2004098577 discloses pellets comprising pantoprazole and various coatings.

59

57

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
P C T
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia de registro del Solicitante o del Agente AM-101457PCT	PARA TOMAR ACCION ADICIONAL Véase la Notificación de la Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)																	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/033058	Fecha de Presentación Internacional 30.09.2004	Fecha de Prioridad 01.10.2003																
Clasificación de Patente Internacional (IPC) o Clasificación nacional e IPC A61K9/16, A61K9/28, A61K47/32, A61K47/38, A61K47/14, A61K31/4439, A61K9/00																		
Solicitante WYETH																		
1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consiste de <u>8</u> hojas, incluyendo esta hoja de cubierta 3. Este reporte también está acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☒ (enviar al solicitante y al Buró Internacional) un total de <u>5</u> hojas, como sigue: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos, los cuales han sido enmendados y son la base para este reporte y/o las hojas que contienen las rectificaciones hechas antes de esta Autoridad. (Véase la Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativa). ☐ hojas que reemplazan las hojas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contienen una enmienda que va más allá de la descripción en la solicitud internacional como se presentó, como se indica en el punto 4 del Cuadro No. I y el Cuadro Complementario. b. ☐ (enviar al solicitante y al Buró Internacional) un total de (tipo indicado y número de conductor electrónico(s)) _____, contienen un listado de secuencias y/o tablas que se relacionan al mismo, en forma legible por computadora únicamente, como se indica en el Cuadro Complementario Relacionado al Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																		
4. Este reporte contiene las indicaciones que están relacionadas con los siguientes puntos: <table border="0"> <tr> <td>☒ Cuadro No. I</td> <td>Base del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐ Cuadro No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒ Cuadro No. III</td> <td>Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐ Cuadro No. IV</td> <td>Carencia de unidad de la invención</td> </tr> <tr> <td>☒ Cuadro No. V</td> <td>Declaración razonada de acuerdo con la Regla 66.2 con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración</td> </tr> <tr> <td>☒ Cuadro No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐ Cuadro No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐ Cuadro No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones en la solicitud internacional.</td> </tr> </table>			☒ Cuadro No. I	Base del reporte	☐ Cuadro No. II	Prioridad	☒ Cuadro No. III	Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad industrial	☐ Cuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención	☒ Cuadro No. V	Declaración razonada de acuerdo con la Regla 66.2 con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración	☒ Cuadro No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Cuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Cuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.
☒ Cuadro No. I	Base del reporte																	
☐ Cuadro No. II	Prioridad																	
☒ Cuadro No. III	Ningún establecimiento del reporte con respecto a la novedad, actividad inventiva, o aplicabilidad industrial																	
☐ Cuadro No. IV	Carencia de unidad de la invención																	
☒ Cuadro No. V	Declaración razonada de acuerdo con la Regla 66.2 con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que soportan tal declaración																	
☒ Cuadro No. VI	Ciertos documentos citados																	
☐ Cuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☐ Cuadro No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional.																	
Fecha de presentación de la solicitud 19.05.2005	Fecha de terminación de este reporte 11.11.2005																	
Nombre y dirección para envío de la IPEA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial Autorizado Hornich, E Teléfono No. +49 89 2399-8721																	

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de Cubierta) (Enero de 2004)

58

Cuadro No. I Bases del reporte

1. Con respecto al idioma, este reporte se basa en la solicitud internacional en el idioma en el cual se ha presentado, a menos que se indique de otra manera de acuerdo a este punto.

☐ Este reporte se basa en las traducciones del idioma original en el siguiente idioma, que es el idioma de una traducción otorgada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (de acuerdo con las Reglas 12.3 y 23.1(b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (de acuerdo con las reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Con respecto a los elementos* de la solicitud internacional este reporte se basa en (las hojas de reemplazo que se han otorgado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexan a este reporte puesto que no contienen enmiendas):

Descripción, páginas

1-24 como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Números

1-30 presentada con telefax de 20.08.2005

☐ un listado de secuencias y/o cualquier tabla(s) que se relaciona – ver cuadro Suplementario que se refiere al Listado de Secuencias

3. ☐ Las enmiendas han dado por resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Números
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (especificar):
- ☐ cualquier tabla(s) que se relaciona(n) al listado de secuencias (especificar):

4. ☒ Este reporte se ha establecido como al (alguna de) las enmiendas no se hayan hecho, puesto que se han considerado que van más allá de la descripción como se presentó como se indica en el Cuadro Complementario (Regla 70.2 (c)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Números 10
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (especificar):
- ☐ cualquier tabla(s) que se relaciona(n) al listado de secuencias (especificar):

* Si el punto 4 aplica, algunas o todas de estas hojas se pueden marcar "reemplazar"

**REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD**

No de Solicitud Internacional
PCT/US2004/033058

59

Cuadro No. III No establecimiento de la opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece que es nueva, que comprende un actividad inventiva (que sea obvio), o que es aplicable industrialmente no serán examinadas a respecto de:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ reivindicaciones Nos. 22 (con respecto a la aplicabilidad industrial).

debido:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 22 (con respecto a la aplicabilidad industrial), se relacionan al siguiente tema que no requiere un examen preliminar internacional (especifica):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones Nos. _____ no son claras de modo que no se pueda formar una opinión significativa:

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos.: _____ se soportan inadecuadamente por la descripción de modo que no se pueda formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos. _____

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma provista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

- la forma escrita ☐ no se ha completado
☐ no cumple con la norma
la forma legible por computadora ☐ no se ha completado
☐ no cumple con la norma

☐ las tablas que se relacionan al listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si en la forma legible por computadora sólo, no cumplen con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

**REPORTE PRELIMINAR
INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD**

No. de Solicitud Internacional
PCT/US2004/033058

60

Cuadro No. V Declaración razonada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva, y aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan esta declaración.

1. DECLARACION

Novedad (N)	Si Reivindicaciones 1-30 No Reivindicaciones
Actividad Inventiva (PI)	Si Reivindicaciones No Reivindicaciones 1-30
Aplicabilidad Industrial (AI)	Si Reivindicaciones 1-21, 23-30 No Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Cuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Descripciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

63

61

SECCIÓN I

1. Las enmiendas presentadas con el facsímile del 20/09/05 introducen materia que se extienda más allá del contenido de la solicitud como se presentó, contrario al Artículo 34(2)(b) del PCT. Las enmiendas relacionadas son las siguientes:

Reivindicación 10:

Se ha introducido en la reivindicación "48 % p/p"

Este valor no se describe en los documentos de la solicitud como se presentó originalmente.

La tabla en la p. 22 describe un valor de 48.67 % p/p. Este valor se describe sin embargo en un ejemplo particular.

La reivindicación 10 enmendada no se tomará en cuenta para el establecimiento del reporte preliminar internacional de patentabilidad.

La reivindicación 10 se considerará como originalmente presentada, es decir, reivindicación 11 originalmente presentada.

SECCIÓN III

2. La reivindicación 22 se refiere a materia considerada por esta Autoridad como que se cubre por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT.

SECCIÓN V

3. Referencias:

D1: WO 96/01624 A

D2: US-A-6,159,499

D3: US-B1-6,365,184

D4: US-A-5,997,903

4. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

4.1 D1 describe unidades con capas de revestimiento entérico de material de núcleo que contiene por ejemplo pantoprazol comprimido en una tableta.

64

HOJA SEPARADA

"La forma de dosis en tableta de múltiples unidades se puede dispersar en un líquido acuoso y se puede dar a pacientes con trastornos de engullimiento y en pediatría. Esta suspensión de unidades con capas de revestimiento entérico dispersadas de tamaño apropiado se puede usar para administración oral y también para alimentar a través de un tubo naso-gástrico". (p. 9, r. 23-27).

El activo se puede formular en un material de núcleo por extrusión/esferonización. El tamaño del material de núcleo formulado está entre 0.1 y 4 mm, de manera preferente entre 0.1 y 2 mm. Se pueden usar aglutinantes, agentes desintegrantes y agentes tensioactivos (ver p. 12, r. 9 y p. 11, r. 19-26).

Antes de aplicar capas de revestimiento entérico sobre el material de núcleo en la forma de comprimidos individuales, los comprimidos se pueden cubrir de forma opcional con una o más capas de separación. El material para separar las capas puede ser por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) (p. 13).

Los comprimidos cubiertos con capas de revestimiento entérico además se pueden cubrir con una o más capas de sobre-revestimiento (por ejemplo HPMC, p. 15/16).

(ver en particular ejemplo 2 en combinación con la descripción general de D1. Ejemplo 2: tamaño de núcleo: 0.5 mm).

La cantidad de la capa de sobre-revestimiento de los ejemplos cae dentro de los intervalos de la reivindicación 3.

El tamaño promedio de los productos de múltiples partículas revestidos de aproximadamente 1 mm de diámetro no se describe de forma explícita en D1.

4.2 D2 describe productos de múltiples partículas que tienen un núcleo que comprende una pluralidad de núcleos y un principio activo, por ejemplo, pantoprazol, mezclados conjuntamente; una capa intermedia que circunda el núcleo (por ejemplo, HPMC), y una capa entérica que circunda la capa intermedia (por ejemplo, polímero de ácido metacrílico).

El núcleo se preparar por ejemplo por granulación; polisorbato 80 o laurilsulfato de sodio se adicionan (col 6, r. 7.36).

La composición puede estar en la forma de microtabletas encerradas dentro de una cápsula (col. 7, r. 37). El tamaño promedio de los productos de múltiples partículas revestidos de aproximadamente 1 mm de diámetro no se describe de forma explícita; sin embargo, se describe que una cápsula puede contener por ejemplo 16 microtabletas (col. 7, r. 48); de lo mismo, parece que el tamaño de las

62

65

63

microtabletas corresponde al tamaño de los productos de partículas de la presente solicitud.

4.3 D3 describe productos de micropartículas de revestimiento entérico de por ejemplo pantoprazol que se pueden rellenar en una cápsula, hacer en tabletas para obtener una forma de dosis unitaria múltiple o dispersar en un líquido acuoso que se va alimentar a través de un tubo nasogástrico.

El inhibidor de la bomba de protones se puede formular en un material de núcleo (pref. 0.1-2 mm, 1 mm; ver col. 27, r. 17) con excipientes, por ejemplo, aglutinantes, agentes tensioactivos por extrusión/esferonización. Los aglutinantes son por ejemplo celulósicos o PVP; se menciona laurel sulfato de sodio como agente tensioactivo adecuado (col. 9).

