

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **PHARMACIA & UPJOHN**
COMPANY

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo,
Kalamazoo, MI 49001, USA.

Nacionalidad o Domicilio: Michigan, 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: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

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 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **Homer Lin y Ken Yamamoto.**

Dirección: 5086 Durant Court, Oak Park, CA 91377; 6246 Independence Drive,
Portable, MI 49024, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No. PCT/US01/05812

Fecha: 15/03/01

Publicación Internacional No. WO 01/70225 A2

Fecha: 27/09/01

Título (54) "FORMULACION DE TABLETAS DE OXAZOLIDINONA"

⑥

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/422

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

22/03/00

(31) Número de Solicitud

60/190,969

⑨

Comprobante de Pago No. 02-80.228

Fecha: 20/09/02

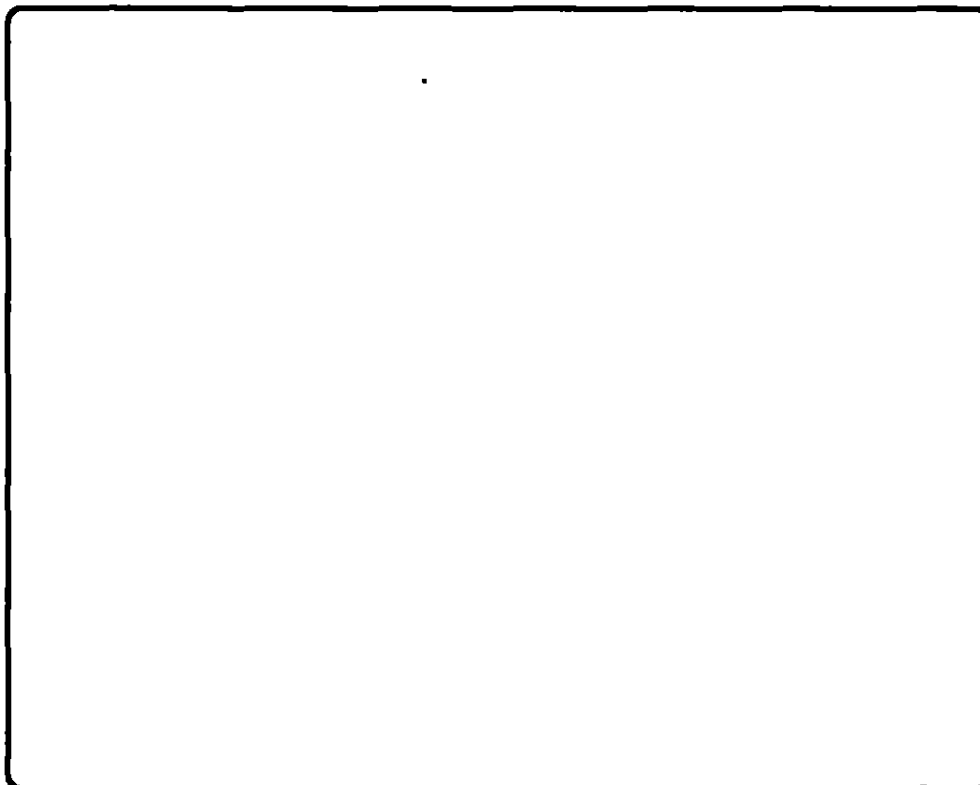
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Número de Protocolización 17.109.
- ☐ 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.
- ☒ 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 Informe de Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02002769 00000000

Folios: 61

Fecha (AMD): 2002-09-16 15:47:42

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FISE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 60,228
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036788	10/09/2002	15,000.00
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3036789	10/09/2002	2,351,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

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

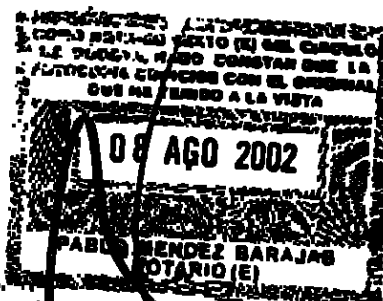

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 022-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, con
Certificación Notarial, escritos ambos simultáneamente en inglés y en español.

El poder está firmado por James D. Darnley, Jr., como Jefe Asesor & Director de
Operaciones de Patentes de E.U.

Todo el documento viene adherido con un Sello Dorado



CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Michigan

Condado de Kalamazoo

SS

Angela A. Pulido
ANGELA A. PULIDO MAYORGA
Traductora
Resol. No. ...
Justicia

Yo, Debra J. Marquette, el Notario Público que suscribe, por el presente declaro que James
D. Darnley, Jr., quien me consta ser la persona cuyo nombre aparece arriba suscrito, fue
quien firmó el documento anexo al presente.

EN TESTIMONIO he puesto mi firma y sello oficial este 15 de Enero de 2001.

