



OK
CSA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-94516

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B12

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

DOMICILIO LEVERKUSEN, ALEMANIA

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C., _____

CSA
Fr. 16-10-2009

PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094516- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 16:13:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 50FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

2

☒ Patente de Invención

SOLICITUD DE:

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

3

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

Dirección: 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

Nacionalidad o domicilio: LEVERKUSEN, ALEMANIA

Lugar de Constitución: LEVERKUSEN, ALEMANIA

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número:

4

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Dirección: Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202
BOGOTA D.C., COLOMBIA

Teléfono: 2444096 Fax: 2442496

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cuál

Número: 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
BOGOTA

5

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HEPP, IRIS; TATERRA, HANS-ROLF

Dirección: Grüner Weg 7a, 50859 KÖLN, ALEMANIA y Rotdornweg 8, 51519 ODENTHAL, ALEMANIA

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANES

6

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/001819

Fecha: 07 - 03 - 08

Publicación Internacional No. WO 2008/113483 A2

Fecha: 25 - 09 - 08

7

Título (54)

ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B12

Clasificación internacional (51) _____

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

16/03/2007

(31) Número de Solicitud

10 2007 012 644.3

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

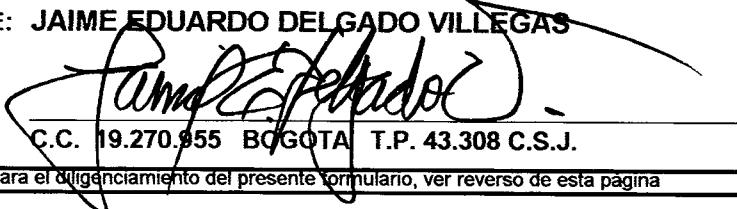
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12X12 cm.
- ☐ De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
- ☒ Publicación Internacional No. WO/2008/113483 A2

FIGURA CARACTERISTICA

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:


C.C. 19.270.955 BOGOTÁ T.P. 43.308 C.S.J.

Marcas - Patentes
Modelos - Diseños
Nombres Comerciales - Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA - ICA
Acciones Judiciales - Administrativas
Derecho Comercial - Industrial
Asesoría - Contratos - Otros
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Miembros ACPI - ASIFI - AIPPI

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company with headquarters in which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS and/or CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all types of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.

For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.

The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.

Sincerely,

ID Card No. issued in

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:

The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading Jose Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signanory) of Bayer Animal Health GmbH and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Alemania.

All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.

Granted and signed, at 2.0 Notary Public.

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Animal Health GmbH** domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, y constituida inicialmente en Alemania, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS, y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros paises toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.

Con éste objeto, luego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.

Atentamente,

3371530Y
DNI

Madrid
expedido en

Certificación Notarial:

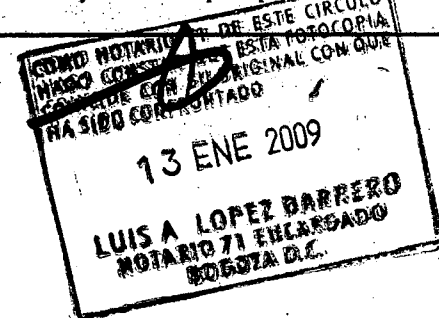
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice Jose Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (Firmante Autorizado) de Bayer Animal Health GmbH, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las Leyes de Leverkusen, Alemania.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Madrid el 18 de Julio de 2.008

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el lleno de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostilla o Consulado.



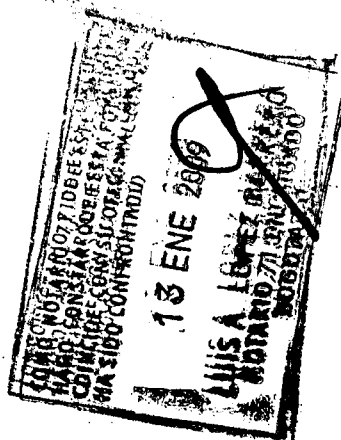
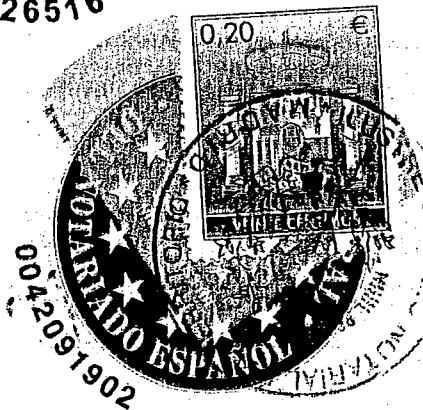
LEGITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: -----

Conozco y considero legítima la firma que antecede de José Antonio Hernández Rodríguez. Y que he levantado acta del presente documento, con el número 1.870 de mi protocolo, a los efectos del artículo 207 del reglamento Notarial. En Madrid a dos de octubre de dos mil ocho. DOY FE.=.

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



0127426516



[Handwritten signature]

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
El presente documento público
2. Ha sido firmado por **D. Santiago Rubio Liniers**
3. Actuando en calidad de **NOTARIO**
4. Se halla sellado / timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid
6. El **20 . octubre . 2008**
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid.
8. Con el número **74941**
9. Sello / timbre:
10. Firma

[Handwritten signature]
Don Ignacio Goma Lanzón

Miembro de la Junta Directiva en funciones de Decano

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
Law and Patents
Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
20 August 2008 (20.08.2008)Applicant's or agent's file reference
BHC071012-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/001819International filing date (day/month/year)
07 March 2008 (07.03.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

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

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

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

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 04 April 2008 (04.04.2008)	To: BAYER HEALTHCARE AG Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen ALLEMAGNE	
Applicant's or agent's file reference BHC071012-WO		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/001819		International filing date (day/month/year) 07 March 2008 (07.03.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published		Priority date (day/month/year) 16 March 2007 (16.03.2007)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al		

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
16 March 2007 (16.03.2007)	10 2007 012 644.3	DE	25 March 2008 (25.03.2008)

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/DLZ7LYNY0

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/113483 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/001819

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. März 2008 (07.03.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 012 644.3 16. März 2007 (16.03.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEEP, Iris** [DE/DE];
Grüner Weg 7a, 50859 Köln (DE). **TATERRA, Hans-Rolf**
[DE/DE]; Rotdornweg 8, 51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, ~~AZ~~, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, ~~CU~~, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, ~~EG~~, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, ~~IL~~, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, ~~LR~~, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts



WO 2008/113483 A2

(54) Title: STABILIZATION OF VITAMIN B₁₂

(54) Bezeichnung: STABILISIERUNG VON VITAMIN B₁₂

(57) Abstract: The invention relates to preparations containing vitamin B₁₂ and a butanol and to the use of butanol for the stabilization of vitamins.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Zubereitungen enthaltend Vitamin B₁₂ und ein Butanol sowie die Verwendung von Butanol zur Stabilisierung von Vitaminen.

Stabilisierung von Vitamin B₁₂

Die Erfindung betrifft Zubereitungen enthaltend Vitamin B₁₂ und ein Butanol sowie die Verwendung von Butanol zur Stabilisierung von Vitaminen.