Se puede aplicar una capa de separación (por ejemplo HPMC) sobre los núcleos antes de cubrirlos con un revestimiento entérico (por ejemplo copolímeros de ácido metacrílico). También se puede aplicar una capa de sobrerrevestimiento. (Ver la descripción en general y en particular ejemplos 3, 12 y 17).

El tamaño promedio de los productos de múltiples partículas revestidos de aproximadamente 1 mm de diámetro no se describe de forma explícita.

4.4 La materia de las reivindicaciones 1-30 parece por lo tanto ser nueva con respecto a la técnica anterior citada.

5. Actividad inventiva (Artículo 33(3) del PCT)

Las presentes reivindicaciones son nuevas con respecto a D1, D2 o D3 puesto que el tamaño promedio de los productos de múltiples partículas revestidos de aproximadamente 1 mm de diámetro no se describe de forma explícita en los documentos de la técnica anterior.

Sin embargo, el tamaño de partícula que se reivindica en la presente solicitud cae dentro de los intervalos de los productos en partículas que se describen en los documentos de la técnica anterior citados anteriormente (ver "Novedad").

En vista de la enseñanza de los documentos de la técnica anterior citados, no se puede ver merito inventivo en la selección del tamaño promedio particular del producto de múltiples partículas revestido de aproximadamente 1 mm de diámetro.

Por lo tanto la materia de las reivindicaciones 1-30 no se puede considerar inventiva.

66

6. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

6.1 Los requerimientos de aplicabilidad industrial se cumplirán para la materia de las reivindicaciones 1-21 y 23-30.

6.2 Para la valoración de la siguiente reivindicación 22 en la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones al uso en el tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo reivindicaciones a un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de este compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

SECCIÓN VI

7. Ciertos documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO2004098577	18/11/2004	07/05/04	08/05/03

WO2004098577 describe comprimidos que comprenden pantoprazol y varios revestimientos.

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol que tienen liberación reducida bajo condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutral, en donde cada uno de los compuestos de múltiples partículas comprende:

un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al menos un agente tensioactivo, al menos un desintegrante, y aproximadamente 1 % a aproximadamente 2 % p/p de agua;

un revestimiento de sello inicial en el núcleo esferoide;

un revestimiento entérico en el núcleo, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 % p/p de cada uno de los compuestos de múltiples partículas; y

en donde los compuestos de múltiples partículas revestidos tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 mm de diámetro.

2. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, que comprenden además un revestimiento de sello final en el revestimiento entérico.

3. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2, en donde

68

el revestimiento de sello final comprende aproximadamente 0.1 a 10 % en peso de los compuestos de múltiples partículas.

4. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2 a la
5 reivindicación 3, en donde el revestimiento de sello final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

5. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde el revestimiento de sello inicial está en el intervalo de
10 aproximadamente 2 a 4 % p/p del peso del núcleo no revestido.

6. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el revestimiento de sello
15 inicial comprende hipromelosa.

7. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente tensioactivo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 % del peso del núcleo no revestido.

20 8. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el agente tensioactivo es un polisorbato.

9. Los compuestos de múltiples partículas de
25 pantoprazol de conformidad con la reivindicación 8, en donde

67

el polisorbato es polisorbato 80.

10. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el revestimiento entérico
5 comprende 27.5 a 48 % p/p del compuesto de múltiples partículas.

11. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde el revestimiento entérico comprende aproximadamente 30 % p/p
10 del revestimiento Eudragit L 30 D-55, aproximadamente 15 % a p/p de talco, aproximadamente 3 % de citrato trietílico y un ajustador de pH; las cantidades que están en peso del compuesto de múltiples partículas.

12. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto de pantoprazol está presente en el intervalo desde
15 aproximadamente 5 a 50 p/p, del núcleo esferoide.

13. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el núcleo comprende
20 compuesto de pantoprazol en una cantidad equivalente a aproximadamente 40 mg de pantoprazol por 100 mg de compuesto de múltiples partículas no revestido.

25 14. Los compuestos de múltiples partículas de

70

pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el núcleo esferoide comprende además un ajustador de pH e hipromelosa.

15. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de celulosa microcristalina y crospovidona, y mezclas de los mismos.

16. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 15, en donde la celulosa microcristalina comprende aproximadamente 25 a aproximadamente 30 % en peso de núcleo.

17. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en donde la crospovidona comprende aproximadamente 14 a aproximadamente 16 % en peso del núcleo.

18. Los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde el núcleo esferoide consiste esencialmente de:

20	sesquihidrato de pantoprazol sódico	45 % p/p
	celulosa microcristalina	27 % p/p
	polisorbato 80	5 % p/p
	crospovidona	15 % p/p
	hipromelosa 2208	1 % p/p y
25	carbonato sódico	7 % p/p

19. Una formulación de pantoprazol para el uso en la dosificación a pacientes pediátricos, la formulación comprende una suspensión que comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y líquido de suspensión fisiológicamente compatible.

20. Una cápsula que comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Un envase de hoja metálica caracterizado porque comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

22. Un método para tratar humanos sin necesidad de pantoprazol, el método que comprende el paso de administrar una dosis efectiva de compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

23. Un método para producir una formulación de múltiples partículas de pantoprazol, el método que comprende los pasos de:

producir un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal del mismo, o un agente tensioactivo, o un desintegrante, mediante extrusión y esferonización, el núcleo que contiene

aproximadamente 1 a aproximadamente 2 % p/p de agua;

aplicar un revestimiento de sello inicial al núcleo esferoide, el revestimiento de sello que es aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p del compuesto de múltiples partículas.

aplicar un revestimiento entérico sobre el revestimiento de sello inicial, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en una cantidad que proporciona el compuesto de múltiples partículas con 15 a 45 % p/p de polímero de revestimiento entérico seco; y

aplicar opcionalmente un revestimiento de sello final al núcleo esferoide con revestimiento entérico, el revestimiento de sello final que es aproximadamente 1 % en peso del compuesto de múltiples partículas;

en donde los compuestos de múltiples partículas tienen un tamaño promedio de no más de aproximadamente 1 mm de diámetro.

24. El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde el núcleo esferoide se preparar al mezclar los ingredientes en un mezclador de bajo esfuerzo cortante a condiciones de bajo esfuerzo cortante en un intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm.

25. El método de conformidad con la reivindicación 24, en donde las condiciones de bajo esfuerzo

71

cortante son 32 rpm.

26. El método de conformidad con la reivindicación 24 ó reivindicación 25, en donde los núcleos esferoides se secan a baja temperatura que no excede
5 aproximadamente 40°C durante un periodo de 8 a 72 horas a un por ciento de pérdida (%) en el secado (LOD) de 3.4 % a 4.3 %.

27. El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde además comprende el paso de aplicar una capa de talco en una cantidad de 0.05 % p/p a 0.1 % p/p del
10 compuesto de múltiples partículas.

28. El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde el revestimiento entérico se rocía como una suspensión sobre el núcleo esferoide.

29. Uso de compuestos de múltiples partículas de pantoprazol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19
15 en la preparación de un medicamento.

30. Una composición que comprende una forma de dosis oral que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de múltiples partículas de pantoprazol en donde,
20 después de la administración oral en la misma a un sujeto, el pantoprazol tiene una relación de C_{max} de 62 a 66 ng/mL y una relación de AUC de 89 a 94, para una dosis unitaria de 40 mg de pantoprazol.

25

74

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
Suite 200, 321 Norristown Road
Spring House Corporate Center
Spring House, PA 19477
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOV 14

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year)

11.11.2005

Applicant's or agent's file reference
AM-101457PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2004/033058International filing date (day/month/year)
30.09.2004Priority date (day/month/year)
01.10.2003Applicant
WYETH

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:European Patent Office
D-80295 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Morancho Alcaine, N
Tel. +49 89 2399-7462

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference AM-101457PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/US2004/033058	International filing date (day/month/year) 30.09.2004	Priority date (day/month/year) 01.10.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16, A61K9/28, A61K47/32, A61K47/38, A61K47/14, A61K31/4439, A61K9/00			
Applicant WYETH			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 5 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 19.05.2005		Date of completion of this report 11.11.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2399-8721 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2004/033058

79

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-24 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 filed with telefax on 20.09.2005

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below 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)).
 - ☐ the description, pages
 - ☒ the claims, Nos. 10
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

77

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/033058

75

Box No. 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. 22 (with regard to industrial applicability)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22 (with regard to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ 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 the said claims Nos.
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
 - ☐ See separate sheet for further details

78

76

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-30
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-21, 23-30
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

79

SECTION I

1. The amendments filed with the fax of 20/09/05 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendments concerned are the following:

Claim 10:

'48% w/w' has been introduced into the claim.

This value is not disclosed in the application documents as originally filed.

The table on p. 22 discloses a value of 48.67 % w/w. This value is however disclosed in a particular example.

The amended claim 10 will not be taken into account for the establishment of the International Preliminary Report on Patentability.

Claim 10 will be considered as originally filed, i.e. originally filed claim 11.

SECTION III

2. Claim 22 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

SECTION V

3. References:

D1: WO 96/01624 A

D2: US-A-6 159 499

D3: US-B1-6 365 184

D4: US-A-5 997 903

4. Novelty (Art. 33(2) PCT)

4.1 D1 discloses enteric-coating-layered units of core material containing e.g. pantoprazole compressed into a tablet.

'The multiple unit tableted dosage form may be dispersed in an aqueous liquid and can be given to patients with swallowing disorders and in pediatrics. Such a suspension of dispersed enteric coating layered units of appropriate size can be used for oral administration and also for feeding through a naso-gastric tube.' (p. 9, l. 23-27).

The active may be formulated into a core material by extrusion / spheronization. The size of the formulated core material is between 0.1 and 4 mm, preferably between 0.1 and 2 mm. Binders, disintegrating agents and surfactants can be used (see p. 12, l. 9 and p. 11, l. 19-26).

Before applying enteric coating layer(s) onto the core material in the form of individual pellets, said pellets may optionally be covered with one or more separating layers. The material for separating layers can e.g. be *hydroxypropyl methylcellulose* (hypromellose) (p. 13).

Pellets covered with enteric coating layer(s) may further be covered with one or more over-coating layer(s) (e.g. HPMC, p. 15/16).

(see in particular *example 2* in combination with the general disclosure of D1. Example 2: core size: 0.5 mm).

The amount of the over-coating layer in the examples falls within the ranges of claim 3.

The average size of the coated multiparticulates of about 1 mm in diameter is not explicitly disclosed in D1.

4.2 D2 discloses multiparticulates which have

- a core which comprises a plurality of nuclei and an active principle, e.g. pantoprazole, mixed together;
- an intermediate layer surrounding the core (e.g. HPMC), and
- an enteric layer surrounding the intermediate layer (e.g. methacrylic acid polymer).