(Firma) _____

Firma del Notario

Sello: DEBRA J. MARQUETTE

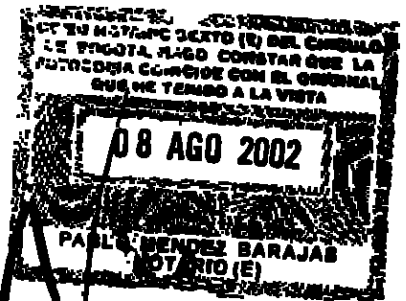
Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi Comisión Expira 9/25/2004

(Sello en Relieve):DEBRA J. MARQUETTE, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE KALAMAZOO, MI

Estado de Michigan
Condado de Kalamazoo

)
) SS
)



Yo. TIMOTHY A. SNOW, Escribano del Condado de Kalamazoo, y de la Corte del Circuito para este Condado, siendo el mismo una Corte Registrada con Sello, por el presente certifico que DEBRA J. MARQUETTE, ante quien aparece haberse hecho juramento en el instrumento anexo, a la fecha allí establecida, era Notario Público en y para dicho Condado, debidamente comisionada y calificada, y debidamente autorizada por las leyes de este Estado para recibir juramentos, y para tomar y certificar declaraciones y deposiciones. Además certifico que la autenticación anterior se encuentra en debida forma legal, y que conozco bien la firma de dicho Notario Público, y realmente creo que el nombre suscrito a este es la firma genuina de dicho Notario Público.

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORCA
Traductor e Intérprete Jurado
Resol. No. 0177 6/1/97 MICHIGAN

6

En Testimonio de Ello, he puesto mi firma y he fijado el sello de dicha Corte
del Circuito, en la ciudad de Kalamazoo, este 19 de Enero de 2001.

(Firma) _____, Escribano del Condado

TIMOTHY A. SNOW

(Sello en Relieve): Ilegible

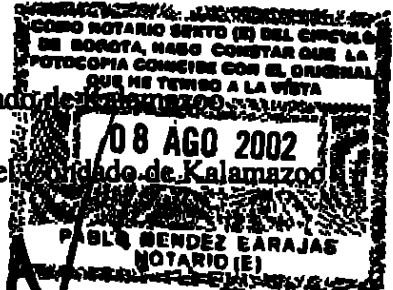
APOSTILLA

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

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público...

2. ha sido firmado por: Timothy A. Snow
3. actuando en su capacidad de: Escribano del Condado de Kalamazoo
4. Posee el sello/estampilla de: Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo



CERTIFICADO

5. en Lansing, Michigan
6. El 9 de Febrero de 2001
7. por el Secretario de Estado del Estado de Michigan
8. 1598C-01
9. Sello/Estampilla:
(Sello En Relieve): EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE MICHIGAN A.D.
MDCCCXXXV
10. Firma
(Firma)
Candice S. Miller


ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del/97 MinJusticia

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá. D.C. 27 de Febrero de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del 27 de mayo de 1997

Wuqela
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
14 JUL 2001
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO DENTO LE DEL CINCO
DE COLOMBIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 AGO 2002

PABLO GONZALEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
200 MAR - 1
HAY: 50
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

El abajo firmante,
James D. Darnley, Jr.
Jefe y Director de
Operaciones de Patentes
de Estados Unidos de
Pharmacia & UpJohn Company,
organizada de conformidad con
las leyes de Delaware, U.S.A.

28341/6278.1 CO
The undersigned, James D. Darnley, Jr.,
Chief Counsel & Director of U.S. Patent
Operations
Pharmacia & UpJohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, USA

con domicilio en

301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.

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

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe, quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas, judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones,
reclamos y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar
cancelaciones y amparos administrativos; abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley; recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo;
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que 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 resultan necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

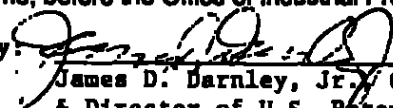
Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre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

Dado y firmado

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

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps to the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses, cancellations and
administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make amendments, oppositions and
appeals, to pay all installments and effect all other
payments; to receive proper receipts for all payments and, in
short, to take all such measures as 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 submit to arbitrators, to appeal and, in
short, with all such further powers as may be
required; and we hereby declare from now on valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

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

By: 
James D. Darnley, Jr., Chief Counsel
& Director of U.S. Patent Operations
Given and signed this

15th day of January, 2001, 2001.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of _____ (ss)
County of _____

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de _____ (ss)
Condado de _____
A los días del mes de _____ de 19____
compareció _____ personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of _____ (ss)
County of _____

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

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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de Michigan (ss)
Condado de Kalamazoo
Hoy 15 de Enero de 2001, compareció
James D. Darnley, Jr., a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Jefe y Director de Operaciones de
de la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Kalamazoo, Condado de Kalamazoo,
Estado de Michigan, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de Delaware con fecha Mayo 6, 1996 y
certifica que da conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of Michigan (ss)
County of Kalamazoo
On this day of _____, 19____, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county, James D. Darnley, Jr., who
to me known, and who is the person who
signed the foregoing document, and who being by me
duly sworn did declare and say that he is the
Chief Counselor of the Patent Operator
Pharmacia & Upjohn Company, a corporation
within, a Corporation duly organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Kalamazoo,
County of Kalamazoo, State of Michigan,
United States of America, and legally constituted for a
period of time not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of Delaware, under date of May 6, 1996
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.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by: **Timothy A. Snow**