5 Dass Vitamine nicht sehr stabil sind und z. B. bei Lagerung ein Abbau zu beobachten ist, ist allgemein bekannt. Dies gilt auch für die sogenannten B-Vitamine, explizit das Vitamin B₁₂. Daher gibt es sehr viele Arbeiten zu dem Thema der Stabilisierung von Vitaminen bzw. von Vitamin B₁₂. Eine einfache Lösung dieser Problematik ist z.B. das Separieren des Vitamins B₁₂ von Substanzen, die dessen Abbau fördern. So werden z.B. in JP200612486 3 Teillösungen beschrieben, in denen
10 einzelne Teilformulierungen vorliegen. Nicht nur in flüssigen Formulierungen, auch in Tabletten oder Granulaten wird Vitamin B₁₂ stabilisiert, wie z.B. in EP416773 beschrieben ist. Der größte Anteil der Arbeiten zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂ fällt allerdings auf flüssige Formulierungen. Solche Lösungen können auch in Kapseln (FR1472901) gefüllt werden oder die Lösungen werden zur weiteren Stabilisierung gefriergetrocknet (JP63313736). Unter den gebrauchsfertigen Lösungen von Vitamin B₁₂ gibt es einige, die durch den Zusatz von Eisensalzen
15 stabilisiert werden (FR1285213, GB902377). In den Lösungen kann ebenfalls EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure, US2939821 oder GB822127) enthalten sein. Auch Alkalisalze oder Erdalkalisalze sollen auf Vitamin B₁₂ stabilisierend wirken (US2566123). Vitamine können auch durch Verwendung von Aminosäuren (US2748054) oder durch Cyclodextrine (JP4049239), wie auch durch Ammoniumsulfat (US2778771), durch Natriumiodid (JP41007474), Kaliumcyanid (GB692968), Maleinsäure (JP64011864), Thiopropionsäure (US2579679), Gluconolacton (ES247522), Lecithine (JP55049313), Harnstoff (JP43010862) oder auch durch Fettsäureester mit Cystein (US2662048) oder durch Antioxidantien (DE25222187) und sogenannte Chelatbildner (WO97/31620) erfolgen. Sogar Lösungen in N-Methylpyrrolidon DE3337304 sind beschrieben, in denen das Vitamin B₁₂ stabil sein soll. In einigen Arbeiten wird Vitamin B₁₂ durch den Einsatz
25 von polyvalenten Alkoholen stabilisiert (JP2311417, JP63313736, JP05124967, FR1263794, JP04-235925, JP2000-319186 oder HU150885). Allgemein wird die Verwendung von Alkoholen zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂ in JP2005247800, WO2005/094842, WO02/02145, BE576619 oder JP02145521 vorgeschlagen. In US2005074443 sind langkettige Alkohole zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂ beschrieben. Aber auch das Vitamin B₁₂ selbst wird verwendet, um wiederum andere Substanzen zu stabilisieren (JP2001-048780, JP2005-015368).
30

So wird in JP46-15320 Propylenglykol zur Isotonisierung und Benzylalkohol als Analgetikum eingesetzt. Die eigentliche Stabilisierung wird durch Dextran und Gelatine (hydrophile Makromoleküle) erreicht. In JP45-011919 werden die Alkohole Propylenglykol, Benzylalkohol, Mannitol oder Glycerol zur Stabilisierung von *5,6-dimethylbenzimidazolyl cobamide coenzyme*
35 beschrieben.

Es wurde eine Möglichkeit gefunden, Vitamin B₁₂ durch den Einsatz von Butanol zu stabilisieren. In JP2005247800 sind zwar Alkohole zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂ genannt, z.B. ist aber das dort enthaltene Chlorbutanol gerade für die in diesem Fall verwendete Lösung nicht geeignet, sondern schädlich. Ebenso ist der in JP46-15320 oder JP45-011919 enthaltene Benzylalkohol für die hier beschriebene Formulierung deutlich von Nachteil, da Benzylalkohol nicht von allen Tieren verstoffwechselt werden kann (EMEA, Committee for veterinary medicinal products, summary report, benzyl alcohol, 1997) und Formulierungen mit Benzylalkohol daher nicht so breit einsetzbar sind wie Formulierungen mit Butanol.

Die Erfindung betrifft:

- Eine Zubereitung enthaltend Vitamin B₁₂ und Butanol.
- Die Verwendung einer solchen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels.
- Die Verwendung von Butanol zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂.
- Die Verwendung von Butanol zur Herstellung von Zubereitungen des Vitamin B₁₂ mit verbesserter Vitamin B₁₂-Stabilität

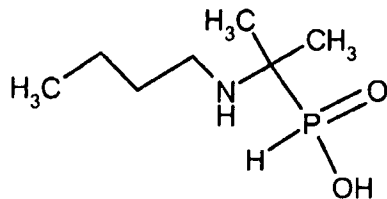
Unter Vitamin B₁₂ im engeren Sinne wird häufig Cyanocobalamin verstanden, es gibt jedoch auch andere Verbindungen die ebenfalls unter den Oberbegriff Vitamin B₁₂ fallen; diese werden auch als Cobalamine bezeichnet. Hier sollen unter dem Begriff Vitamin B₁₂ allgemein alle Verbindungen verstanden werden, die im menschlichen und/oder tierischen Körper als Coenzym wirken oder in die entsprechenden Coenzymformen umgewandelt werden können. Gemeinsam ist diesen Vitamin B₁₂-Verbindungen das Corrin-Gerüst mit einem dreiwertigen Cobalt als Zentralatom und einem über D-Ribofuranose-3-phosphat alpha-glykosidisch gebundenen 5,5-Dimethylbenzimidazol-Rest. Die meisten Cobalamine unterscheiden sich lediglich in einem axialen Substituenten voneinander. Beispiele für Verbindungen, die als Vitamin B₁₂ eingesetzt werden können, sind: Cyanocobalamin (axialer Substituent = CN), Aquocobalamin (B_{12a}, axialer Substituent = -O⁺H₂), Hydroxocobalamin (B_{12b}, axialer Substituent = -OH), Nitritocobalamin (B_{12c}, axialer Substituent = -NO₂), 5'-Desoxyadenosylcobalamin (Coenzym B₁₂, axialer Substituent = 5'-Desoxyadenosyl) und Methylcobalamin (Methyl B₁₂, axialer Substituent = -CH₃). Adenosylcobalamin und Methylcobalamin sind die eigentlichen Wirkformen (Coenzymformen), Aquocobalamin und Hydroxocobalamin sind Speicherformen, die ebenfalls im Körper vorkommen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen zusätzlich ein pharmakologisch verträgliches Phosphonsäurederivat. Erfindungsgemäß einsetzbare pharmakologisch verträgliche Phosphonsäurederivate sind üblicherweise organische

Verbindungen, die sich als Stoffwechselstimulantien und Tonika insbesondere für Nutz- und Haustiere eignen. Als bevorzugte Beispiele seien die bereits lange bekannten Verbindungen Butaphosphan und Toldimfos genannt, die unter anderem der Ergänzung von Mineralstoffen (Phosphor) dienen.

5

Butaphosphan trägt die chemische Bezeichnung (1-Butylamino-1-methyl)ethylphosphonsäure und hat die Strukturformel

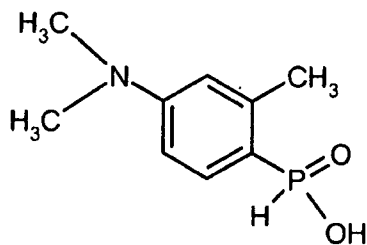


Butaphosphan.

Butaphosphan wird üblicherweise als freie Säure eingesetzt.

10

Toldimfos trägt die chemische Bezeichnung (4-Dimethylamino-o-tolyl)phosphonsäure und hat die folgende Strukturformel



Toldimfos

Toldimfos wird üblicherweise als Natriumsalz eingesetzt.

15

Von der vorliegenden Erfindung umfasst wird sowohl die Verwendung der freien Wirkstoffe als auch ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze sowie die Verwendung der entsprechenden Hydrate und Solvate der Verbindungen oder ihrer Salze.

20

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln wird das Vitamin B₁₂ typischerweise in einem Anteil von 0,00001 bis 0,1 %, bevorzugt 0,0001 bis 0,05 % und besonders bevorzugt mit 0,001 bis 0,01 % eingesetzt. Hier und im Folgenden sind - soweit nicht anders angegeben - unter den Prozentangaben Prozent (M/V) zu verstehen. Dies bedeutet: Masse der betreffenden Substanz in Gramm pro 100 ml fertiger Lösung.

Butanol bezeichnet isomere aliphatische Alkohole, die eine Alkylkette mit vier Kohlenstoffatomen aufweisen, sie können linear oder verzweigt vorliegen und zwar als n-Butanol, sek.-Butanol, tert.-Butanol und iso-Butanol. Bevorzugt sind iso-Butanol und n-Butanol und insbesondere n-Butanol.

5 Butanol wird üblicherweise in Konzentrationen von 0,1 bis 10 %, bevorzugt von 0,5 bis 7 % und besonders bevorzugt von 1 bis 5 % eingesetzt. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln werden die pharmakologisch wirksamen Phosphonsäuren, wie z. B. Toldimfos oder insbesondere Butaphosphan, in einem Anteil von 0,1 bis 40 %, bevorzugt 1 bis 30 % und besonders bevorzugt mit 5 bis 20 % eingesetzt.

10 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind vorzugsweise flüssig und enthalten üblicherweise Wasser oder eine wassermischbare Substanz als Solvens. Als Beispiele seien genannt Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, verträgliche Alkohole wie Ethanol oder Benzylalkohol, N-Methylpyrrolidon, Propylencarbonat, Glycofurol, Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Isopropylidenglycerol, oder Glycerinformal. Die Solventien können auch in Mischungen oder Kombinationen eingesetzt werden. Bevorzugt sind Formulierungen auf Wasserbasis, in denen selbstverständlich
15 weitere Solventien und Kosolventien enthalten sein können.