The core is prepared by e.g. granulation; polysorbate 80 or sodium lauryl sulfate are added (col. 6, l. 7-36).

79

The composition may be in form of micro-tablets enclosed inside a capsule (col. 7, l. 37). The average size of the coated multiparticulates of about 1 mm in diameter is not explicitly disclosed; however, it is disclosed that a capsule may contain e.g. 16 micro-tablets (col. 7, l. 48); therefrom, it appears that the size of the micro-tablets corresponds to the size of the particulates of the present application.

- 4.3 D3 discloses enteric coating multiparticulates of e.g. *pantoprazole* which may be filled into a capsule, tableted to obtain a multiple unit dosage form or dispersed in an aqueous liquid to be fed through a naso-gastric tube.

The proton pump inhibitor may be formulated into a core material (pref. 0.1 - 2 mm, 1mm: see col. 27, l. 17) with excipients, e.g. binders, surfactants by extrusion / spheronization. Binders are e.g. cellulose or PVP; sodium lauryl sulfate is mentioned as suitable surfactant (col. 9).

A separating layer (e.g. HPMC) may be applied onto the cores before covering with an enteric coating (e.g. methacrylic acid copolymers). An over-coating layer may also be applied.

(See the general disclosure and in particular *examples 3, 12 and 17*).

The average size of the coated multiparticulates of about 1 mm in diameter is not explicitly disclosed.

- 4.4 The subject-matter of claims 1-30 appears therefore *novel* over the cited prior art.

5. *Inventive Step* (Art. 33(3) PCT)

The present claims are novel over D1, D2 or D3 as the average size of the coated multiparticulate of about 1 mm in diameter is not explicitly disclosed in the prior art documents.

However, the particle size which is claimed in the present application falls within the ranges of the particulates that are disclosed in the above-cited prior art documents (see '*Novelty*').

82

In view of the teaching of the cited prior art documents, no inventive merit can be seen in the selection of the particular average size of the coated multiparticulate of about 1 mm in diameter.

The subject-matter of claims 1-30 can therefore *not* be considered *inventive*.

6. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

6.1 The requirements of industrial applicability would be fulfilled for the subject-matter of claims 1-21 and 23-30.

6.2 For the assessment of the present claim 22 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

SECTION VI

7. Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004098577	18/11/2004	07/05/04	08/05/03

WO2004098577 discloses pellets comprising pantoprazole and various coatings.

61

CLAIMS:

1. Pantoprazole multiparticulates having reduced release under gastric conditions and fast release at neutral pH, wherein each of said multiparticulates comprises:
 - a spheroid core comprising pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt or hydrate thereof, at least one surfactant, at least one disintegrant, and about 1% to about 2% w/w water;
 - an initial seal coat on the spheroid core;
 - an enteric coat on the core, said enteric coat comprising a copolymer of methacrylic acid and methacrylates in the range of about 15 to about 45 % w/w of each of the multiparticulates; and
 - wherein said coated multiparticulates have an average size of about 1 mm in diameter.
2. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, further comprising a final seal coat on the enteric coat.
3. The pantoprazole multiparticulates according to claim 2, wherein the final seal coat comprises about 0.1 to 10 wt% of the multiparticulates.
4. The pantoprazole multiparticulates according to claim 2 or claim 3, wherein the final seal coat comprises hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose).
5. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1 wherein said said initial seal coat is in the range of about 2 to 4 % w/w of the weight of the uncoated core.
6. The pantoprazole multiparticulates according to any of claims 1 to 5, wherein the initial seal coat comprises hypromellose.

82

7. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 6, wherein the surfactant comprises from about 2 to about 7% by weight of the uncoated core.

8. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 7, wherein the surfactant is a polysorbate.

9. The pantoprazole multiparticulates according to claim 8, wherein the polysorbate is polysorbate 80.

10. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 9, wherein the enteric coat comprises 27.5 to 48% w/w of the multiparticulate.

11. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, wherein the enteric coating comprises about 30% w/w of Eudragit L 30 D-55 coating, about 15% w/w talc, about 3% triethyl citrate and a pH adjuster, said amounts being by weight of the multiparticulate.

12. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 11, wherein the pantoprazole compound is present in the range of from about 5 to 50 w/w. of the spheroid core.

13. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 12, in which the core comprises pantoprazole compound in an amount equivalent to about 40 mg pantoprazole per 100 mg uncoated multiparticulate.

14. The pantoprazole multiparticulates according to any one of claims 1 to 13, wherein said spheroid core further comprises a pH adjuster and hypromellose.

85

Printed: 07/10/2005

CLMSPAMD
SUBSTITUTE SHEET

US 04789540

43

15. The pantoprazole multiparticulates according to any of claims 1 to 14, wherein the disintegrant is selected from the group consisting of microcrystalline cellulose and crospovidone, and mixtures thereof.

16. The pantoprazole multiparticulates according to claim 15, wherein the microcrystalline cellulose comprises about 25 to about 30% by weight of the core.

17. The pantoprazole multiparticulates according to claim 15 or claim 16, wherein the crospovidone comprises about 14 to about 16% by weight of the core.

18. The pantoprazole multiparticulates according to claim 1, wherein the spheroid core consists essentially of:

pantoprazole sodium sesquihydrate	45 % w/w
microcrystalline cellulose	27 % w/w
polysorbate 80	5 % w/w
crospovidone	15 % w/w
hypromellose 2208	1 % w/w and
sodium carbonate	7 % w/w.

19. A pantoprazole formulation for use in dosing to pediatric patients, said formulation comprising a suspension comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 18 and a physiologically compatible suspending liquid.

20. A capsule comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

21. A foil packet comprising the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

27

Empf.zeit:20/09/2005 17:00

Empf.nr.:746 P.009

AMENDED SHEET

20/09/2005

86

84

22. A method of treating humans in need of pantoprazole, said method comprising the step of administering an effective dose of the pantoprazole multiparticulates of any one of Claims 1 to 19.

23. A method of producing a multiparticulate formulation of pantoprazole, said method comprising the steps of:

producing a spheroid core comprising pantoprazole or an enantiomer thereof, or a salt thereof, a surfactant, a disintegrant, via extrusion and spheronization, said core containing about 1 to about 2% w/w water;

applying an initial seal coat to the spheroid core, said seal coat being about 1 % w/w to about 2 % w/w of the multiparticulate;

applying an enteric coating over the initial seal coat, said enteric coating comprising a copolymer of methacrylic acid and methacrylates in an amount that provides the multiparticulate with 15 to 45 % w/w dry enteric coating polymer; and

optionally applying a final seal coat to the enteric-coated spheroid core, said final seal coat being about 1 wt% of the multiparticulate;

wherein said multiparticulates have an average size of no greater than about 1mm in diameter.

24. The method according to claim 23, wherein the spheroid core is prepared by mixing the ingredients in a low shear mixer at low shear conditions at a range of about 25 rpm to 35 rpm.

25. The method according to claim 24, wherein the low shear conditions are 32 rpm.

26. The method according to claim 24 or claim 25, wherein the spheroid cores are dried at a low temperature not exceeding about 40°C for a period of 8 to 72 hours to a percent (%) loss-on-drying (LOD) of 3.4% to 4.3%.

28

Empf.zeit:20/09/2005 17:00

Empf.nr.:746 P.010

AMENDED SHEET

20/09/2005

87

85

27. The method according to claim 23, further comprising the step of applying an layer of talc in an amount of 0.05% w/w to 0.1% w/w of the multiparticulate.

28. The method according to claim 23, wherein the enteric coating is sprayed as a suspension onto the spheroid core.

29. Use of pantoprazole multiparticulates according to any of claims 1 to 19 in preparing a medicament.

30. A composition comprising an oral dosage form containing an effective amount of a pantoprazole multiparticulate wherein, after oral administration thereof to a subject, the pantoprazole has a C_{max} of 62 to 66 ng/mL and an AUC of 89 to 94, for a 40 mg unit dose of pantoprazole.

29

Empf.zeit: 20/09/2005 17:00

Empf.nr.: 746 P.011

AMENDED SHEET

20/09/2005

28

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

FORMULACIONES DE MÚLTIPLES PARTÍCULAS DE PANTOPRAZOL**RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 Se describen compuestos de partículas múltiples de
pantoprazol sódico que evitan la adhesividad a tubos
nasogástricos y de gastronomía. Las partículas múltiples de
pantoprazol tienen un núcleo esferoide de pantoprazol o un
enantiómero del mismo, o una sal del mismo, un agente
10 tensioactivo, y un desintegrante; un sub-revestimiento que
está comprendido de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)
y agua, un revestimiento entérico en el sub-revestimiento, y
un revestimiento de sello final sobre el revestimiento
entérico, que se compone de hidroxipropilmetilcelulosa
15 (hipromelosa) y agua.

20

25

30

FORMULACIONES DE MÚLTIPLES PARTÍCULAS DE PANTOPRAZOL**Antecedentes de la Invención**

El pantoprazol, 5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol es un inhibidor de H⁺/K⁺-adenosina-trifosfato (ATP) (también conocido como inhibidor de bomba ácida o bomba de protones (PPI), en una enzima presente en las células parietales gástricas. Se cree que estos fármacos se metabolizan en las células parietales para activar los metabolitos de sulfenamida que inactivan el grupo sulfhidrilo de la bomba de protones, reduciendo de este modo la secreción de iones hidrógeno. Los PPI en general son bases lipófilas débiles con pobre solubilidad acuosa a pH bajo. Muchos PPI son inestables en soluciones de pH bajo y sufren degradación rápida catalizada por ácido, y son relativamente estables a pH neutral o alto.

Las actuales formulaciones orales comerciales de pantoprazol sódico son tabletas revestidas unitarias individuales. Ver, por ejemplo, patente de los Estados Unidos No. 5,997,903, que describe formas orales de pantoprazol que consisten de un núcleo, una capa intermedia y una capa exterior. El revestimiento actual tiene la tendencia de provocar adhesividad indeseable de la tableta al tracto gastrointestinal.

Las formulaciones de múltiples partículas, debido a su naturaleza de dispersión en el tracto gastrointestinal, muestran un efecto alimenticio reducido y variabilidad reducida en los momentos de vaciado gástrico, proporcionando de este modo variabilidad reducida inter- e intra-sujeto, en

comparación a las tabletas unitarias individuales (Intl. Journal of Pharmaceutics 140 [1996] 229-235).