3. acting in the capacity of: **Kalamazoo County Clerk**

4. bears the seal/stamp of: **Kalamazoo County Circuit Court**

5. at Lansing, Michigan 6. the 9th of February, 2001

7. by Secretary of State, State of Michigan

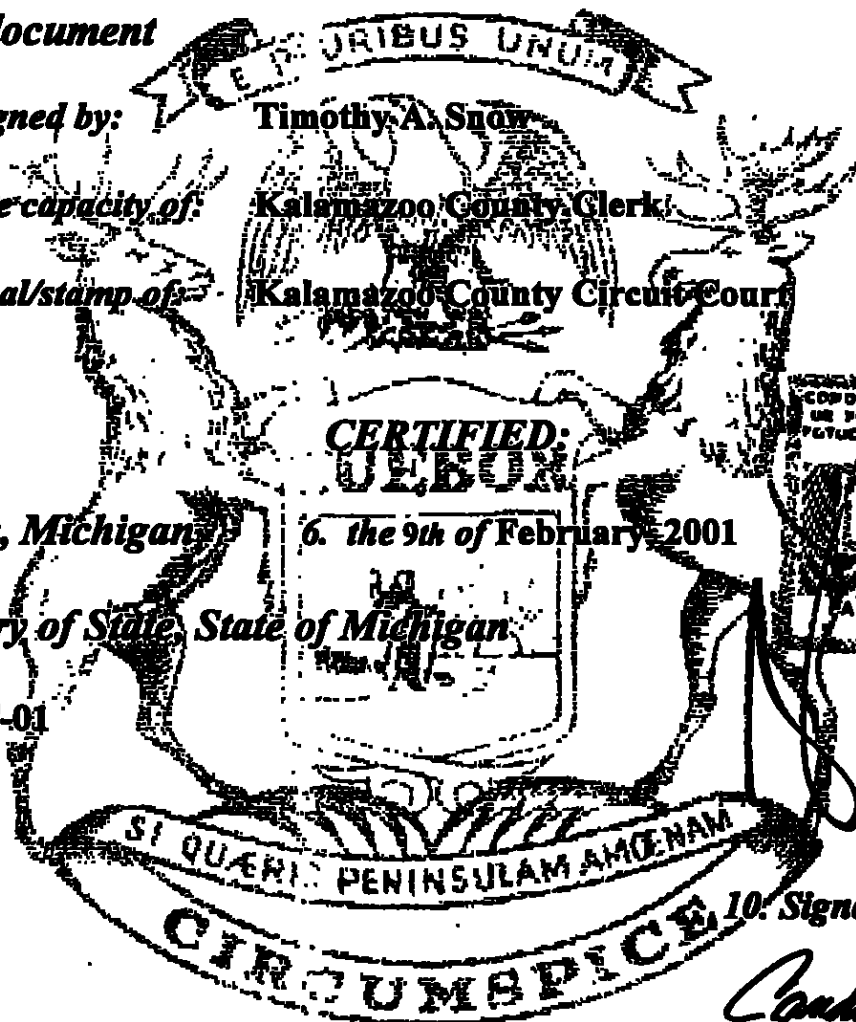
8. NO. 1598C-01

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Candice S. Miller

Candice S. Miller



STATE OF MICHIGAN }
COUNTY OF KALAMAZOO } ss.

1. TIMOTHY A. SNOW, Clerk of the County of
Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same
being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have
been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in
and for said County, duly commissioned and qualified, and
duly authorized by the laws of this State to administer oaths,
and to take and certify affidavits and depositions. I further
certify that the foregoing authentication is in due form of law,
and that I am well acquainted with the handwriting of the said
Notary Public, and verily believe the handwriting of the said
to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand
and affixed the seal of said Circuit Court at the City of
Kalamazoo, this 19th day of August
A.D. 2001

Timothy A. Snow County Clerk
TIMOTHY A. SNOW

NOTARIAL CERTIFICATE

State of Michigan

)

) SS

County of Kalamazoo

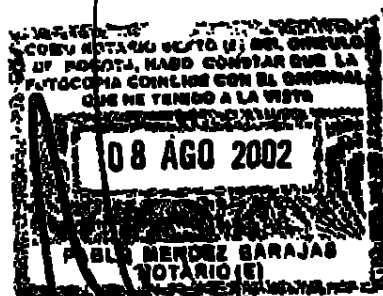
)

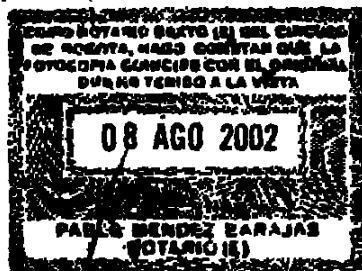
)

I, Debra J. Marquette, the undersigned Notary Public, hereby
acknowledge that James D. Darnley, Jr., who is known to me to be the
person whose name is subscribed above, executed the document attached
thereto.