Als Solvens kann die flüssige Formulierung außer Wasser oder wassermischbaren Substanzen auch Öle in Form einer Emulsion enthalten. Hierunter seien die pflanzlichen, tierischen und synthetischen Öle wie Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Sojaöl, Mittelkettige Triglyceride einer Kettenlänge von C₁₂-C₁₈, Propylenglykoloctanoat-decanoat oder auch Paraffin genannt.

20 Das Solvens (oder das Solvensgemisch) ist üblicherweise in Konzentrationen von bis zu 98 %, bevorzugt bis zu 90 %, besonders bevorzugt bis zu 87 % enthalten. In der Regel liegen die Konzentrationen des Solvens über 65 %, bevorzugt über 75 %, besonders bevorzugt über 85 %. Die Prozentangaben bedeuten % (M/V).

25 Die erfindungsgemäßen Formulierungen können auch Kosolventien enthalten, und zwar bevorzugt dann, wenn die Formulierungen Wasser enthalten; die Kosolventien können die Löslichkeit bestimmter Formulierungsbestandteile verbessern. Die Kosolventien werden üblicherweise in Anteilen von 0,1 bis 30 % bevorzugt von 1 bis 10 % eingesetzt (Prozentangaben jeweils M/V). Als Kosolventien seien beispielsweise genannt: Pharmazeutisch verträgliche Alkohole, Dimethylsulfoxid, Ethyllactat, Ethylacetat, Triacetin. Auch Mischungen der vorstehend genannten
30 Lösungsmittel können als Kosolvens eingesetzt werden. Unter Umständen können einzelne Kosolventien auch als Solventien eingesetzt werden. Üblicherweise werden in den

erfindungsgemäßen Zubereitungen nur solche Kosolventien eingesetzt, die nicht schon als Solvens oder im Solvensgemisch verwendet wurden.

Konservierungsmittel können in der flüssigen Formulierung enthalten sein. Als Beispiele für verwendbare Konservierungsmittel seien genannt: Aliphatische Alkohole wie Benzylalkohol, Ethanol, n-Butanol, Phenol, Cresole, Chlorbutanol, para-Hydroxybenzoesäureester (insbesondere die Methyl- und Propylester), Salze oder die freien Säuren der Carbonsäuren, wie Sorbinsäure, Benzoessäure, Milchsäure oder Propionsäure. Ebenso die quartären Ammoniumverbindungen, wie z. B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid. Konservierungsmittel werden üblicherweise in Anteilen von 0,001 bis 5 % bevorzugt von 0,01 bis 4 % eingesetzt. Sofern die erfindungsgemäßen Zubereitungen bereits in ausreichender Menge eine Komponente enthalten, die als Konservierungsmittel dienen kann (z. B. n-Butanol), wird in der Regel kein zusätzlicher Anteil mehr zu Konservierungszwecken zugesetzt. Allerdings können gegebenenfalls noch andere Konservierungsmittel zugegeben werden.

Je nach Art der Formulierung und Applikationsform können die erfindungsgemäßen Arzneimittel weitere übliche, pharmazeutisch verträgliche Zusatz- und Hilfsstoffe enthalten. Als Beispiele seien genannt

- Antioxidantien wie zum Beispiel Sulfite (Na-sulfit, Na-metabisulfit), organische Sulfide (Cystin, Cystein, Cysteamin, Methionin, Thioglycerol, Thioglykolsäure, Thiomilchsäure) Phenole (Tocopherole, wie auch Vitamin E und Derivate davon z.B. Vitamin-E-TPGS (d-alpha-Tocopherylpolyethylenglykol-1000-succinat)), Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Octyl- und Dodecylgallat), organische Säuren (Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure) und deren Salze und Ester. Üblicherweise werden 0,01-5, bevorzugt 0,05-1 % eingesetzt.
- Netzmittel wie zum Beispiel Fettsäuresalze, Fettalkylsulfate, Fettalkylsulfonate, lineare Alkylbenzolsulfonate, Fettalkylpolyethylen-glykolethersulfate, Fettalkylpolyethylenglykol-ether, Alkylphenolpolyethylenglykolether, Alkylpolyglykoside, Fettsäure-N-methylglucamide, Polysorbate, Sorbitanfettsäureester und Poloxamere. Üblicherweise werden 0,01-10 %, bevorzugt 0,1 -5 % eingesetzt.
- Substanzen zur Isotonisierung wie z.B. Natriumchlorid, Glucose oder Glycerin. Üblicherweise werden 0,01-5 %, bevorzugt 0,1-1 % eingesetzt.
- Substanzen die eine Partikelbildung vermeiden können; z.B. Poloxamere, Lecithine, Polyvinylpyrrolidone, Kosolventien, Antioxidantien wie z.B. Natriumdisulfit oder

Komplexbildner wie z.B. das Natriumsalz der Editinsäure. Üblicherweise werden 0,01-5 %, bevorzugt 0,05-1 % eingesetzt.

- Die flüssigen Formulierungen können Substanzen enthalten, welche die lokale Verträglichkeit bei Applikation verbessern. Als Beispiele seien genannt: Radikalfänger oder Antioxidantien wie z.B. Vitamin E, oder Vitamin C, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Cysteamin, Cystein, Glutathion, Thioglykol, Thiomilchsäure, Natriumdisulfid oder auch Acetylcystein. Komplexbildner wie z.B. Cyclodextrine (z. B. Hydroxypropyl-Cyclodextrin), Natrium-EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure), Polyvinylpyrrolidon, Dexpanthenol, Salze von Fettsäuren wie z.B. Natriumcaprylat, Salze mehrwertiger Metallkationen (z. B. Me^{2+} bzw. Me^{3+}), insbesondere der Erdalkalimetalle, Aminosäuren und hierunter besonders Arginin oder Lysin, Poloxamere, Poloxamine, Solventien oder Kosolventien wie z.B. Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder Dimethylacetamid, Dextrane, Kreatin, Kreatinin, Säuren wie z.B. die Gluconolactonsäure, Milchsäure, Embonsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Schleimsäure oder Hyaluronsäure, Lecithine mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 70-100 % aus Soja oder Hühnereiweiß. Üblicherweise werden 0,01-20 %, bevorzugt 0,1-10 % eingesetzt.
- Pharmazeutisch akzeptable Farbstoffe wie zum Beispiel Eisenoxide, Carotinoide, etc. Üblicherweise werden 0,01-10 %, bevorzugt 0,1-5 % eingesetzt.

Der pH-Wert der flüssigen Zubereitungen beträgt 2-11, bevorzugt 3-8 und besonders bevorzugt 4-7. Der pH-Wert wird gegebenenfalls durch Zugabe pharmazeutisch annehmbarer Säuren oder Basen eingestellt. Falls die Zubereitungen eine pharmakologisch wirksame Phosphonsäure enthalten, wird vorzugsweise eine Base zur Einstellung der oben angegebenen pH-Werte zugegeben.

Als Basen können beispielsweise verwendet werden: Alkali- oder Erdalkalihydroxide (z.B. NaOH, KOH; gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen: Natronlauge, Kalilauge), oder basische Phosphate z. B. Natriumphosphat, Natriumhydrogenphosphat, basische Aminosäuren wie z.B. Lysin, Arginin, Histidin, Ornithin, Citrullin, Hydroxylysin, Cholin, Meglumin, Ethanolamine wie Triethanolamin oder auch Puffer (Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Cyclohexylamino-1-Propansulfonsäure). Bevorzugt werden als Base eingesetzt: NaOH, KOH oder Arginin; besonders bevorzugt ist NaOH, gegebenenfalls als wässrige Natronlauge.

Als Säuren können beispielsweise verwendet werden: Anorganische Säuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder organische Säuren, wie z. B. Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Malonsäure, Adipinsäure, Weinsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Bernsteinsäure, Asparaginsäure,

13
Glutaminsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Glutarsäure, Lactobionsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Octansäure, Linolsäure, Linolensäure.

5 Die benötigte Menge an Säure oder Base ergibt sich aus dem angestrebten pH-Wert. Üblicherweise wird die Säure bzw. Base in einem Anteil von 0,0001 bis 20 %, bevorzugt 0,001 bis 10 % verwendet.

Die Säuren können mit einem Anteil von 0,0001 bis 20 %, bevorzugt 0,01 bis 10 % verwendet werden.