Se han hecho varios intentos no exitosos en el pasado para desarrollar una formulación de múltiples partículas de pantoprazol. Sin embargo, estos intentos produjeron compuestos de múltiples partículas que no fueron bioequivalentes a las tabletas, sólo se encontró 70% de biodisponibilidad relativa. Otro intento usando diferentes tecnologías, revestimiento con semilla granulada y extrusión/esferonización, dio por resultado un compuesto que no proporciona la liberación apropiada en condiciones ácidas. Además, estos intentos produjeron un compuesto que fue inestable, como se observa por el descoloramiento, cuando se almacena a temperatura ambiente.

Breve Descripción de la Invención

La invención proporciona una formulación estable de múltiples partículas de pantoprazol que proporciona variabilidad reducida inter- e intra-sujeto.

En una modalidad, los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de la invención se componen de un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al menos un agente tensioactivo, al menos un desintegrante, y aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p de agua; un revestimiento entérico en el núcleo, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 15% p/p del núcleo esferoide; en donde los compuestos de múltiples partículas tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 mm de diámetro.

De manera ventajosa, las formulaciones de múltiples partículas de la invención son estables bajo condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente durante al menos doce meses. En base al análisis de tendencias usando los datos a temperatura ambiente durante doce meses y los datos a 40°C/75% de humedad relativa (RH) durante 6 meses, disponibles a la fecha, los compuestos de múltiples partículas de la invención deben tener una vida en anaquel durante más de 2 años. Típicamente, una formulación de múltiples partículas de la invención se considera estable si retiene 90% a 110% de su potencia durante el almacenamiento en vida en anaquel.

Esta formulación de múltiples partículas de pantoprazol de la invención está menos propensa a adherirse a las paredes intestinales, tubos nasogástricos y gastrónómicos, y material de bolsa, dando de este modo distribución predecible del compuesto de fármaco al sitio de liberación de fármaco. También proporciona un comienzo temprano de la acción para alivio de dolor gastro-intestinal y tiene una duración prolongada de acción. Esta formulación permite la dosificación a pacientes pediátricos y pacientes quienes tienen dificultad en engullir alimentos sólidos. Esta formulación también permite la distribución del fármaco mediante tubos nasogástricos y de gastrostomía.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona una formulación de múltiples partículas de pantoprazol que tiene una combinación única de excipientes y un agente tensioactivo (por ejemplo, polisorbato 80) que es compatible con pantoprazol sódico en la presencia de un ambiente de pH

alcalino. Además, la invención proporciona un proceso que utiliza bajo esfuerzo cortante durante la granulación y baja temperatura durante el secado para la preparación del compuesto de múltiples partículas. Este proceso contribuye a la estabilidad del núcleo de los compuestos de múltiples partículas de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona formulaciones de múltiples partículas de pantoprazol que tienen liberación reducida bajo condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutral, es decir, en el tracto gastrointestinal inferior.

La formulación de múltiples partículas de pantoprazol sódico de la invención proporciona un sistema mejorado para la distribución de pantoprazol a pacientes. La formulación comercializada, actual es una tableta monolítica individual. La presente formulación de esferoides de múltiples partículas, que es capaz del uso en una cápsula o en un envase plegado, se puede preparar por tecnología de extrusión/esferonización más revestimiento.

La composición del compuesto de múltiples partículas de la invención, y el revestimiento entérico, por ejemplo Eudragit, permite liberación reducida a pH (aprox 1) y liberación rápida a pH neutral (~7). Esto proporciona niveles sanguíneos más rápidos del fármaco, en pacientes, y de este modo, un comienzo más rápido de la acción. El valor $T_{retraso}$ más pequeño de la formulación de múltiples partículas en comparación a aquella de una tableta monolítica individual en base a los resultados de datos en perros indica comienzo más rápido de la acción de la formulación de múltiples partículas.

El uso de una formulación de múltiples partículas facilita la dosificación a pacientes pediátricos y a pacientes quienes tienen problemas en el engullimiento, al dispersar los esferoides en un líquido de suspensión o por
5 aspersion/dispersión en un líquido de bajo pH tal como puré de manzana, antes de la administración. El líquido de suspensión se puede hacer antes de la administración al mezclar una mezcla de material en polvo con agua. El tamaño más pequeño de las múltiples partículas, en una cápsula o
10 bolsa o cualquier otro recipiente, también permite la dosificación a través de tubo nasogástrico o de gastrostomía.

Esta formulación permite un alivio más rápido de dolor de GI, y duración prolongada de acción (liberación
15 extendida) en comparación a la tableta comercializada actual.

I. Compuestos de múltiples partículas de la invención

De manera adecuada, los compuestos de múltiples partículas están en el intervalo de aproximadamente 0.1 a 2
20 mm, o de 0.5 mm a 1.5 mm, o de 0.7 mm a 1.25 mm, o de 0.8 mm a 1 mm. En una modalidad, los compuestos de múltiples partículas en una composición de la invención promedian aproximadamente 1 mm de diámetro.

Típicamente, los compuestos de múltiples
25 partículas de la invención no son mayores de aproximadamente 1 mm de tamaño a fin de facilitar el paso a través de tubos nasogástricos.

Los compuestos de múltiples partículas de la invención se componen, en un mínimo, de un núcleo esferoide
30 con un revestimiento entérico sobre el núcleo. Entre el

núcleo y el revestimiento entérico se puede aplicar un revestimiento de sello inicial, por ejemplo, que comprende un revestimiento de hidroxipropil-metilcelulosa (hipromelosa). También, sobre el revestimiento entérico se puede aplicar un revestimiento de sello final, por ejemplo, un revestimiento de hidroxipropil-metil-celulosa (hipromelosa). El núcleo esferoide se compone de, a lo mínimo, un pantoprazol o una sal del mismo, y un agente tensioactivo.

10 Como se usa en la presente a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "pantoprazol" se refiere a 5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol y enantiómeros del mismo y el término "compuesto de pantoprazol" incluye 15 pantoprazol y enantiómeros y sales e hidratos de los mismos. El compuesto activo, el pantoprazol se describe en la Patente Europea 166,287, que describe la preparación del mismo, y está disponible comercialmente bajo el nombre comercial PROTONIX®. Los ejemplos de sales farmacéuticamente 20 aceptables de pantoprazol incluyen, por ejemplo, sodio, magnesio y calcio, entre otros; aún otros se describen en la Patente Europea 166,286, que se incorpora en la presente como referencia. La selección de una sal adecuada no es una limitación de la invención. En una modalidad, la sal es 25 sodio. Típicamente, el compuesto de pantoprazol está presente en el intervalo desde aproximadamente 5 a 50% p/p, de manera más preferente aproximadamente 20 a 45% p/p, del compuesto de múltiples partículas, total.

Los agentes tensioactivos adecuados se conocen por 30 aquellos expertos en la técnica. Sin embargo,

particularmente deseables son lauril-sulfato de sodio, polisorbatos, incluyendo, por ejemplo, polisorbato 80, y mezclas de estos componentes. Típicamente, el agente tensioactivo está presente en el núcleo en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% p/p, y de manera deseable, aproximadamente 5% p/p del núcleo. En otra modalidad, el agente tensioactivo se presenta en una relación de aproximadamente fármaco:agente tensioactivo 5:3 (por ejemplo, sesquihidrato de pantoprazol sódico a lauril-sulfato de sodio) a aproximadamente fármaco:agente tensioactivo 10:1 (por ejemplo, sesquihidrato de pantoprazol sódico a polisorbato 80). De manera ventajosa, los agentes tensioactivos en la formulación de múltiples partículas se han encontrado que mejoran la capacidad de humectación y de esta manera, la velocidad y el grado de liberación y absorción del pantoprazol sódico, de la formulación de múltiples partículas de la invención.

El núcleo esferoide puede contener además un desintegrante, un ajustador de pH y opcionalmente un aglutinante u otro excipiente tal como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2208). De manera adecuada, la cantidad total de los desintegrantes presentes en el núcleo es una cantidad de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 80% p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 70% p/p, o aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 45% p/p, o aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 42% p/p. En una modalidad, la cantidad total del fármaco aglutinante se representa por una relación desde aproximadamente 50:1 a aproximadamente 40:1 por peso de fármaco:aglutinante. La cantidad total de un ajustador de pH

en la formulación puede variar de aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 10% p/p del compuesto de múltiples partículas, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 8% p/p, o aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 7% p/p. Sin embargo, estos porcentajes se pueden ajustar conforme se necesite o se desee por un experto en la técnica.

El desintegrante se puede seleccionar de entre otros desintegrantes conocidos, incluyendo, por ejemplo, celulosa, crospovidona, entre otros. En una modalidad, el desintegrante se selecciona de entre celulosa microcristalina y crospovidona, y mezclas de los mismos. El aglutinante se puede seleccionar de entre aglutinantes conocidos, incluyendo, por ejemplo celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad, el aglutinante es hidroxilpropilmetilcelulosa (hipromelosa). Los ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Aún otros componentes adecuados serán fácilmente evidentes por un experto en la técnica.

En una modalidad, el núcleo esferoide contiene, p/p en base la núcleo no revestido seco, aproximadamente 45% de sesquihidrato de pantoprazol sódico (aproximadamente 40% de pantoprazol libre), aproximadamente 25 a 30% y de manera preferente aproximadamente 27% de celulosa microcristalina, a aproximadamente de 4 a 6%, y de manera preferente aproximadamente 5% de polisorbato 80, aproximadamente 14 a 16% y de manera preferente de aproximadamente 15% de crospovidona, aproximadamente de 0.5 a 2%, de manera preferente aproximadamente 1% de hipromelosa 2208, aproximadamente de 5 a 8%, y de manera preferente

aproximadamente 6.5% de carbonato de sodio. En una modalidad, el núcleo esferoide contiene:

5

Sesquihidrato de pantoprazol sódico	45.24% p/p
celulosa microcristalina	27.25% p/p
polisorbato 80	5% p/p
crospovidona	15% p/p
hipromelosa 2208	1% p/p
carbonato sódico	6.5% p/p

En otra modalidad, el núcleo esferoide contiene:

10

15

Ingredientes	Cantidad/ Cápsula	% p/p, en base al peso total de compuesto de múltiples partículas
Sesquihidrato de pantoprazol sódico	45.11	21.911
Celulosa microcristalina, NF/EP (Avicel pH 101)	27.39	13.304
Polisorbato 80, NF, Fuente vegetal	5.00	2.429
Crospovidona, NF (Poliplasdon XL)	15.00	7.286
HPMC USP/EP (Methocel) K3	1.00	0.486
Carbonato sódico, NF	6.50	3.157
Agua purificada, USP/BP/EP		c.s. para hacer masa húmeda*
Total	100.00 mg	48.573

20

Aunque se remueve la humedad del núcleo durante el proceso de secado que se describe más adelante, el núcleo retiene de manera preferente cerca de 1% a aproximadamente 2% p/p de agua. Sin que se desee que se una por teoría, los inventores creen que este contenido de agua contribuye a la estabilidad de este compuesto de múltiples partículas en comparación a los intentos fallidos de la técnica anterior en la formación de pantoprazol en múltiples partículas.