WITNESS my hand and official seal on this 15th day of
January, 2001.

Debra J. Marquette
Notary's Signature
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 9/25/2004







FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Servicio de Soporte Tecnológico y PDI

13

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

Observaciones: Arte Final

FOLIOS: 14, 15, 16
EXTINGUO PUBLICACION
TARJETA ARCHIVO

17
14

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 00168.PCT1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 01/05812	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/03/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 22/03/2000
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

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

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

18
5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/05812

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 31/422 A61K9/20 A61P31/04 A61K31/42

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS DATO, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 00 01378 A (BAUMGART KARL WILLIAM; BORODY THOMAS J (AU)) 13 de Enero de 2000 (13-01-2000) página 9, línea 5, reivindicaciones 1,23 ---	1-4
P,X	W0 00 73301 A (BARBACHYN MICHAEL R; HESTER JACKSON B JR (US); UPJOHN CO (US); GEN) 7 de Diciembre de 2000 (07-12-2000) página 15, línea 1-30; reivindicaciones 1,15; tabla 1 ---	1-30
X	US 3 993 767 A (ALPHIN REEVIS STANCIL ET AL) 23 de Noviembre de 1976 (23-11-1976) Reivindicaciones 1, 11 --	1

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Septiembre 6 de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17/09/ 2001

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Facsimil No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Beyss, E

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

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/05812

Documento de patente citados en el informe de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0001378	A	13-01-2000	AU	4591999	A	24-01-2000
				EP	1093363	A	25-04-2001
WO	0073301	A	07-12-2000	AU	4797500	A	18-12-2000
US	3993767	A	23-11-1976	ninguno			

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 00168.PCT1	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/ 05812	International filing date (day/month/year) 15/03/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/03/2000
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.		

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 2 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/US 01/05812

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/422 A61K9/20 A61P31/04 A61K31/42

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, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
(X)	WO 00 01378 A (BAUMGART KARL WILLIAM ;BORODY THOMAS J (AU)) 13 January 2000 (2000-01-13) page 9, line 5; claims 1,23	1-4
P(X)	WO 00 73301 A (BARBACHYN MICHAEL R ;HESTER JACKSON B JR (US); UPJOHN CO (US); GEN) 7 December 2000 (2000-12-07) page 15, line 1-30; claims 1,15; table 1	1-30
(X)	US 3 993 767 A (ALPHIN REEVIS STANCIL ET AL) 23 November 1976 (1976-11-23) claims 1,11	1

☐ 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

(-X) document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2001

Date of mailing of the international search report

17/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fac (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/05812

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0001378 A	13-01-2000	AU 4591999 A EP 1093363 A	24-01-2000 25-04-2001
WO 0073301 A	07-12-2000	AU 4797500 A	18-12-2000
US 3993767 A	23-11-1976	NONE	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICA/

EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

(10) Número de Publicación Internacional

27 de Septiembre de 2001 (27.09.2001)

PCT

WO 01/70225 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 31/422,
9/20, A61P 31/04

(74) Agente: STEIN, Bruce; Intellectual Property Legal Services, Pharmacia
& Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/05812 ✓

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

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de Marzo de 2001
(15.03.2001)

(25) Idioma de registro: INGLES

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

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/190,969 22 de Marzo de 2000 (22.03.2000) US

Publicando:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado cuando se
reciba dicho reporte

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): PHARMACIA & UPJOHN
COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI
49001 (US).

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

(72) Inventores: y

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): LIN, Homer [US/US]; 5086 Durant Court, Oak,
Park, CA 91377 (US). Ka. YAMAMOTO, Ken [JP/US]; 6246
Independence Drive, Portable, MI 49024 (US).

(54) Título:

"FORMULACION DE TABLETAS DE OXAZOLIDINONA"

(57) Resumen: La presente invención proporciona una tableta comprimida de un agente antibacteriano de
oxazolidinona que provee una alta carga de fármaco y una excelente biodisponibilidad.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/70225 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/422, 9/20, A61P 31/04

(74) Agent: STEIN, Bruce; Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/05812

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

(22) International Filing Date: 15 March 2001 (15.03.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/190,969 22 March 2000 (22.03.2000) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

Published:

— without International search report and to be republished upon receipt of that report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIN, Homer [US/US]; 5086 Durant Court, Oak Park, CA 91377 (US). YAMAMOTO, Ken [JP/US]; 6246 Independence Drive, Portable, MI 49024 (US).

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

WO 01/70225 A2

(54) Title: OXAZOLIDINONE TABLET FORMULATION

(57) Abstract: The present invention provides a compressed tablet of an antibacterial oxazolidinone agent which provides high drug load and excellent bioavailability.

26
12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00168.PCT1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US01/05812	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22/03/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , A61 K31/422		
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 01/10/2001	Fecha de terminación de este reporte 19.06.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Brück, M Teléfono No. +49 89 2399 8735

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-15 como se presentaron originalmente

1-30 como se presentaron originalmente

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

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

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

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

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

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

28
24

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US01/05812

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No. 20-30.