10 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können hergestellt werden, indem das Vitamin in dem Solvens dispergiert wird. Das Vitamin kann direkt oder zur quantitativen Überführung durch Verwendung einer Stammlösung in dem Solvens dispergiert werden. Als Stammlösung können außer dem eigentlichen Solvens auch andere Solventien verwendet werden. Gegebenenfalls wird das pharmakologisch verträgliche Phosphonsäurederivat ebenfalls im Solvens dispergiert. Das Butanol oder Gemische von Butanol und Solvens werden ergänzt. Kosolventien sowie weitere
15 Inhaltsstoffe wie z.B. Antioxidantien können bereits dem Solvens zugegeben oder später zugemischt werden. Der pH-Wert wird eingestellt, z.B. mit einer Base. Zum Schutz des Vitamins B₁₂ können Teile der Herstellung und Abfüllung der Lösungen unter Schutzgasatmosphäre, z.B. Stickstoffbegasung stattfinden.

20 Alternativ können Butanol und gegebenenfalls auch das pharmakologisch verträgliche Phosphonsäurederivat zunächst im Solvens gelöst werden und anschließend erst das Vitamin B₁₂ ergänzt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

25 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Wachteln, Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

30 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Kaninchen, Affen, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Ratten, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben.

- 5 Bei Hobbytieren werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bevorzugt bei Pferden, Kaninchen, Katzen und Hunden eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen und Hunden.

Bei Nutztieren werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bevorzugt bei Rind, Schaf, Schwein, Ziege, Pute und Huhn eingesetzt. Besonders bevorzugte Nutztiere sind Rind und Schwein.

- 10 Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch, metaphylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Erfindungsgemäße flüssige Formulierungen sind bevorzugt Emulsionen oder insbesondere Lösungen.

- 15 Die hier beschriebenen Formulierungen können auf verschiedene Arten dem Zielorganismus (Mensch oder Tier) zugeführt werden. Sie können beispielsweise parenteral, insbesondere durch Injektion (z. B. subkutan, intramuskulär, intravenös, intramammär, intraperitoneal), dermal, oral, rectal, vaginal oder nasal appliziert werden, wobei die orale und die parenterale Applikation - insbesondere durch Injektion - bevorzugt ist. Besonders bevorzugt ist die parenterale Applikation durch Injektion.

- 20 Die Verwendung mit den genannten Substanzen führt zu Arzneimitteln mit guter Stabilität des Vitamin B₁₂, insbesondere gegenüber Licht.

Beispiele

Die Formulierungen der folgenden Beispiele werden hergestellt, indem die angegebenen Einsatzstoffe in Aqua pro Injektione oder Aqua destillata oder Aqua demineralisata gemischt oder gelöst werden. Zum quantitativen Einbringen des Cyanocobalamins in den Hauptansatz empfiehlt es sich, eine Stammlösung zu verwenden. Dies ist aber nicht zwingend erforderlich. Der pH-Wert der Lösungen kann durch Zugabe von Säuren oder Basen eingestellt werden. Die Lösungen werden unter Stickstoffschutz hergestellt und abgefüllt. Die Lösungen zur Injektion werden sterilfiltriert und in geeignete Behältnisse überführt. Prozentangaben in Gewichtsprozent beziehen sich auf das Gesamtvolumen des fertigen Präparats, (M/V).

Beispiel 1

10 % Butaphosphan
0,005 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol
quantum satis Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione

0,0005 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 1,0 g Butaphosphan und 0,3 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Natriumhydroxid auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 10 ml eingestellt.

Beispiel 2

0,005 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol
quantum satis Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione

0,0010 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 0,6 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Natriumhydroxid auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 20 ml eingestellt.

Beispiel 3

10 % Butaphosphan
0,005 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)

2,0 % n-Butanol
quantum satis Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 5 0,0025 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 5,0 g Butaphosphan und 1,0 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Natriumhydroxid auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 50 ml eingestellt.

Beispiel 4

- 10 20 % Butaphosphan
0,010 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol
quantum satis Kaliumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 15 0,0010 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 2,0 g Butaphosphan und 0,3 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 10 ml eingestellt.

Beispiel 5

- 20 10 % Butaphosphan
0,005 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
4,0 % n-Butanol
quantum satis Natriumhydroxid
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 25 0,005 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 10,0 g Butaphosphan und 4,0 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Natriumhydroxid auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 100 ml eingestellt.

Beispiel 6

- 30 15 % Butaphosphan
0,0075 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol

quantum satis Meglumin
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 5 0,00075 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 1,5 g Butaphosphan und 0,3 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Meglumin auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 10 ml eingestellt.

Beispiel 7

- 10 30 % Butaphosphan
0,015 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol
quantum satis Arginin
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 15 0,0015 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 3,0 g Butaphosphan und 0,3 g n-Butanol werden in Aqua pro Injektione gelöst und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Arginin auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 10 ml eingestellt.

Beispiel 8

- 20 0,010 % Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂)
3,0 % n-Butanol
quantum satis Arginin
ad 100 % Aqua pro Injektione

- 25 0,0010 g Vitamin B₁₂ werden in einer Teilmenge Aqua pro Injektione in der Wärme gelöst. 0,3 g n-Butanol werden mit Aqua pro Injektione gemischt und die Stammlösung mit Cyanocobalamin wird ergänzt. Der pH-Wert wird mit Arginin auf 5,6 (+/- 0,2) eingestellt und das Endgewicht wird mit Aqua pro Injektione zu 10 ml eingestellt.

Stabilität gegenüber Licht

Die hier beschriebenen Formulierungen haben eine verbesserte Lichtstabilität gegenüber anderen Formulierungen gezeigt.. In der nachfolgenden Tabelle sind ausgewählte Beispiele dazu aufgelistet. In der Fig. 1 sind die Ergebnisse nochmals graphisch dargestellt. (Fig. 1: Vergleich der Lichtstabilitäten einer Formulierung ohne n-Butanol [A] gegen eine Formulierung mit n-Butanol [B, gemäß Beispiel 1]).

Tabelle 1: Vergleich der Lichtstabilitäten einer Formulierung ohne n-Butanol (A) gegen eine Formulierung mit n-Butanol (B).

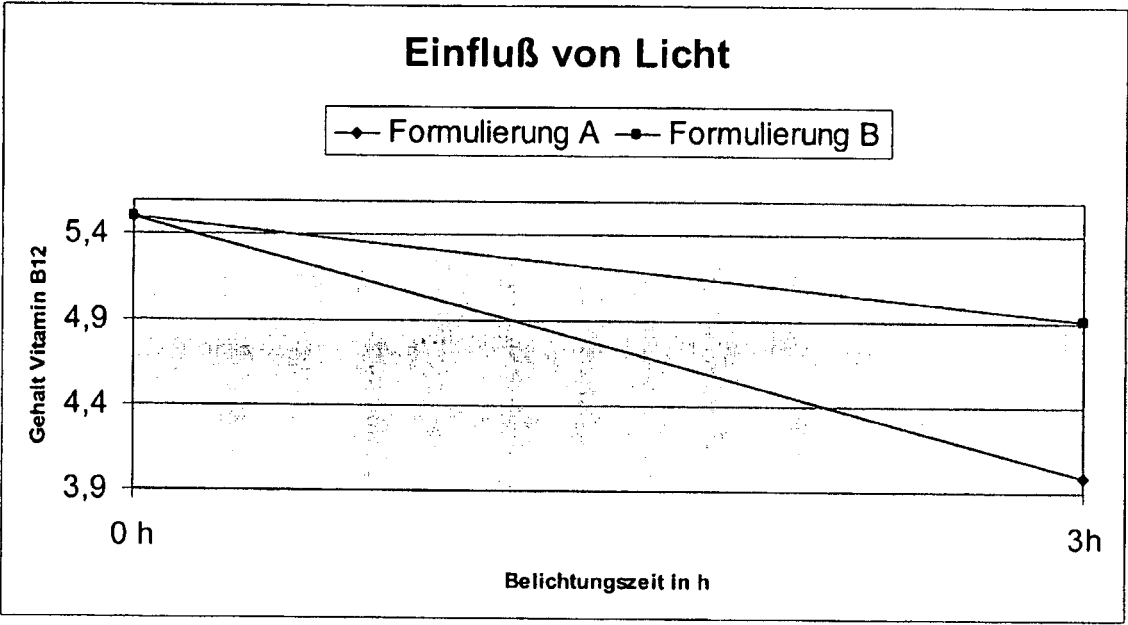
	Anfangsgehalt Vitamin B ₁₂ in mg/100ml	Gehalt an Vitamin B ₁₂ in mg/100ml nach 3 h Belichtung
Formulierung A	5,50	3,99
Formulierung B gemäß Beispiel 1	5,53	4,91

Patentansprüche

1. Zubereitung enthaltend Vitamin B₁₂ und Butanol.
2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie flüssig ist.
3. Zubereitung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das
5 Butanol ausgewählt ist aus: n-Butanol oder iso-Butanol.
4. Zubereitung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend n-Butanol.
5. Zubereitung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, die weiterhin ein pharmakologisch
verträgliches Phosphonsäurederivat enthält.
6. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend ein pharmakologisch
10 verträgliches Phosphonsäurederivat ausgewählt aus Butaphosphan und Toldimfos.
7. Zubereitung gemäß Anspruch 5, enthaltend ein pharmakologisch verträgliches Phosphon-
säurederivat ausgewählt aus Butaphosphan.
8. Verwendung einer Zubereitung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung
eines Arzneimittels.
9. Verwendung von Butanol zur Stabilisierung von Vitamin B₁₂.
15
10. Verwendung von Butanol zur Herstellung von Zubereitungen des Vitamin B₁₂ mit
verbesserter Vitamin B₁₂-Stabilität.