Opcionalmente, se puede aplicar directamente un revestimiento de sello inicial (o sub-revestimiento) al

97

núcleo antes del revestimiento con el revestimiento entérico. Aunque los componentes de este revestimiento de sello se pueden modificar por el experto en la técnica, un revestimiento de sello inicial particularmente adecuado se compone de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua. Por ejemplo, un revestimiento de sello inicial adecuado se puede aplicar como una solución de hipromelosa al 7.5% p/p. Típicamente, este revestimiento de sello está en el intervalo de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 4% p/p del núcleo revestido o aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 2% p/p del compuesto de múltiples partículas revestido.

En una modalidad, un compuesto de múltiples partículas con un sub-revestimiento contiene:

	Ingredientes	Cantidad/Cápsula	% p/p, en base al peso total de compuesto de múltiples partículas
20	<u>A. Sub-revestimiento:</u>	4.00 mg	1.943
	Gránulos de Pantoprazol Sódico (40 mg de pantoprazol por gránulos de 100 mg)	100.00 mg	48.573
	Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, USP, 6 cps	4.00 mg	1.943
25	Agua purificada, USP/BP/EP * removido durante procesamiento	9.33 mg*	
	Total	104.00 mg	50.516

El revestimiento entérico se aplica sobre el revestimiento de sello inicial, si está presente, o

98

directamente al núcleo esferoide no revestido. De manera adecuada, el revestimiento entérico se aplica tal que reviste el núcleo en una cantidad de aproximadamente 10 a 15% p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 30% p/p, o aproximadamente 25% p/p a 30% p/p del compuesto de múltiples partículas. En una modalidad, el revestimiento entérico es aproximadamente 27.5 a 32.5% p/p del compuesto de múltiples partículas. De manera adecuada, el revestimiento entérico contiene un compuesto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tal como el Eudragit L 30D-55 comercialmente disponible. En una modalidad, el revestimiento entérico está compuesto de un copolímero de Eudragit L30D-55, talco, citrato de trietilo, hidróxido de sodio y agua. De manera más particular, el revestimiento entérico puede contener aproximadamente 30% p/p de compuesto de múltiples partículas (aplicado como una dispersión al 30% en peso) de revestimiento de Eudragit L 30D-55; aproximadamente 15% p/p de talco, aproximadamente 3% de citrato de trietilo, un ajustador de pH tal como hidróxido de sodio y agua. Se pueden seleccionar otros materiales adecuados para el uso en el revestimiento entérico que incluye, por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares.

En una modalidad, un compuesto de múltiples partículas de la invención se proporciona con un sub-revestimiento sobre el núcleo y un revestimiento entérico como sigue:

101

Ingrediente	Cantidad/cápsula	% p/p en base al peso total del compuesto de múltiples partículas
Núcleo + sub-revestimiento	100.20 mg	48.67
Eudragit L30D-55	208.00 mg 62.40 (sólidos)	30.309
Talco, USP, Atac 500V	31.20 mg	15.155
Hidróxido de sodio, NF solución 1 N	9.30 mg 0.36 (sólidos)	0.175
Citrato de trietilo, PG/NF	6.24 mg	3.031
Agua purificada, USP/BP/EP * removida durante procesamiento	183.38 mg*	
Total	204.20 mg	99.186

En una modalidad, el compuesto de múltiples partículas con revestimiento entérico se reviste adicionalmente con un revestimiento de sello final. De manera adecuada, este revestimiento de sello final está comprendido de hidroxipropilmetilcelulosa, y aproximadamente 0.1% p/p a 10% p/p del compuesto de múltiples partículas revestido, 0.1% p/p a aproximadamente 5% p/p, o aproximadamente 0.2% p/p a aproximadamente 4% p/p.

En una modalidad, un revestimiento de sello final de hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0.5 a 1% p/p del compuesto de múltiples partículas en agua (que se remueve durante el procesamiento) se aplica sobre el revestimiento entérico. Después de esto, se puede aplicar opcionalmente un revestimiento de talco sobre el revestimiento de sello final, en una cantidad de aproximadamente 0.05 p/p a aproximadamente 1% p/p, y de manera preferente 0.1% p/p a 0.5% p/p.

En una modalidad, la formulación resultante de múltiples partículas de la invención logra una relación AUC

100

media geométrica de prueba/referencia de 89 a 94 con un
intervalo de confianza da 90% de 84 a 100 para la relación o
logra una relación de C_{max} media geométrica de
prueba/referencia de 62 a 66 con un intervalo de confianza
5 de 90% de 56 a 74 para la relación o un perfil de disolución
in vitro como se muestra a continuación:

10

15

Medio	Tiempo	% de Liberación de fármaco			
		Inicial	6 meses a 25°C/60% de RH	6 meses a 40°C/75% de RH	Objetivo
Acido (pH 1.0)	2 hrs.	0.33	0.45	0.6	NMT 10%
Seguido por Amortiguador Alcalino (pH 6.8)	3 min.	-	0.91	0.85	-
	6 min.	-	3.61	1.83	-
	9 min.	-	52.25	16.45	-
	12 min.	-	89.85	75.15	-
	15 min.	101.58	97.15	91.92	-
	30 min.	105.29	100.57	98.98	-
	45 min.	105.29	100.57	99.14	NLT 75%
	60 min.	105.06	100.52	99.07	-

20

En otra modalidad, la formulación resultante de
múltiples partículas de la invención logra una AUC media de
5451 a 5629 ng.h/ml y una C_{max} media de 1865 a 1929 ng/ml o
un perfil de disolución in vitro como se muestra a

25

Lote	% de Liberación de Fármaco*			
	Acido 2 horas	Amortiguador (min.)		
		15	30	45
Inicial	0.08	101.77	107.44	107.38
6 meses a 40°C/75% de RH	0.73	95.44	101.12	101.2
12 meses a 25°C/60% de RH	0.30	96.11	101.92	102.20

* Especificaciones: Ácido a 2 horas.- NMT 10.0%;
Amortiguador a 45 minutos - NLT 75%.

30

Sin embargo, la invención no se limita a estos

103

101

perfiles de ejemplo.

Sin que se desee que se una por teoría, se cree que la capa de revestimiento de sello final de hidroxipropilmetilcelulosa proporciona una barrera física para contacto reducido entre la capa mucoadhesiva de Eudragit y el tracto GI superior, y de este modo permite el tránsito confiable de los compuestos de múltiples partículas al ambiente de pH apropiado en el tracto GI para la liberación efectiva y absorción efectiva del fármaco.

Además, la capa de revestimiento de sello final de hidroxipropilmetilcelulosa imparte propiedades anti-adhesividad a los compuestos de múltiples partículas y de esta manera los compuestos de múltiples partículas no se adhieren al material de bolsa y/o tubo nasogástrico. Los compuestos de múltiples partículas de la invención son útiles para administración vía el tubo nasogástrico y vía vehículos de alimentación, particularmente vehículos de alimentación ácida.

II. Método para producir formulaciones de múltiples partículas de la invención

En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir las formulaciones de múltiples partículas de la invención.

Típicamente, los compuestos de pantoprazol no revestidos se preparan como sigue. Los componentes secos, incluyendo, al menos el compuesto de pantoprazol y el aglutinante se mezclan en seco en un mezclador adecuado bajo condiciones de bajo esfuerzo cortante. Las condiciones adecuadas de bajo esfuerzo cortante se pueden lograr fácilmente usando por ejemplo un mezclador Hobart, en un

104

intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm, y de manera más deseable, 32 rpm. Sin embargo, un experto en la técnica será capaz de lograr condiciones comparables de bajo esfuerzo cortante usando diferente equipo, con el rpm
5 ajustado a los ajustes apropiados de bajo esfuerzo cortante para el equipo seleccionado. Opcionalmente, se puede sustituir hidroxipropilmetilcelulosa o crospovidona o incluir adicionalmente en este paso. Adicionalmente, se puede incluir un ajustador de pH en este paso.

10 De manera subsiguiente, los componentes líquidos, por ejemplo, el agente tensioactivo y agua, se mezclan para ofrecer un compuesto granulado por mezclado bajo condiciones de bajo esfuerzo cortante. Las condiciones adecuadas de bajo esfuerzo cortante se puede lograr fácilmente usando por
15 ejemplo, un mezclador Hobart, en un intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm, y de manera más deseable de 32 rpm. Sin embargo, un experto en la técnica será capaz de lograr condiciones comparables de bajo esfuerzo cortante usando diferente equipo, con el rpm ajustado a los ajustes
20 apropiados de bajo esfuerzo cortante para el equipo seleccionado. La granulación entonces se extruye y esferoniza usando un dispositivo adecuado (por ejemplo, extrusor/esferonizador NICA) y los esferoides resultantes se secan, se tamizan, y opcionalmente se mezclan antes del
25 almacenamiento.

Los inventores han encontrado que se proporciona una ventaja significativa a la estabilidad del compuesto cuando los compuestos de múltiples partículas de la invención se secan a baja temperatura. De manera deseable,
30 los núcleos esferoides de los compuestos de múltiples

partículas de pantoprazol de la invención se secan a un porcentaje (%) de pérdida en el secado (LOD) de 3.4% a 4.3%. Como se usa en la presente, secado a baja temperatura se refiere a una temperatura que no excede aproximadamente 40°C durante un periodo de 10 a 12 horas. Cuando las condiciones de secado exceden esta temperatura y periodo de tiempo, se observan impurezas que contribuyen a la inestabilidad. En una modalidad, el secado del núcleo se realiza en el intervalo de 35°C a 40°C, a aproximadamente 37°C a 39°C durante aproximadamente 8 a 72 horas. En otra modalidad, el núcleo se seca a aproximadamente 40°C durante 10 a 12 horas. De manera adecuada, cuando las capas de revestimiento se aplican como se describe, la temperatura de secado para las varias capas de revestimiento también está en ese intervalo.

Opcionalmente, se puede aplicar un revestimiento de sello inicial de un polímero hidrófilo a los compuestos de múltiples partículas, no revestidos. Por ejemplo, un revestimiento de sello inicial compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa y agua purificada se puede aplicar en un revestidor de lecho fluido, por ejemplo, por rociado.