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 20-30 (método de tratamiento) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja anexa

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

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

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

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

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

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

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N) Sí: Reivindicaciones 1-30
 No: Reivindicaciones

Paso inventivo (IS) Sí: Reivindicaciones
 No: Reivindicaciones 1-30

Aplicabilidad industrial (IA) Sí: Reivindicaciones 1-19

29
25

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No: Reivindicaciones

- 2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

Sección III

1. Las reivindicaciones 20-30 se refieren a materia objeto considerada por esta Autoridad para ser protegida por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará una opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Sección V1. Estado de la técnica

D1: WO 00 01378 A (BAUMGART KARL WILLIAM; BORODY THOMAS J (AU)) Enero 13 2000 (2000-01-13).

D2: US-A-3 993 767 (ALPHIN REEVIS STANCIL ET AL) Noviembre 23 de 1976 (1976-11-23).

2. Novedad

Las reivindicaciones parecen ser novedosas vis-a-vis con el estado de la técnica debido a que tabletas que comprenden celulosa microcristalina y los desintegrantes reivindicados no han sido explícitamente revelados en D1 o D2.

3. Nivel Inventivo

El principal ingrediente de la tableta reivindicada es la oxazolidina antibacterial. Sin embargo, este compuesto es bien conocido en el estado de la técnica como también la linezolid de oxazolidina preferida (D1, página 9).

Las características que establecen la novedad también parecen ser comunes en la técnica y, por lo tanto, no pueden conferir una etapa inventiva en estas reivindicaciones.

Notar que, en el caso de que una etapa inventiva se deba fundamentar en el procedimiento de "granulación en húmedo" y/o "carga alta de fármaco" y/o biodisponibilidad muy alta, las características técnicas que conducen a estas

propiedades preferidas tienen que ser descritas claramente en las reivindicaciones y se tiene que proporcionar en la solicitud la evidencia para estas propiedades favorables en comparación con las propiedades de los productos revelados en el estado de la técnica.

4. Aplicación Industrial

para el análisis de las reivindicaciones 20-30 de la presente solicitud acerca de la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en la PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones.

Por ejemplo, la EPO no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones a un compuesto conocido para un primer uso en el tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Sección VI

1. Dado que no se tiene disponibilidad del documento de prioridad, no ha sido posible para la IPEA establecer si las reivindicaciones de la presente solicitud están habilitadas a su primera fecha de prioridad declarada. El presente análisis de novedad y nivel inventivo ha sido hecho con la suposición de que las reivindicaciones están habilitadas a su primera fecha de prioridad declarada.

Sin embargo, en el caso de una prioridad reivindicada de manera inválida, el documento D3= WO 00/73301 puede también llegar a ser parte del estado de la técnica.

Sección VIII

Las siguientes reivindicaciones no son claras, contrario al Artículo 6 PCT:

1. Las reivindicaciones 20-30 no son claras porque el método reivindicado está definido solamente por un resultado ^{ha} ser obtenido, viz., "proporcionar niveles de sangre por administración oral iguales a los niveles de sangre producidos por la

FORMA PCT/IPEA/409

administración IV", lo cual hace confusas a las reivindicaciones (cf. Guías para el Examen Preliminar de la PCT, C-III, 4.7).

2. La reivindicación 22 reivindica una tableta acorde con la reivindicación 21, pero la reivindicación 21 no se relaciona con una tableta (sino con un método) lo cual hace confusa la categoría de la reivindicación y, por ende, la reivindicación.

3. La "unidad Strong Cobb" en las reivindicaciones 10 y 11 no parece ser una unidad del SI y, por ende, hace confusas estas reivindicaciones. Además, la expresión imprecisa "aproximadamente" hace confusas estas reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00168.PCT1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/05812	International filing date (day/month/year) 15/03/2001	Priority date (day/month/year) 22/03/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/422		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY <i>et al.</i>		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 01/10/2001	Date of completion of this report 19.08.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Brück, M Telephone No. +49 89 2369 6735 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/05812

I. Basis of the report

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

Description, pages:

1-15 as originally filed

Claims, No.:

1-30 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/05812

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

6. Additional observations, if necessary:

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. 20-30.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-30 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. .

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

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

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 1-19

36
32

**INTERNATI NAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/05812

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

Section III

1. Claims 20-30 relate 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

1. Prior art

D1: WO 00 01378 A (BAUMGART KARL WILLIAM ;BORODY THOMAS J (AU))
13 January 2000 (2000-01-13)

D2: US-A-3 993 767 (ALPHIN REEVIS STANCIL ET AL) 23 November 1976
(1976-11-23)

2. Novelty

The claims appear to be novel vis-à-vis the prior art because tablets comprising microcrystalline cellulose and the the claimed disintegrants have not been explicitly disclosed in D1 or D2.

3. Inventive step

The main ingredient of the claimed tablet is the antibacterial oxazolidine. However, this compound is well known in the state of the art as well as the preferred oxazolidine linezolid (D1, page 9).