20

Fig. 1



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. September 2008 (25.09.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/113483 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 47/10 (2006.01) A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01) A61K 31/662 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/001819

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. März 2008 (07.03.2008)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 012 644.3 16. März 2007 (16.03.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEEP, Iris [DE/DE];
Grüner Weg 7a, 50859 Köln (DE). TATERRA, Hans-Rolf
[DE/DE]; Rotdornweg 8, 51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER ANIMAL HEALTH
GMBH; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

6. November 2008

(54) Title: STABILIZATION OF VITAMIN B₁₂

(54) Bezeichnung: STABILISIERUNG VON VITAMIN B₁₂

(57) Abstract: The invention relates to preparations containing vitamin B₁₂ and a butanol and to the use of butanol for the stabi-
lization of vitamins.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Zubereitungen enthaltend Vitamin B₁₂ und ein Butanol sowie die Verwendung von
Butanol zur Stabilisierung von Vitaminen.

WO 2008/113483 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/001819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/10 A61K31/714 A61K31/66 A61K31/662

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)

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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 951 162 C (ASCHAFFENBURGER ZELLSTOFFWERKE) 25 October 1956 (1956-10-25) page 5, lines 30-40	1-3
A	WO 2005/094842 A (TRANSITION THERAPEUTICS INC [CA]; CRUZ ANTONIO [CA]; PRISTUPA ZDENEK []) 13 October 2005 (2005-10-13) abstract page 2, lines 27-38 page 3, lines 7-15, 28-33	1-10
A	WO 2005/002589 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FROYMAN ROBRECHT [DE]; PIRRO FRANZ [DE]; TOR) 13 January 2005 (2005-01-13) page 1, paragraph 7 - page 2, paragraph 6 page 3, paragraph 7	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

E earlier 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2008

Date of mailing of the international search report

18/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/001819

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 951162	C	25-10-1956	NONE	
WO 2005094842	A	13-10-2005	US 2008039422 A1	14-02-2008
WO 2005002589	A	13-01-2005	DE 10329716 A1	20-01-2005
			UY 28399 A1	31-01-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001819

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K47/10 A61K31/714 A61K31/66 A61K31/662

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 951 162 C (ASCHAFFENBURGER ZELLSTOFFWERKE) 25. Oktober 1956 (1956-10-25) Seite 5, Zeilen 30-40 -----	1-3
A	WO 2005/094842 A (TRANSITION THERAPEUTICS INC [CA]; CRUZ ANTONIO [CA]; PRISTUPA ZDENEK []) 13. Oktober 2005 (2005-10-13) Zusammenfassung Seite 2, Zeilen 27-38 Seite 3, Zeilen 7-15, 28-33 -----	1-10
A	WO 2005/002589 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; FROYMAN ROBRECHT [DE]; PIRRO FRANZ [DE]; TOR) 13. Januar 2005 (2005-01-13) Seite 1, Absatz 7 - Seite 2, Absatz 6 Seite 3, Absatz 7 -----	1-10

☐

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

S Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. September 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/09/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Toulacis, C

25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001819

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 951162	C	25-10-1956	KEINE	
WO 2005094842	A	13-10-2005	US 2008039422 A1	14-02-2008
WO 2005002589	A	13-01-2005	DE 10329716 A1	20-01-2005
			UY 28399 A1	31-01-2005

ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B₁₂

La invención se refiere a preparaciones que contienen vitamina B₁₂ y un butanol, así como al uso de butanol para la estabilización de vitaminas.

- Se sabe en general que las vitaminas no son muy estables y, por ejemplo, se observa en almacenamiento una degradación. Esto es así también para las denominadas vitaminas B, explícitamente la vitamina B₁₂. De ahí que haya varios trabajos relativos al tema de la estabilización de vitaminas o de vitamina B₁₂. Una solución sencilla de esta problemática es, por ejemplo, la separación de la vitamina B₁₂ de sustancias que fomentan esta degradación.
- De este modo se describen, por ejemplo, en el documento JP200612486 3 soluciones parciales en las que están presentes algunas formulaciones parciales. La vitamina B₁₂ no sólo se estabiliza en formulaciones líquidas, también en comprimidos o gránulos como, por ejemplo, en el documento EP416773. La mayor proporción de trabajos para la estabilización de vitamina B₁₂ se encuentra no obstante en formulaciones líquidas. Tales soluciones se pueden rellenar también en cápsulas (documento FR1472901) o las soluciones se liofilizan para la estabilización adicional (documento JP63313736). En las soluciones listas para uso de vitamina B₁₂ hay algunas que se estabilizan mediante la adición de sales de hierro (documentos FR 1285213, GB902377).
- En las soluciones puede estar contenido igualmente EDTA (ácido etilendiaminotetracético, documentos US 2939821 o GB 822127). También sales alcalinas o sales alcalinotérreas deben provocar estabilización en la vitamina B₁₂ (documento US 2566123). Las vitaminas se pueden preparar también con uso de aminoácidos (documento US 2748054) o mediante ciclodextrinas (documento JP 4049239), así como también mediante sulfato de

amonio (documento US 2778771), mediante yoduro de sodio (JP 41007474),
cianuro de potasio (documento GB 692968), ácido maleico (documento
JP64011864), ácido tiopropiónico (documento US 2579679), gluconolactona
(documento ES 247522), lecitinas (JP 55049313), urea (documento JP
5 43010862) o también mediante ésteres de ácido graso con cisteína (documento
US 2662048) o mediante antioxidantes (DE 25222187) y los denominados
formadores de quelatos (documento WO 97/31620). Incluso se describen en el
documento DE 3337304 soluciones en N-metilpirrolidona, en las que la
vitamina B₁₂ debe ser estable. En algunos trabajos se estabiliza la vitamina B₁₂
10 con el uso de alcoholes polihidroxílicos (documentos JP 2311417, JP 3313736,
JP 05124967, FR 1263794, JP 04-235925, JP 2000-319186 o HU 150885). En
general se propone el uso de alcoholes para la estabilización de vitamina B₁₂
en los documentos JP2005247800, WO 2005/094842, WO 02/02145, BE
576619 o JP 02145521. En el documento US 2005074443 se describen
15 alcoholes de cadena larga para la estabilización de vitamina B₁₂. Pero también
se usa la vitamina B₁₂ propiamente para estabilizar otras sustancias
(documentos JP2001-048780, JP2005-015368).

De este modo se usa en el documento JP46-15320 propilenglicol para la
isotonización y alcohol bencílico como analgésico. La propia estabilización se
20 consigue mediante dextrano y gelatinas (macromoléculas hidrófilas). En el
documento JP45-011919 se describen los alcoholes propilenglicol, alcohol
bencílico, manitol o glicerol para la estabilización de coenzimas de 5,6-
dimetilbencimidazolilcobamida.

Se ha encontrado una posibilidad de estabilizar la vitamina B₁₂ con el uso
25 de butanol. En el documento JP2005247800 se citan concretamente alcoholes

28

para la estabilización de vitamina B₁₂ pero, por ejemplo, el clorobutanol ahí contenido no es adecuado para la solución usada en este caso, sino que es perjudicial. Igualmente el alcohol bencílico contenido en los documentos JP46-15320 o JP45-011919 para la formulación aquí descrita es claramente

5 desventajoso ya que el alcohol bencílico no puede ser metabolizado por todos los animales (EMEA, Comimittee for veterinary medicinal products, summary report, benzyl alcohol, 1997) y por tanto las formulaciones con alcohol bencílico no se pueden usar tanto como las formulaciones con butanol.