El revestimiento entérico se puede aplicar directamente al núcleo esferoide no revestido, es decir, el compuesto de múltiples partículas no revestido, o se puede aplicar sobre un revestimiento de sello inicial. El revestimiento entérico como se describe anteriormente, se aplica típicamente en un revestidor Wurster de lecho fluido.

En una modalidad, se aplica un revestimiento de sello final sobre el revestimiento entérico y, opcionalmente, se utiliza talco en el paso final antes del

relleno de los compuestos de múltiples partículas en una unidad de envasado adecuada.

El compuesto de múltiples partículas de la invención puede estar en cualquier forma adecuada incluyendo, por ejemplo, gránulos, comprimidos, cuentas, minicuentas, células, perlas, micro cápsulas, miliesferas, nanocápsulas, microesferas, plaquetas, tabletas y cápsulas, dependiendo de la ruta deseada de distribución.

III. Formulaciones, Equipos y Métodos de distribución

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos que contienen los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de la invención.

De manera adecuada, las composiciones de múltiples partículas de la invención se formulan tal que un paciente
15 recibe una cantidad adecuada del pantoprazol, por ejemplo, 5 mg a 200 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 40 mg (medida en base a pantoprazol libre). De manera preferente, las formulaciones son tal que se distribuyen a dosis adecuadas en una unidad de dosis
20 individual. Estas dosis se pueden administrar diariamente durante un periodo adecuado de tiempo, por ejemplo, de 4 semanas a 8 semanas, pero se pueden distribuir durante un periodo más corto de tiempo, por ejemplo de 3 días a 3 semanas, de una semana 3 meses, o durante un periodo más
25 prolongado, por ejemplo, más de 6 meses, o más tiempo. Estas composiciones se pueden distribuir solas o en combinación con un antiácido u otra composición adecuada.

En una modalidad, la invención proporciona un método para tratar humanos al administrar una dosis efectiva
30 de los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol tal

105

que se logren una área bajo la curva (AUC) al menos bioequivalente a una tableta de 40 mg de Protonix[®] y C_{max} como se lista en la Tabla VI.

En una modalidad, los compuestos de múltiples
5 partículas de pantoprazol se envasan para el uso por el paciente o su cuidador. Por ejemplo, los compuestos de múltiples partículas se pueden envasar en una hoja u otro envase adecuado y son adecuados para el mezclado en un compuesto alimenticio (por ejemplo, puré de manzana y otros
10 vehículos alimenticios ácidos) o en una bebida para consumo para el paciente.

Las formulaciones de múltiples partículas de pantoprazol de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras del
15 estómago y duodeno y síndrome de Zollinger-Ellison.

En otra modalidad, los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol se suspenden en un líquido de suspensión fisiológicamente compatible.

En aún otra modalidad, los compuestos de múltiples
20 partículas de pantoprazol se rellenan en cápsulas, cápsulas de núcleo sólido, o similares para la distribución oral.

En aún una modalidad adicional, la invención proporciona un método para tratar un sujeto en necesidad del mismo al administrar una dosis efectiva de los compuestos de
25 múltiples partículas de pantoprazol de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran modalidades específicas de la invención y no son una limitación de la presente invención.

Ejemplo 1.- Formulaciones de Múltiples Partículas de
30 Pantoprazol Sódico

108

Usando un extrusor/esferonizador NICA, durante el desarrollo inicial de la formulación, se fabricaron varios prototipos de compuestos de múltiples partículas no revestidos para obtener un perfil objetivo de liberación inmediata similar a o más rápido que la tableta no revestida de pantoprazol sódico, actualmente disponible como tabletas Protonix de (20 mg y 40 mg). Se evaluaron los niveles del desintegrante crospovidona de 5 a 28.5% y el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa de 0.5 a 1%, durante la preparación de los compuestos de múltiples partículas no revestidos sobre cuatro lotes.

A. Preparación de Compuestos de Múltiples Partículas de Pantoprazol Sódico, No Revestidos.

De manera más particular, se mezclaron en seco en un mezclador Hobart sesquihidrato de pantoprazol sódico, celulosa microcristalina, hidroxipropil-metilcelulosa (hidromelosa 2208), crospovidona y carbonato de sodio. Posteriormente, se adicionaron polisorbato 80, NF (fuente vegetal) y agua purificada, USP, al mezclador Hobart. El compuesto granulado resultante se extruye y esferoniza en un extrusor/esferonizador NICA^{MR} y los esferoides se secan en bandeja a una temperatura no mayor de 40°C y se tamizan, seguido por transferencia a un mezclador PK. Los esferoides finales se almacenan en tambores.

Uno de los lotes (aproximadamente lote de 200 g) con 15% del desintegrante, crospovidona y con 1% de hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa 2208) se seleccionó como un prototipo con perfil de liberación similar. El corte del tamiz de los esferoides no revestidos de este lote estaba entre 500-1000 micras.

107

B. Lote de Laboratorio de Prototipo (Lote A)

Se revistieron aproximadamente 100 gramos de estos esferoides no revestidos en un revestidor de Lecho Fluido Wurster de 3 pulgadas con Eudragit L30D-55 e hipromelosa para dar por resultado compuestos de múltiples partículas con revestimiento Entérico.

Durante el revestimiento de este lote, el nivel del revestimiento de sello inicial de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) fue de 4% de peso de los compuestos de múltiples partículas no revestidos. El % p/p del polímero seco Eudragit L30D-55 usado fue 22.16%. En el lote de revestimiento, se introdujo talco como polvo seco en la cámara de revestimiento en lugar de ser una parte de la suspensión. Esto fue debido al pequeño tamaño de boquilla (0.5 mm) usado para revestimiento de lote de 100 g, que potencialmente se puede atascar. El por ciento de talco y citrato de trietilo usado para el lote de laboratorio fue menor en comparación a los lotes clínicos que se prepararon de manera subsiguiente. Los compuestos de múltiples partículas se rellenan a mano en cápsulas HPMC tamaño #2 a un peso de relleno de 206 mg. Las cápsulas se probaron in vitro en HCl 0.1 N y amortiguador de fosfato de pH 6.8. Se liberó menos de 1% en medio ácido en 2 horas y más de 80% se liberó en medio básico en 45 minutos como se desea.

Estas cápsulas se probaron en perros. Se compararon la C_{max} y AUC contra la tableta Protonix 20 mg, comercializada actual (y los valores se extrapolaron a la concentración de 40 mg). Se ve que estos compuestos de múltiples partículas liberaron fármaco a una velocidad mucho más rápida que la tableta Protonix actual en amortiguador de

110

108

fosfato pH 6.8 como se desea. El revestimiento de sello final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua. Este lote se envasó como esferoides en frascos de vidrio claro y se colocó en estabilidad a condiciones 5 aceleradas (30°C/65% de humedad relativa (RH) y 40°C/75% de RH). La estabilidad se monitorizó durante 3 meses. Los resultados de potencia y disolución se presentan en la Tabla I. Los compuestos de múltiples partículas fueron estables durante el periodo de tres meses y una dosis equivalente de 10 40 mg de compuestos de múltiples partículas rellena en cápsulas en cada punto de tiempo de estabilidad cumplió con todos los criterios de disolución y estabilidad.

Se probó la disolución al rellenar los esferoides almacenados en caparazón de cápsula, y al disolver en HCl 15 0.1 N (liberación objetivo a 2 horas: no más de (NMT) 10%), seguido por disolución en amortiguador de fosfato pH 6.8 (liberación objetivo a 45 min; no menos de (NLT) 75%. Los criterios de aceptación requirieron además una concentración de 90 a 110% de lo establecido en la etiqueta.

20

25

30

MM

109

Tabla I: Estabilidad de compuestos de múltiples partículas en frascos de vidrio claro

5	Prueba	Tiempo	Concentración (HPCL)% de etiqueta	Disolución- Por ciento Liberado
	Unidad			HCl 0.1 N Disolución secundaria en amortiguador de fosfato
	Inicial		100.0%	0.9% 91.6%
	Temperatura ambiente	1 mes	97.2%	0.8% 88.5%
		7 meses	108.5%	0.8% 94.1%
10	30°C/60% de RH	1 mes	99.3%	0.5% 83.4%
		2 meses	98.3%	NA NA
		3 meses	104.4%	0.7% 82.2%
	40°C/75% de RH	1 mes	95.4%	0.7% 86.1 ¹
		2 meses	97.3%	NA NA
		3 meses	102.7%	0.7% 89.4%

15 ¹ Una cápsula.- 78% liberado.

Ejemplo 2.- Formulaciones de Múltiples Partículas de Pantoprazol Sódico Revestidas (Lote B)

En base al lote A de laboratorio, se elaboró un lote a mayor escala adicional de 1400 g usando un revestidor de lecho fluido Wurster de 7 pulgadas durante el revestimiento para este lote, el nivel de revestimiento de sello inicial de hidroxipropilmetilcelulosa fue de 2% del peso de los compuestos de múltiples partículas no revestidos en comparación a 4% de Lote A revestido. El% p/p del polímero seco, Eudragit L30D-55 usado fue de 22.16% p/p. También, el talco se adicionó directamente a la suspensión de revestimiento puesto que se usó un gran tamaño de boquilla (1 mm).

La liberación inicial de los compuestos de múltiples partículas revestidos en ácido 0.1 N fue alta

112

110

(9.0%) y muy cercana al límite de 10%. Este lote (B) no cumplió con los criterios de estabilidad y disolución cuando se probó a condiciones aceleradas (30°C/60% de humedad relativa (RH) y 40°C/75% de RH). El ensayo de este lote
5 indicó que un revestimiento de sello inicial de más de 2% de compuestos de múltiples partículas no revestidos mejora la estabilidad de los compuestos de múltiples partículas. Adicionalmente, puede ser benéfico, más carga de polímero entérico para controlar la liberación en medio ácido
10 conforme aumenta en escala el proceso.

Ejemplo 3.- Preparación de Lote de Compuesto de Múltiples Partículas de Pantoprazol a Mayor Escala

A. Lote Técnico

Usando un extrusor/esferonizador NICA, se preparó
15 un lote técnico de 36 kg de compuestos de múltiples partículas no revestidos y 20 kg de este lote se revistieron de forma entérica en una máquina Glatt GPCG-15 para dar por resultado un lote de 32 kg de compuestos de múltiples partículas revestidos. El% p/p del polímero seco, Eudragit
20 L30D-55 usado fue 22.16% p/p. Este lote se rellenó en cápsulas HPMC tamaño #3 a un peso de relleno de 156 mg. La liberación en HCl 0.1 N a 2 horas fue mayor que el 10% deseado. En base a esto, tomando en cuenta los efectos de aumento de escala, se hicieron ajustes menores a la fórmula
25 y proceso para el lote clínico.