The novelty establishing features also appear to be common in the art, and, therefore cannot confer an inventive step upon these claims.

Note, that, in case an inventive step should be based on the procedure of "wet granulation" and/or the "high drug load" and/or a very high bioavailability, the

38
34

technical features leading to these preferred properties have to be clearly described in the claims and evidence for these favourable properties in comparison to the properties of the products disclosed in the prior art has to be given in the application.

4. Industrial applicability

For the assessment of the present claims 20-30 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims.

The EPO does not, for example, recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow 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

1. In view of the unavailability of the present priority document it has not been possible for the IPEA to establish if the present claims are entitled to their earliest declared priority date. The present assessment of novelty and inventive step has been made on the assumption that the claims are entitled to their earliest declared priority date.

However, in case of an invalidly claimed priority the following document D9 = WO 00/73301 might also become state of the art.

Section VIII

The following claims are unclear contrary to Article 6 PCT:

1. Claims 20-30 are unclear because the claimed method is defined only by a result to be achieved, viz., "providing blood levels by oral administration equal to blood

levels produced by IV administration" which renders the claims unclear (cf. PCT Preliminary Examination Guidelines, C-III, 4.7).

2. Claim 22 claims a tablet according to claim 21, but claim 21 does not relate to a tablet (but to a method) which renders the category of the claim and, therefore, the claim, unclear.
3. The "Strong Cobb unit" in claims 10 and 11 does not appear to be an SI-unit and, therefore, renders these claims unclear. Furthermore, the unprecise term "about" renders these claims unclear.

FORMULACIÓN DE TABLETAS DE OXAZOLIDINONA

RESUMEN

La presente invención proporciona una tableta comprimida de un agente antibacteriano de oxazolidinona que provee una alta carga de fármaco y una excelente biodisponibilidad.

FORMULACIÓN DE TABLETAS DE OXAZOLIDINONA
REFERENCIAS A APLICACIONES RELACIONADAS

Ninguna.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

La presente invención es una nueva formulación de tabletas que permite una alta carga de fármaco y no utiliza lactosa.

2. Descripción de la técnica relacionada

Las oxazolidinonas son bien conocidas por las personas versadas en la técnica como agentes antibacterianos gram-positivos; véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 5,688,792, 5,529,998, 5,547,950, 5,627,181, 5,700,799, 5,843,967, 5,792,765, 5,684,023, 5,861,413, 5,827,857, 5,869,659, 5,698,574, 5,968,962 y 5,981,528.

Diversas formulaciones de tabletas que contienen almidón, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros ingredientes son ampliamente conocidas por las personas versadas en la técnica. Sin embargo es muy difícil obtener una alta carga de fármaco y niveles en sangre similares a los que se obtienen mediante la administración intravenosa. } P

RESUMEN DE LA INVENCION

Se presenta una tableta comprimida que contiene los siguientes ingredientes:

oxazolidinona antibacteriana,

almidón,

celulosa microcristalina,

un aglutinante seleccionado del grupo formado por

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y pasta de almidón de maíz,

desintegrantes seleccionados del grupo formado por glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa poco sustituida y

un lubricante seleccionado del grupo formado por ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

También se presenta un método para proveer, mediante la administración oral, niveles en sangre de una oxazolidinona antibacteriana equivalentes, desde el punto de

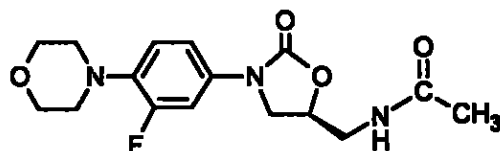
S/

vista médico, a los niveles en sangre obtenidos mediante la administración intravenosa de la misma oxazolidinona antibacteriana; dicho método comprende la administración de una tableta comprimida con la siguiente formulación:

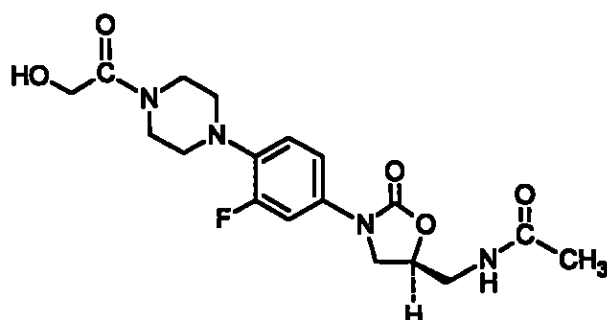
oxazolidinona antibacteriana,
almidón,
celulosa microcristalina,
un aglutinante seleccionado del grupo formado por
hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y pasta de almidón de maíz,
hidroxipropilcelulosa,
desintegrantes seleccionados del grupo formado por glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa poco sustituida y
un lubricante seleccionado del grupo formado por ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