La invención se refiere a:

- 10 - una preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol.
- el uso de una preparación de este tipo para la preparación de un medicamento
 - el uso de butanol para la estabilización de vitamina B₁₂
 - el uso de butanol para la preparación de preparaciones de vitamina B₁₂
- 15 con mejor estabilidad para la vitamina B₁₂.

Por vitamina B₁₂ en sentido estricto se entiende frecuentemente cianocobalamina, sin embargo hay también otros compuestos que se encuentran igualmente en el término general de vitamina B₁₂; estos se designan también como cobalaminas. Aquí deben entenderse con el término

20 vitamina B₁₂ en general todos los compuestos que pueden actuar en el cuerpo humano y/o animal como coenzima o que se pueden transformar en las correspondientes formas de coenzima. Junto con estos compuestos de vitamina B₁₂ está el esqueleto de corrina con un cobalto trivalente como átomo central y a un resto 5,5-dimetilbencimidazol unido alfa-glicosídicamente por un

25 D-ribofuranosa-3-fosfato. La mayor parte de las cobalaminas se diferencian

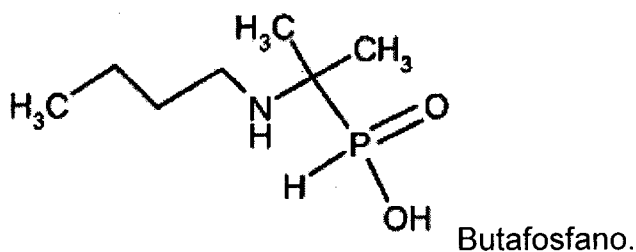
unas de otras únicamente en un sustituyente axial. Ejemplos de compuestos que se pueden usar como vitamina B₁₂ son: cianocobalamina (sustituyente axial = CN), acuocobalamina (B_{12a}, sustituyente axial = -O⁺H₂), hidroxocobalamina (B_{12b}, sustituyente axial = -OH), nitritocobalamina (B_{12c}, sustituyente axial = -NO₂), 5'-desoxiadenosilcobalamina (coenzima B₁₂, sustituyente axial = 5'-desoxiadenosilo) y metilcobalamina (metil B₁₂, sustituyente axial = -CH₃). La adenosil-cobalamina y metilcobalamina son las formas propiamente activas (formas de coenzima), acuocobalamina e hidroxocobalamina son formas de reserva, que se encuentran igualmente en el

10 cuerpo.

Según una forma de realización preferida las preparaciones de acuerdo con la invención contienen adicionalmente un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable. Son derivados de ácido fosfónico farmacológicamente aceptables que se pueden usar de acuerdo con la

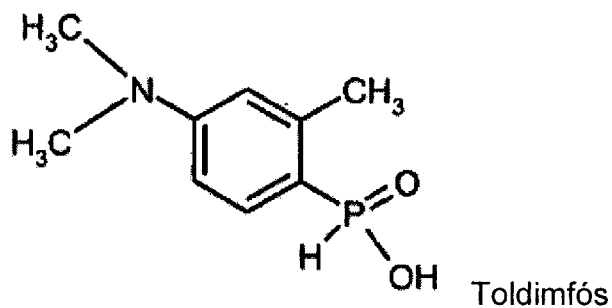
15 invención compuestos normalmente orgánicos que son adecuados como estimulantes del metabolismo y tónicos, de forma particular para animales de aprovechamiento y domésticos. Como ejemplos preferidos son de citar los compuestos ya citados butafosfano y toldimfós, que sirven entre otros de complemento de sustancias minerales (fósforo).

20 El butafosfano tiene la designación química ácido (1-butilamino-1-metil)etilfosfónico y tiene la fórmula estructural



El butafosfano se usa normalmente como ácido libre.

El toldimfós tiene la designación química ácido (4-dimetilamino-*o*-tolil)fosfónico y tiene la siguiente fórmula estructural



5 El toldimfós se usa normalmente como sal sódica.

En la presente invención está comprendido tanto el uso de principios activos libres como también de sus sales farmacéuticamente aceptables así como el uso de hidratos y solvatos correspondientes de los compuestos o de sus sales.

10 En los medicamentos de acuerdo con la invención se usa la vitamina B₁₂ de forma típica en una proporción de 0,00001 a 0,1%, preferiblemente de 0,0001 a 0,05% y con especial preferencia de 0,001 a 0,01%. Aquí y en lo sucesivo –en tanto no se indique de otra forma- con los datos de porcentaje se entiende por ciento (en M/V). Esto significa: masa de la sustancia en cuestión
15 en gramos por 100 ml solución preparada.

Butanol se refiere a alcoholes alifáticos isoméricos que presentan una cadena de alquilo con cuatro átomos de carbono, estos pueden estar presentes linealmente o ramificados y concretamente como *n*-butanol, *sec*-butanol, *terc*-butanol e *iso*-butanol. Se prefieren *iso*-butanol y *n*-butanol y de forma particular
20 *n*-butanol.

El butanol se usa normalmente en concentraciones de 0,1 a 10%,

preferiblemente de 0,5 a 7% y con especial preferencia de 1 a 5%. Los datos en porcentaje significan % (en M/V).

En los medicamentos de acuerdo con la invención se usan los ácidos fosfónicos farmacológicamente activos como, por ejemplo, toldimfós o de forma particular butafosfano, en una proporción de 0,1 a 40%, preferiblemente de 1 a 30% y con especial preferencia de 5 a 20%.

Las preparaciones de acuerdo con la invención son preferiblemente líquidas y contienen normalmente agua o una sustancia miscible con agua como disolvente. Como ejemplos son de citar glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles, alcoholes aceptables como etanol o alcohol bencílico, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofurol, dimetilacetamida, 2-pirrolidona, isopropilidenglicerol, o glicerinformal. Los disolventes se pueden usar también en mezclas o combinaciones. Se prefieren formulaciones basadas en agua, en las que evidentemente pueden estar contenidos otros disolventes y co-disolventes.

Como disolvente la formulación líquida puede contener además de agua o sustancias miscibles con agua también aceites en forma de una emulsión. A este respecto son de citar los aceites vegetales, animales y sintéticos como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, triglicéridos de cadena media de una longitud de cadena de C_{12} - C_{18} , octanoato-decanoato de propilenglicol o también parafina.

El disolvente (o la mezcla de disolventes) se encuentra contenido normalmente en concentraciones de hasta el 98%, preferiblemente hasta el 90%, con especial preferencia hasta el 87%. Por lo general las concentraciones del disolvente se encuentran por encima del 65%, preferiblemente por encima

del 75%, con especial preferencia por encima del 85%. Los datos de porcentaje significan % (en M/V).

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener también co-disolventes y concretamente preferiblemente si las formulaciones contienen agua; los co-disolventes pueden mejorar la solubilidad de determinados componentes de la formulación. Los codisolventes se usan normalmente en proporciones de 0,1 a 30%, preferiblemente de 1 a 10% (datos en porcentaje respectivamente en M/V). Como co-disolventes son de citar, por ejemplo: alcoholes farmacéuticamente aceptables, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, triacetina. También se pueden usar mezclas de los disolventes citados previamente como co-disolvente. En determinadas circunstancias se pueden usar también como disolventes co-disolventes individuales. Normalmente se usan en las preparaciones de acuerdo con la invención sólo aquellos co-disolventes que se usaron ya como disolvente o en mezcla de disolventes.

Pueden estar contenidos agentes conservantes en la formulación líquida. Como ejemplos de agentes conservantes de utilidad son de citar: alcoholes alifáticos como alcohol bencílico, etanol, n-butanol, fenol, cresol, clorobutanol, éster de ácido para-hidroxibenzoico (de forma particular los ésteres metílicos y propílicos), sales o los ácidos libres de ácidos carboxílicos como ácido sórbico, ácido benzoico, ácido láctico o ácido propiónico. Igualmente se usan normalmente los compuestos de amonio cuaternario como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio o cloruro de cetilpiridinio. Se usan agentes conservantes normalmente en proporciones de 0,001 a 5%, preferiblemente de 0,01 a 4%. En tanto las preparaciones de acuerdo con la

invención ya contengan en cantidad suficiente un componente que puede servir como agente conservante (por ejemplo, n-butanol), no se añade por lo general proporción adicional alguna más para fines de conservación. Sin embargo se pueden añadir dado el caso otros agentes conservantes.