B. Lote Clínico

Dos sub-lotes de 12 kg de una masa granulada húmeda se extruyeron y esferonizaron en un extrusor/esferonizador NICA dando por resultado compuestos
30 de múltiples partículas húmedos. Los compuestos de múltiples

113

partículas se secaron en bandeja a 40°C durante 10 a 12 horas al% de LOD deseado de 3.4% a 4.3%. El lote se tamizó y sólo se usaron 16 kg de los compuestos de múltiples partículas revestidos para revestimiento para asegurar 5 uniformidad e integridad del revestimiento en la máquina GPCG-15. Los compuestos de múltiples partículas no revestidos tamizados se revistieron con un revestimiento de sello inicial de hidroxipropilmetilcelulosa, seguido por un revestimiento entérico de Eudragit L30D-55, seguido por un 10 revestimiento final de hidroxipropilmetilcelulosa para dar por resultado 33 kg de compuestos de múltiples partículas revestidos. Este lote se rellenó en cápsulas HPMC tamaño #2 a un peso de relleno de 206 mg.

La liberación en HCl 0.1 N a 2 horas fue menor que 15 el limite de 10% y en amortiguador de fosfato pH 6.8, fue mayor que el limite de 80% a 45 minutos. El lote cumplió con las características de liberación *in vitro*. La fecha de estabilidad de 1 mes mostró que los compuestos de múltiples partículas fueron estables a 40°C/75% de RH durante un mes. 20 Actualmente, este lote es estable hasta un año a temperatura ambiente y hasta 6 meses a 40°C/75% de RH. El estudio de estabilidad a condición de temperatura ambiente más allá de un año está en curso. Los resultados del estudio de estabilidad a temperatura ambiente de un año de este lote se 25 muestran en la siguiente Tabla II.

La cápsula rellena de esferoides tiene una liberación *in vitro* más rápida (disolución) en comparación a la tableta Protonix de 40 mg en amortiguador de fosfato pH 6.8.

112

Tabla II: Estabilidad de Cápsulas Rellenas con Esferoides de
Pantoprazol Sódico, 40 mg

5	Prueba	Apariencia y descripción	Concentrac ión (HPLC)	Agua (KF)	Pureza		Disolución	
	Especifi- cación	#2 Cápsulas blancas opacas (tapa y cuerpo) que contienen esferoides coloreados blanquecinos a blancos	90.0- 110.0% de marcado en etiqueta (LC)	Para Informaci ón	Impureza Conocida o Descono cida Individual Más grande 0.5 (RRT)	Impurezas Conocidas y Desconoci das Totales 0.5	Disolució n en HCL 0.1 N NMT 10% en 2 horas. Se Ajusta a USP <724>	Disolución en Amortigua dor de Fosfato NLT 75% en 45 min. Se Ajusta a USP <724>
10								

15	Prueba	Apariencia y descripción	Concentració n (HPLC)	Agua (KF)	Pureza		Disolución	
	Unidad		%	%	%	%	%	%
20	Inicial	Se ajusta	100.3	5.1	BRL	BRL	0	105
	Inicial (sólo esferoides) ^a						0	107
25	25°C/60% de RH							
	1 Mes	Ningún Cambio	99.5	5.2	0.17 (1.39)	0.17	1	103
	2 Meses	Ningún Cambio	101.4	4.6	0.15 (1.38) ^b	0.23	0	101
	3 Meses	Ningún Cambio	101.2	4.5	0.17 (1.39)	0.17	0	100
	6 Meses	Ningún Cambio	101.3	4.5	0.18 (1.38) ^b	0.24	0	100
	6 Meses (sólo esferoides) ^a						0	112

MS

Tabla II: Estabilidad de Cápsulas Rellenas con Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg

15 más de, NLT = No menos de, RRT = Tiempo de retención relativo.

^a: Resultados de disolución inicial y de revalidación se proporcionan para Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg/206 mg, que es el lote actual de esferoides usado para la
20 elaboración de cápsulas rellenas de Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg.

^b: corresponde a la impureza a RRT = 1.39.

Ejemplo 4.- Evaluación de Formulación del Lote A en Perros Beagle

25 Los datos de relación in vitro de la formulación de múltiples partículas de pantoprazol sódico muestran una liberación más rápida que la tableta comercializada actual. Esto proporciona absorción temprana y de este modo un comienzo más rápido de la acción. Los datos en perros
30 muestran claramente niveles tempranos de fármaco, de

pantoprazol sódico de compuesto de múltiples partículas en comparación a las tabletas monolíticas individuales. El comienzo más temprano de la acción proporciona alivio más rápido de dolor gástrico y otros trastornos gastrointestinales (GI).

Se han evaluado formulaciones de pantoprazol sódico en Perros BEAGLE ($n = 5$). Los parámetros farmacocinéticos medios (SD) y la biodisponibilidad relativa del pantoprazol se ilustran en la Tabla III más adelante.

Como se ilustra, el lote de laboratorio no optimizado de formación de múltiples partículas de pantoprazol sódico dosificada en perros muestra tiempo de retraso más pequeño que la tableta comercializada actual. En la siguiente tabla, AUC se refiere al área bajo una curva que grafica la concentración media contra el tiempo de protocolo. C_{max} se refiere al valor de concentración máxima observada en la muestra sanguínea después de la administración. $T_{retraso}$ se refiere al punto de tiempo cuando se presenta C_{max} . $T_{retraso}$ se refiere al tiempo después de la administración antes de que se observen cantidades efectivas del fármaco en la circulación; $T_{1/2}$ (hr) proporciona la vida media para la eliminación del fármaco. La biodisponibilidad relativa compara la absorción de un compuesto desde el intestino en comparación a una dosis dada intravenosamente (asumido al 100%).

115

Tabla III
Parámetros farmacodinámicos medios (SD) y biodisponibilidad
relativa de pantoprazol

5	Parámetro	Tableta Comercial 20 mg Lote A Pantoprazol Na ^a	Cápsula de Múltiples partículas 40 mg LOTE A con revestimiento entérico- Pantoprazol Na
	AUC (µg*hr/mL)	16.3 (2.46)	17.3 (2.33)
	C _{max} (µg/mL)	11.7 (3.55)	7.10 (1.76)
	T _{max} (hr)	1.70 (0.84)	1.20 (0.27)
	t _{retro}	1.10 (0.91)	0.25 (0.18)
	t _{1/2} (hr)	0.62 (0.17)	0.77 (0.21)
10	Biodisponibilidad Relativa	-	AUC: 108% ^b C _{max} 106% ^b

a: AUC y C_{max} se normalizan a una dosis de 40 mg

b: Con relación a la Tableta de Compuesto de Mercado.

Los datos en perros de la formulación de múltiples
15 partículas de pantoprazol sódico dan una AUC similar como la
tabla comercializada actual. Sin desear que se una por teoría,
se cree que se logra la liberación más rápida y una similar
AUC de los compuestos de múltiples partículas para disminuir
el nivel del agente de desintegración, crospovidona (en
20 comparación al nivel en la tableta) y al incorporar el
excipiente funcional polisorbato 80 en el núcleo de los
esferoides.

Ejemplo 5.- Formulaciones de Sesquihidrato de Pantoprazol
Sódico:Excipiente

25 Este estudio se realizó para determinar la
compatibilidad de sesquihidrato de pantoprazol sódico con
hipromelosa 2208, laurilsulfato de sodio (SLS),
crospovidona, y polisorbato 80.

A. Diseño de Estudio

30 El diseño consiste de dos conjuntos de muestra. El

118

primer conjunto contuvo fármaco y excipiente. El segundo conjunto contuvo fármaco, excipiente y aproximadamente 2 μ l de agua. La razón para el agua junto con el fármaco y el excipiente es ver si agua adicional presente causa alguna incompatibilidad.

Los excipientes se mezclaron con el fármaco en la relación indicada en la siguiente tabla. Los excipientes y fármacos se pesaron en un frasco de vidrio. Entonces, los frascos se sometieron a vórtice durante 15 segundos. De manera similar, se preparó un segundo conjunto de muestras. Se adicionaron aproximadamente 2 μ l (la cantidad más pequeña de agua que se puede adicionar con la pipeta en el laboratorio) a estos frascos. Entonces, los frascos se sometieron a vórtice durante 5 segundos. Finalmente, el primero y segundo conjunto de frascos se taparon y colocaron en cámaras de estabilidad. Las condiciones probadas fueron 40°/75% de RH y 51°C durante 3 semanas.

B. Resultados

Los resultados de este estudio de compatibilidad de fármaco-excipiente se presentan como % de recuperación en la Tabla IV más adelante. Los criterios de selección para la compatibilidad o incompatibilidad se basan en el % de recuperación entre 90-110%.

Tabla IV: Resultados de Compatibilidad Fármaco:Excipiente

Excipiente	Relación de Fármaco: Excipiente	% de recuperación			
		Fármaco + Excipiente		Fármaco + Excipiente + Agua	
		40°C/75% de RH	51°C	40°C/75% de RH	51°C
		3 semanas	3 semanas	3 semanas	3 semanas
Control (Fármaco solo)	-	94.67	100.53	94.60	96.64
Hipromelosa 2208, USP, 3 cps	10:1	99.209	93.248	93.811	97.421
Lauril-Sulfato de Sodio (SLS)	5:3	99.947	98.763	95.466	95.068
Crospovidona, NF	10:1	100.080	98.908	97.201	105.718
Polisorbato 80, NF BP/EP (fuente vegetal)	10:1	98.301	90.961	99.908	81.405

117

De los resultados mostrados en la tabla, se pueden extraer las siguientes conclusiones: la hipromelosa 2208, SLS, crospovidona y polisorbato 80 son compatibles con el sesquihidrato de pantoprazol sódico a 40°C/75% de RH durante 3 semanas. La hipromelosa 2208, SLS y crospovidona son compatibles con sesquihidrato de pantoprazol sódico a 40°C/75% de RH y 51°C con y sin agua adicional durante 3 semanas.

En este estudio, no se estudiaron compuestos de degradación. Sin embargo, la formulación clínica pediátrica [sesquihidrato de pantoprazol sódico, 45.24% p/p; celulosa microcristalina, 27.25% p/p; polisorbato 80, 5% p/p; crospovidona 15% p/p; hipromelosa 2208 1% p/p; carbonato de sodio 6.5% p/p; agua purificada c.s.], se estudió bajo condiciones aceleradas de 40°C/75% de RH y es estable hasta 6 meses, proporcionando una vida en anaquel a temperatura ambiente de 2 años.