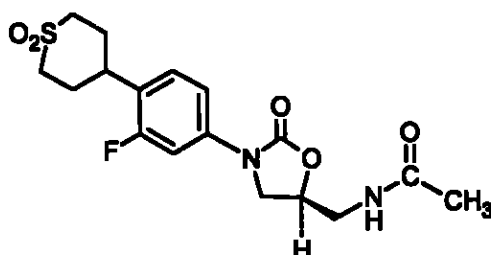
Las oxazolidinonas son una nueva clase de agentes antibacterianos gram-positivos que son conocidos por las personas versadas en la técnica; véase por ejemplo la patente de los Estados Unidos 5,688,792. La (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, que se conoce como linezolida, el compuesto del Ejemplo 5 de la patente de los Estados Unidos 5,688,792, es conocida y tiene la siguiente fórmula química estructural:



La (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-1-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, que se conoce como eperezolida, el compuesto del Ejemplo 8 de la patente de los Estados Unidos 5,837,870, es conocida y tiene la siguiente fórmula química:



El S,S-dióxido de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-yl)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, el compuesto del Ejemplo 51 de la patente de los Estados Unidos 5,968,962, tiene la siguiente fórmula química estructural:



La linezolida y la eperezolida pueden producirse mediante los procesos que constan en las patentes de los Estados Unidos 5,688,791 y 5,837,870, así como en la Publicación Internacional WO99/24393. Se producen, preferentemente, mediante el proceso de la patente de los Estados Unidos 5,837,870.

El S,S-dióxido de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-tiopian-4-yl)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida puede producirse mediante el proceso de la patente de los Estados Unidos 5,968,962 o mediante el proceso de la solicitud de patente de los Estados Unidos número 60/118,150; se prefiere que se produzcan mediante el proceso de la solicitud de patente de los Estados Unidos número 60/118,150.

Cuando la oxazolidinona antibacteriana es linezolida, se prefiere que la linezolida producida se utilice en la forma cristalina II, que tiene las características indicadas en el CUADRO A. Una vez que se ha sintetizado la linezolida, se prepara la Forma II cristalina a partir de linezolida de alta pureza enantiomérica. Se prefiere que la linezolida tenga una pureza enantiomérica de más de un 98%, se prefiere más que la linezolida tenga una pureza de más de un 99%, y se prefiere aun más que la linezolida tenga una pureza de un 99,5%. La linezolida con una pureza enantiomérica superior al 98% a utilizar para preparar la forma cristalina II puede ser una solución o

un sólido. El material inicial de linezolida, ya sea sólido o en solución, se mezcla con un disolvente seleccionado del grupo formado por compuestos con las siguientes fórmulas: agua, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, R_1-OH , donde R_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_1-CO-R_2 , donde R_2 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R_1 se ha definido anteriormente; fenil-sustituido con 1 a 3 R_1 , donde R_1 se ha definido anteriormente; $R_1-CO-O-R_2$, donde R_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R_1 se ha definido anteriormente; R_1-O-R_2 , donde R_1 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R_1 se ha definido anteriormente. Se prefiere que el disolvente se seleccione del grupo formado por agua, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, acetonitrilo, acetona, metil-etil cetona, cloroformo, cloruro de metileno, tolueno, xileno, dietil-éter, o metil-t-butil éter. Se prefiere más que el disolvente sea acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, propanol, o isopropanol. La opción más preferida es que el disolvente sea acetato de etilo. La mezcla de linezolida en el disolvente se agita a una temperatura por debajo de los 80° hasta que se formen cristales de Forma II y desaparezcan los cristales de otras formas sólidas, por ejemplo, la Forma I. Se prefiere disolver la linezolida en acetato de etilo a una temperatura cercana al punto de ebullición del disolvente. Esta mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente 70°. La mezcla puede sembrarse con cristales de Forma II a fin de facilitar la cristalización. Se prefiere que el producto sólido se enfríe y se agite a una temperatura de aproximadamente 45° a 60° hasta que los sólidos consistan únicamente en cristales de Forma II. La opción más preferida es mantener la suspensión acuosa a una temperatura de aproximadamente 55°. Se prefiere mezclar la linezolida y el solvente durante por lo menos 10 minutos, se prefiere aun más mezclar la linezolida y el solvente durante por lo menos 20 minutos, y la opción más preferida es mezclar la linezolida y el solvente durante por lo menos 30 minutos. El tiempo y la temperatura variarán según el disolvente seleccionado. Cuando se utiliza acetato de etilo, se prefiere mezclar durante un período no inferior a 60 minutos. La suspensión acuosa cristalina puede enfriarse más para mejorar el rendimiento, y el producto sólido de la Forma II puede aislarse. La mezcla puede enfriarse más y agitarse. Otras medidas que se pueden tomar a fin de facilitar la cristalización incluyen, sin limitación alguna, el enfriamiento, la concentración de la solución por evaporación o destilación, o por

adición de otros disolventes. Los cristales se aíslan mediante procedimientos conocidos por las personas versadas en la técnica.