5 Según cada tipo de formulación y forma de aplicación los medicamentos de acuerdo con la invención pueden contener aditivos y coadyuvantes usuales, farmacéuticamente aceptables adicionales. Como ejemplos son de citar:

- Antioxidantes como, por ejemplo, sulfitos (sulfito de Na, metabisulfito de Na), sulfuros orgánicos (cistina, cisteína, cisteamina, metionina, 10 tioiglicerol, ácido tioglicólico, ácido tioláctico) fenoles (tocoferoles, como también vitamina E y derivados de la misma, por ejemplo, vitamina-E-TPGS (succinato de d-alfa-tocoferilpolietilenglicol-1000)), butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de octilo y galato de dodecilo), ácidos inorgánicos (ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido 15 tartárico, ácido láctico) y sus sales y ésteres. Normalmente se usan de 0,01 a 5, preferiblemente de 0,05 a 1%.
- Humectantes como, por ejemplo, sales de ácido graso, alquilsulfatos grasos, alquilsulfonatos grasos, alquilbencenosulfonatos lineales, alquilpolietileno-glicoléter-sulfatos grasos, alquilpolietilenglicoléteres 20 grasos, alquilfenolpolietilenglicoléteres, alquilpoliglicósidos, ácido graso-N-metilglucamidas, polisorbatos, ésteres de ácido graso y sorbitán y poloxámeros. Normalmente se usan de 0,01 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 5%.
- Sustancias para la isotonización como, por ejemplo, cloruro de sodio, 25 glucosa o glicerina. Normalmente se usan de 0,01 a 5%, preferiblemente

de 0,1 a 1%.

- Sustancias que pueden impedir una formación de partículas; por ejemplo, poloxámeros, lecitinas, polivinilpirrolidonas, co-disolventes, antioxidantes como, por ejemplo, disulfito de sodio o formadores de complejos como, por ejemplo, la sal sódica de ácido edítico. Normalmente se usan de 0,01 a 5%, preferiblemente de 0,05 a 1%.
5
- Las formulaciones líquidas pueden contener sustancias que mejoran la tolerancia local en la aplicación. Como ejemplos son de citar: captadores de radicales o antioxidantes como, por ejemplo, vitamina E o vitamina C, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, cisteamina, cisteína, glutatona, tioglicol, ácido tioláctico, disulfuro de sodio o también acetilcisteína. Formadores de complejos como, por ejemplo, ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil-ciclodextrina), EDTA sódico (ácido etilendiamintetraacético), polivinilpirrolidona, dexpantenol, sales de ácidos grasos como, por ejemplo, caprilato de sodio, sales de cationes metálicos multivalentes (por ejemplo, Me^{2+} o Me^{3+}), de forma particular de metales alcalinotérreos, aminoácidos y en estos especialmente arginina o lisina, poloxámeros, poloxaminas, disolventes o codisolventes como, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o dimetilacetamida, dextranos, creatina, creatinina, ácidos como, por ejemplo, el ácido gluconolactónico, ácido láctico, ácido embónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mónico o ácido hialurónico, lecitinas con un contenido en fosfatidilcolina de 70 a 100% de soja o albúmina de huevo de gallina. Normalmente se usan de 0,01 a 20%, preferiblemente de 0,1 a 10%.
10
15
20
- Colorantes farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, óxidos de
25

hierro, carotinoides, etc. Normalmente se usan de 0,01 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 5%.

El valor de pH de las preparaciones líquidas es de 2 a 11, preferiblemente de 3 a 8 y con especial preferencia de 4 a 7. El valor del pH se ajusta dado el caso mediante adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. En caso de que las preparaciones contengan un ácido fosfónico farmacológicamente activo se añade preferiblemente una base para el ajuste de los valores de pH dados.

Como bases se pueden usar, por ejemplo: hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, NaOH, KOH; dado el caso en forma de sus soluciones acuosas: sosa cáustica, potasa cáustica) o fosfatos básicos, por ejemplo, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, aminoácidos básicos como, por ejemplo, lisina, arginina, histidina, ornitina, citrulina, hidroxilisina, colina, meglumina, etanolaminas como trietanolamina o también tampones (tris(hidroximetil)aminometano, ácido ciclohexilamino-1-propanosulfónico). Se prefiere usar como base: NaOH, KOH o arginina; se prefiere especialmente NaOH dado el caso como sosa cáustica acuosa.

Como ácidos se pueden usar, por ejemplo: ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido malónico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido galacturónico, ácido glutárico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido

octanoico, ácido linólico, ácido linoleico.

Las cantidades necesarias en ácido o base resultan del valor de pH pretendido. Normalmente se usa el ácido o base en una proporción de 0,0001 a 20%, preferiblemente de 0,001 a 10%.

- 5 Los ácidos se pueden usar en una proporción de 0,0001 a 20%, preferiblemente de 0,01 a 10%.

- Los medicamentos de acuerdo con la invención se pueden preparar dispersando la vitamina en el disolvente. La vitamina se puede dispersar directamente o para la transformación cuantitativa mediante uso de una
- 10 solución madre en el disolvente. Como solución madre se pueden usar además del propio disolvente también otros disolventes. Dado el caso se dispersa el derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable igualmente en el disolvente. Se completan el butanol o mezcla de butanol y disolvente. Se pueden añadir co-disolventes así como otras sustancias internas como, por
- 15 ejemplo, antioxidantes al disolvente o mezclarse posteriormente. Se ajusta el valor del pH, por ejemplo, con una base. Para la protección de la vitamina B₁₂ pueden tener lugar partes de la preparación y envase de las soluciones en atmósfera de gas protector, por ejemplo, ventilación con nitrógeno.

- De forma alternativa se pueden disolver butanol y dado el caso también
- 20 el derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable en primer lugar en el disolvente y a continuación completarse ya la vitamina B₁₂.

- Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas por lo general para la aplicación en humanos y animales. Se prefieren usar en la tenencia de animales y cría de animales en animales de
- 25 aprovechamiento, cría, zoológico, laboratorio, ensayo y compañía.

A los animales de aprovechamiento y cría pertenecen mamíferos como, por ejemplo, ganado vacuno, caballos, ovejas, cerdos, cabras, camellos, búfalos arni, asnos, conejos, gamos, renos, animales de pieles como, por ejemplo, visones, chinchillas, mapaches así como aves como, por ejemplo, 5 codornices, gallinas, gansos, pavos, patos, palomas y especies de aves para hogar y zoológico.

A los animales de laboratorio y ensayo pertenecen ratones, ratas, cobayas, hámsteres dorados, conejos, monos, perros y gatos.

A los animales de compañía pertenecen conejos, hámsteres, ratas, 10 cobayas, ratones, caballos, reptiles, especies de aves correspondientes, perros y gatos.

Adicionalmente son de citar peces y en concreto peces de aprovechamiento, cría, acuario y ornamentales de todas las edades, que viven en agua dulce y salada.

15 Con animales de compañía se prefiere usar las preparaciones de acuerdo con la invención en caballos, conejos, gatos y perros. De forma particular son adecuados para el uso en gatos y perros.

En animales de aprovechamiento se prefiere usar las preparaciones de acuerdo con la invención en ganado vacuno, oveja, cerdo, cabra, pavo y 20 gallina. Son animales de aprovechamiento especialmente preferidos ganado vacuno y cerdo.

La aplicación se puede realizar tanto profilácticamente, metafilácticamente como también terapéuticamente.

Formulaciones líquidas de acuerdo con la invención son preferiblemente 25 emulsiones o de forma particular soluciones.

Las formulaciones aquí descritas se pueden administrar de distintas formas al organismo diana (hombre o animal). Estas pueden aplicarse, por ejemplo, por vía parenteral, de forma particular mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, intramamaria, intraperitoneal), dérmica, oral, rectal, vaginal o nasal, se prefiere la aplicación por vía oral y la parenteral – de forma particular mediante inyección. Se prefiere especialmente la aplicación por vía parenteral mediante inyección.

La aplicación con las sustancias citadas conduce a medicamentos con buena estabilidad de la vitamina B₁₂, de forma particular frente a luz.

10 **Ejemplos**

Se preparan las formulaciones de los ejemplos siguientes mezclando o disolviendo las sustancias de uso dadas en agua para inyección o agua destilada o agua desmineralizada. Para la incorporación cuantitativa de la cianocobalamina en la mezcla principal se recomienda usar una solución madre. Sin embargo esto no se requiere obligatoriamente. El valor del pH de las soluciones se puede ajustar mediante adición de ácidos o bases. Las soluciones se preparan y envasan con protección de nitrógeno. Las soluciones para inyección se esterilizan por filtración y se transfieren a recipientes adecuados. Los datos porcentuales en porcentaje en peso se refieren al volumen total de la preparación acabada (en M/V).