Los componentes de la formulación pediátrica se proporcionan en la siguiente Tabla V.

Tabla V

Formulación:		Compuestos de múltiples partículas	
Núcleo:			
Ingredientes	Cantidad/Cápsula	% p/p	
Sesquihidrato de Pantoprazol Sódico	45.11	21.911	
Celulosa Microcristalina, NF/EP (Avicel PH 101)	27.39	13.304	
Polisorbato 80, NF Fuente vegetal	5.00	2.429	
Crospovidona, NF (Poliplasdone XL)	15.00	7.286	
HPMC USP/EP (Methocel) K3	1.00	0.486	

120

Tabla V (continuación)

	Formulación:	Compuestos de múltiples partículas	
	Carbonato de Sodio, NF	6.50	3.157
	Agua Purificada, USP/BP/EP		c.s. para hacer masa húmeda*
5	Total	100.00 mg	48.573
	Revestimiento entérico:	100.20 mg	48.67
	Eudragit L30D-55	208.00 mg 62.40 (sólidos)	30.309
	Talco, USP, Altaic 500V	31.20 mg	15.155
	Hidróxido de sodio, NF, Solución 1N	9.30 mg 0.36 (sólidos)	0.175
	Citrato de Trietilo, PG/NF	6.24 mg	3.031
10	Agua Purificada, USP/BP/EP	183.38 mg*	* removido durante el procesamiento
	Total	204.20 mg	99.186
	Revestimiento de Sello Final:	1.54 mg	0.748
	Hidroxipropilmetilcelulosa, USP 2910, 6 cps	1.54 mg	0.748
	Agua Purificada, USP/BP/EP	18.99 mg*	* removido durante el procesamiento
15	Total	205.74 mg	99.934
	Talco, USP, Altaic 500V	0.14 mg	0.068
	Total	205.88 mg	100.002

Ejemplo 6.- Evaluación de Formulación de Pantoprazol Sódico en Sujetos Adultos Humanos

20 En este estudio, se administró formulación pediátrica clínica, formulada como se describe, de pantoprazol sódico de 40 mg, a adultos humanos saludables (n = 24) al rociar en puré de manzana, en forma de tableta, o como una suspensión acuosa preparada usando una mezcla de
25 polvo inactivo y agua (8 en capa grupo).

 En la siguiente Tabla VI, la columna 1 proporciona los parámetros farmacocinéticos (PK), AUC (área bajo la curva de concentración), AUC_T es el área bajo la curva de tiempo-concentración, y C_{max}, es la concentración máxima. La
30 segunda columna proporciona la relación de media geométrica

119

de prueba/referencia (GM). La tercera columna proporciona el intervalo de confianza para la relación GM. [La FDA considera un compuesto de prueba como que es bioequivalente a un compuesto de referencia si el intervalo de confianza en 90% (CI) de la relación media geométrica de AUC y C_{max} entre la prueba y la referencia caen dentro de 80-125%].- El intervalo de confianza se calcula usando el programa WinNonlin.

Tabla VI: Resultados de estudio de PK en Humanos

A. Esferoides rociados en puré de manzana:

Parámetro PK	Relación GM de Prueba/referencia	% de CI para relación*
AUC	90	84-96
AUC _T	89	84-95
C _{max}	62	56-70

B. Esferoides en suspensión:

Parámetro PK	Relación GM de Prueba/referencia	% de CI para relación*
AUC	94	88-100
AUC _T	94	88-100
C _{max}	66	60-74

El tiempo de retraso en la solución de la tableta fue mayor en comparación a las formulaciones en suspensión y de rociado. El fármaco completo en la tabla se liberó durante un intervalo de tiempo pequeño y por lo tanto se obtiene una C_{max} mayor. Con las formulaciones de esferoides, el fármaco de cada esferoide se liberó durante un intervalo de tiempo más prolongado y por lo tanto la C_{max} es menor que la de la tableta. Sin embargo, el periodo de tiempo después de la administración que el pantoprazol permaneció en la

122

circulación es similar para las tres formulaciones.

Todos los documentos identificados en la presente se incorporan como referencia. Un experto en la técnica reconocerá que se pueden variar sin apartarse de la presente
5 invención modificaciones menores a las condiciones y técnicas descritas en las modalidades específicas descritas en la presente. Estas modificaciones y variaciones menores están dentro del alcance de la invención como se define por las siguientes reivindicaciones.

121

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol que tienen liberación reducida bajo condiciones gástricas y liberación rápida a pH neutral, caracterizados porque cada uno de los compuestos de múltiples partículas comprende:

un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al menos un agente tensioactivo, al menos un desintegrante, y aproximadamente 1% a aproximadamente 2% p/p de agua;

un revestimiento de sello inicial en el núcleo esferoide;

un revestimiento entérico en el núcleo, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 45% p/p de cada uno de los compuestos de múltiples partículas; y

en donde los compuestos de múltiples partículas revestidos tienen un tamaño promedio de aproximadamente 1 mm de diámetro.

2. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprenden además un revestimiento de sello final en el revestimiento entérico.

3. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2, caracterizados porque el revestimiento de sello final comprende aproximadamente 0.1 a 10% en peso de los compuestos de múltiples partículas.

4. Compuestos de múltiples partículas de

124

pantoprazol de conformidad con la reivindicación 2 a la reivindicación 3, caracterizados porque el revestimiento de sello final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

5 5. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el revestimiento de sello inicial esta en el intervalo de aproximadamente 2 a 4% p/p del peso del núcleo no revestido.

10 6. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el revestimiento de sello inicial comprende hipromelosa.

15 7. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque el agente tensioactivo comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 7% del peso del núcleo no revestido.

20 8. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque el agente tensioactivo es un polisorbato.

25 9. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 8, caracterizados porque el polisorbato es polisorbato 80.

30 10. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque el revestimiento entérico comprende 27.5 a 48% p/p del compuesto de múltiples partículas.

11. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque el revestimiento entérico comprende aproximadamente 30% p/p del revestimiento Eudragit L 30 D-5 55, aproximadamente 15% a p/p de talco, aproximadamente 3% de citrato trietílico y un ajustador de pH; las cantidades que están en peso del compuesto de múltiples partículas.

12. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las 10 reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque el compuesto de pantoprazol esta presente en el intervalo desde aproximadamente 5 a 50 p/p, del núcleo esferoide.

13. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las 15 reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el núcleo comprende compuesto de pantoprazol en una cantidad equivalente a aproximadamente 40 mg de pantoprazol por 100 mg de compuesto de múltiples partículas no revestido.

14. Compuestos de múltiples partículas de 20 pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados porque el núcleo esferoide comprende además un ajustador de pH e hipromelosa.

15. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las 25 reivindicaciones 1 a 14, caracterizados porque el desintegrante se selecciona del grupo que consiste de celulosa microcristalina y crospovidona, y mezclas de los mismos.

16. Compuestos de múltiples partículas de 30 pantoprazol de conformidad con la reivindicación 15,

124

caracterizados porque la celulosa microcristalina comprende aproximadamente 25 a aproximadamente 30% en peso de núcleo.

17. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 15 o la 5 reivindicación 16, caracterizados porque la crospovidona comprende aproximadamente 14 a aproximadamente 16% en peso del núcleo.

18. Compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, 10 caracterizados porque el núcleo esferoide consiste esencialmente de:

sesquihidrato de pantoprazol sódico	45% p/p
celulosa microcristalina	27% p/p
polisorbato 80	5% p/p
15 crospovidona	15% p/p
hipromelosa 2208	1% p/p y
carbonato sódico	7% p/p

19. Formulación de pantoprazol para el uso en la 20 dosificación a pacientes pediátricos, la formulación está caracterizada porque comprende una suspensión que comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y líquido de suspensión fisiológicamente compatible.

25 20. Una cápsula caracterizada porque comprende los compuestos de múltiples partículas de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

21. Un envase de hoja metálica, caracterizado porque comprende los compuestos de múltiples partículas de 30 pantoprazol de conformidad con cualquiera de las

124

125

reivindicaciones 1 a 19.

22. Método para producir una formulación de múltiples partículas de pantoprazol, el método está caracterizado porque comprende los pasos de:

- 5 producir un núcleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal del mismo, o un agente tensioactivo, o un desintegrante, mediante extrusión y esferonización, el núcleo que contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 2% p/p de agua;
- 10 aplicar un revestimiento de sello inicial al núcleo esferoide, el revestimiento de sello que es aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 2% p/p del compuesto de múltiples partículas.

 aplicar un revestimiento entérico sobre el

15 revestimiento de sello inicial, el revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en una cantidad que proporciona el compuesto de múltiples partículas con 15 a 45% p/p de polímero de revestimiento entérico seco; y

- 20 aplicar opcionalmente un revestimiento de sello final al núcleo esferoide con revestimiento entérico, el revestimiento de sello final que es aproximadamente 1% en peso del compuesto de múltiples partículas;

 en donde los compuestos de múltiples partículas

25 tienen un tamaño promedio de no más de aproximadamente 1 mm de diámetro.

23. Método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el núcleo esferoide se prepara al mezclar los ingredientes en un mezclador de bajo esfuerzo

30 cortante a condiciones de bajo esfuerzo cortante en un

128

intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm.

24. Método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque las condiciones de bajo esfuerzo cortante son 32 rpm.

5 25. Método de conformidad con la reivindicación 23 ó reivindicación 24, caracterizado porque los núcleos esferoides se secan a baja temperatura que no excede aproximadamente 40°C durante un periodo de 8 a 72 horas a un por ciento de pérdida (%) en el secado (LOD) de 3.4% a 4.3%.

10 26. Método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque además comprende el paso de aplicar una capa de talco en una cantidad de 0.05% p/p a 0.1% p/p del compuesto de múltiples partículas.

 27. Método de conformidad con la reivindicación 15 22, caracterizado porque el revestimiento entérico se rocía como una suspensión sobre el núcleo esferoide.

 28. Composición, caracterizada porque comprende una forma de dosis oral que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de múltiples partículas de pantoprazol en 20 donde, después de la administración oral en la misma a un sujeto, el pantoprazol tiene una relación de C_{max} de 62 a 66 ng/mL y una relación de AUC de 89 a 94, para una dosis unitaria de 40 mg de pantoprazol.

25

30

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ 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] 90
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 11 de 1 21 de 2006

Camara 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