Ejemplo 1

- 10% de butafosfano
- 0,005% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)
- 3,0% de n-butanol
- 25 Cantidad suficiente de hidróxido de sodio

Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0005 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 1,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con
5 cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 10 ml.

Ejemplo 2

0,005% de cianobalamina (vitamina B₁₂)
3,0% de n-butanol

10 Cantidad suficiente de hidróxido de sodio

Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0010 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 0,6 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del
15 pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 20 ml.

Ejemplo 3

10% de butafosfano
0,005% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

20 2,0% de n-butanol

Cantidad suficiente de hidróxido de sodio

Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0025 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 5,0 g de butafosfano y 1,0 g de n-
25 butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con

cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 50 ml.

Ejemplo 4

20% de butafosfano

5 0,010% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

3,0% de n-butanol

Cantidad suficiente de hidróxido de sodio

Hasta 100% de agua para inyecciones

10 Se disolvieron 0,0015 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 2,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 10 ml.

Ejemplo 5

15 10% de butafosfano

0,005% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

4,0% de n-butanol

Cantidad suficiente de hidróxido de sodio

Hasta 100% de agua para inyecciones

20 Se disolvieron 0,005 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 10,0 g de butafosfano y 4,0 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con hidróxido de sodio a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 100 ml.

25 Ejemplo 6

15% de butafosfano

0,0075% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

3,0% de n-butanol

Cantidad suficiente de meglumina

- 5 Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0075 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 1,5 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con meglumina a 5,6 (+/- 0,2) y se

- 10 ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 10 ml.

Ejemplo 7

30% de butafosfano

0,0015% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

3,0% de n-butanol

- 15 Cantidad suficiente de arginina

Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0015 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 3,0 g de butafosfano y 0,3 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con arginina a 5,6 (+/- 0,2) y se

- 20 ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 10 ml.

Ejemplo 8

0,010% de cianocobalamina (vitamina B₁₂)

3,0% de n-butanol

- 25 Cantidad suficiente de arginina

Hasta 100% de agua para inyecciones

Se disolvieron 0,0010 g de vitamina B₁₂ en una cantidad parcial de agua para inyecciones en caliente. Se disuelven 0,3 g de n-butanol en agua para inyecciones y se completa la solución madre con cianocobalamina. El valor del pH se ajusta con arginina a 5,6 (+/- 0,2) y se ajusta el peso final con agua para inyecciones hasta 10 ml.

Estabilidad frente a la luz

Las formulaciones aquí descritas han mostrado una estabilidad frente a la luz mejorada frente a otras formulaciones. En la siguiente tabla se enumeran ejemplos seleccionados a tal fin. En la figura 1 se representan nuevamente los resultados de forma gráfica (figura 1: comparación de las estabilidades frente a la luz de una formulación sin n-butanol [A] frente a una formulación con n-butanol [B, según ejemplo 1]).

Tabla 1: comparación de las estabilidades frente a la luz de una formulación sin n-butanol (A) frente a una formulación con n-butanol (B).

	Contenido inicial de vitamina B ₁₂ en mg / 100 ml	Contenido en vitamina B ₁₂ en mg / 100 ml después de 3 h de iluminación
Formulación A	5,50	3,99
Formulación B según el ejemplo 1	5,53	4,91

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol.

2. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada porque es líquida.

10 3. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el butanol se selecciona de: n-butanol o iso-butanol.

4. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes que contiene n-butanol.

15

5. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes que contiene además un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable.

20 6. Preparación según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable seleccionado de butafosfano y toldimfós.

7. Preparación según la reivindicación 5, que contiene un derivado de ácido fosfónico farmacológicamente aceptable seleccionado de butafosfano.

25

8. Uso de una preparación según una de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un medicamento.

9. Uso de butanol para la estabilización de vitamina B₁₂.

5

10. Uso de butanol para la preparación de preparaciones de vitamina B₁₂ con estabilidad de vitamina B₁₂ mejorada.

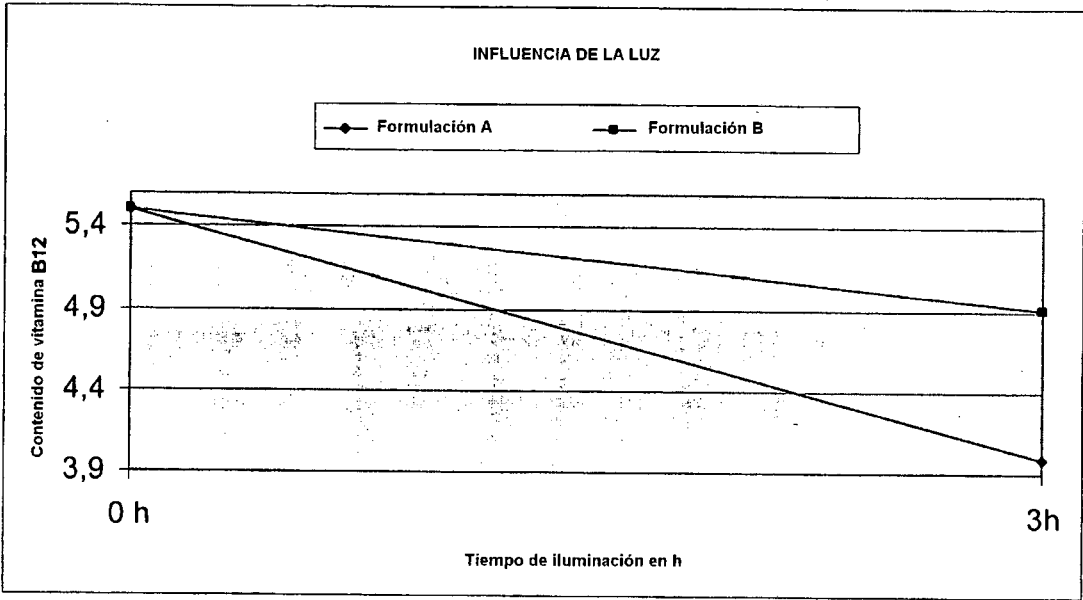
ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B₁₂

Resumen

5

La invención se refiere a preparaciones que contienen vitamina B₁₂ y un butanol, así como al uso de butanol para la estabilización de vitaminas.

Figura 1



47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante (s)

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

(72) Inventor(es)

HEEP, IRIS; TATERRA, HANS-ROLF

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País**10 2007 012 644.3****16/03/2007****DE**(85) Fecha inicio fase nacional: **16/10/2009**

(87)

Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **25 - 09 - 08**

Fecha (dd/mm/aa)

Fecha de presentación de la solicitud: **07 - 03 - 08**No. de solicitud **PCT/EP2008/001819**N° publicación: **WO 2008/113483 A2**

(54) Título:

ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B12

48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**

(72) Inventor(es): **HEEP, IRIS; TATERRA, HANS-ROLF**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
-----------	------	---------------	------	-------	------	------

10 2007 012 644.3

16/03/07

DE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **16/10/2009**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **07 - 03 -08**

No. de solicitud **PCT/EP2008/001819**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **25 - 09 - 08**

No.Publicación: **WO2008/113483 A2**

(54) Título: ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B12

(57) Resumen: 1. Preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol.

2. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada porque es líquida.

3. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el butanol se selecciona de:
n-butanol o iso-butanol.

CONTINUA AL RESPALDO

29

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER ANIMAL HEALTH GMBH HEEP, IRIS; TATERRA, HANS-ROLF	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2007 012 644.3	(32) Fecha 16/03/07	(33) País DE (72) Inventor(es) JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 16/10/2009 Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07 - 03 -08 No. de solicitud PCT/EP2008/001819		(87) Publicación Internacional Fecha: 25-09 - 08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO2008/113483 A2	
(54) Título: ESTABILIZACIÓN DE VITAMINA B12			

Resumen:

1. Preparación que contiene vitamina B₁₂ y butanol.
2. Preparación según la reivindicación 1, caracterizada porque es líquida.
3. Preparación según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el butanol se selecciona de: n-butanol o iso-butanol.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80014097-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 62,105
FECHA : AGOSTO 21 DE 2009

Este recibo debe ser utilizado
Unicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: Pc1/002008/001919
Expediente: _____

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111583883	21/08/2009	15,241,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094516- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 16:13:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA

☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

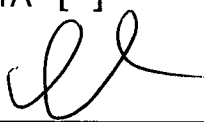
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que 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 _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-094516- -00000-0000

Fecha: 2009-09-04 16:13:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 50