La forma de dosificación oral sólida es una tableta. La composición de las tabletas de la presente invención puede variar pero incluye las siguientes características esenciales:

oxazolidinona antibacteriana,
almidón,
celulosa microcristalina,
un aglutinante seleccionado del grupo formado por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y pasta de almidón de maíz,
desintegrantes seleccionados del grupo formado por glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa poco sustituida y
un lubricante seleccionado del grupo formado por ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.

Se prefiere que la oxazolidinona antibacteriana se seleccione del grupo formado por linezolida, eperezolida y S,S-dióxido de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida. Se prefiere más que la oxazolidinona antibacteriana sea linezolida. Se prefiere que la linezolida tenga la forma cristalina II. Se prefiere que el almidón sea almidón de maíz. Se prefiere que el aglutinante sea hidroxipropilcelulosa y que el desintegrante sea glicolato de almidón sódico. Se prefiere que el lubricante sea estearato de magnesio. Se prefiere que la tableta tenga un recubrimiento pelicular. Se prefiere también que la tableta tenga una gama de durezas de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 unidades Strong Cobb; se prefiere más que la tableta tenga una gama de durezas de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 unidades Strong Cobb.

Cuando el agente antibacteriano es linezolida, se prefiere que la linezolida esté presente en cantidades de 400 mg o de 600 mg; más preferiblemente, de 600 mg. Cuando la linezolida está presente en una cantidad de 400 mg, una formulación preferida es:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	36,0-44,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	14,4-17,6 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	5,32 – 6,52 mg

Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	1,9- 2,3 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	56,1-68,6 mg
Glicolato de almidón sódico	25,2-30,8 mg
Estearato de magnesio	5,04-6,16 mg

Es más preferible que la tableta de 400 mg tenga un recubrimiento y tenga la formulación siguiente:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	36,0-44,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	14,4-17,6 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	5,32 – 6,52 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	1,9- 2,3 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	56,1-68,6 mg
Glicolato de almidón sódico	25,2-30,8 mg
Estearato de magnesio	5,04-6,16 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	11,2-22,4 mg
Cera de carnauba	0-0,224 mg

Se prefiere aun más que la formulación de la tableta de 400 mg sea:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	16,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	5,92 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	2,08 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	62,4 mg
Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	5,6 mg

La opción más preferida es que la formulación de la tableta de linezolida de 400 mg anterior tenga un recubrimiento:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	16,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	5,92 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	2,08 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	62,4 mg

5
43

Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	5,6 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	16,8 mg
Cera de carnauba	0,224 mg

Cuando la linezolida está presente en una cantidad de 600 mg, una formulación preferida de la tableta es:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	54-66 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	21,6-26,4 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	7,98-9,78 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	2,82-3,42 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	84,24-102,96 mg
Glicolato de almidón sódico	37,8-46,2 mg
Estearato de magnesio	7,56-9,24 mg

Es más preferible que la formulación de la tableta de linezolida de 600 mg tenga un recubrimiento:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	54-66 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	21,6-26,4 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	7,98-9,78 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	2,82-3,42 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	84,24-102,96 mg
Glicolato de almidón sódico	37,8-46,2 mg
Estearato de magnesio	7,56-9,24 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	16,8-33,6 mg
Cera de carnauba	0-0,336 mg

Se prefiere también que la formulación de la tableta de linezolida de 600 mg sea:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	24,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	8,88 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	3,12 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	93,6 mg

Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	8,4 mg

La opción más preferida es que la tableta de linezolida de 600 mg tenga un recubrimiento:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina (intragranular)	24,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular)	8,88 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante)	3,12 mg
Celulosa microcristalina (extragranular)	93,6 mg
Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	8,4 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	25,2 mg
Cera de carnauba	0,0336 mg

Las formulaciones anteriores de las tabletas se preparan por métodos bien conocidos por las personas versadas en la técnica. Se prefiere que las formulaciones de tabletas de la presente invención se preparen de la manera siguiente. La solución aglutinante se prepara adicionando parte de la hidroxipropilcelulosa al agua purificada y mezclando en un recipiente apropiado hasta que se disuelva. La granulación se lleva a cabo adicionando la oxazolidinona antibacteriana, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina (intragranular, 24,0 mg), y el resto de la hidroxipropilcelulosa en una mezcladora de alta energía y mezclando hasta obtener una mezcla adecuada. Después se agrega la solución aglutinante mientras se continúa mezclando y, si es necesario, se agrega una cantidad adicional suficiente de agua, mientras se continúa mezclando, para formar el producto granulado. El producto granulado se tamiza en húmedo utilizando equipos apropiados, como es de conocimiento de las personas versadas en la técnica, por ejemplo, un equipo Comil. Tras la granulación, el producto granulado se seca utilizando un equipo adecuado, por ejemplo, una secadora de lecho fluido. Una vez que el producto granulado se ha secado, el mismo se tamiza en seco utilizando un equipo apropiado, por ejemplo, un equipo Comil. La etapa de lubricación se lleva a cabo mezclando celulosa microcristalina (extragranular, 93,6 mg) y glicolato de almidón sódico con el producto granulado tamizado en seco, en una mezcladora apropiada, por ejemplo, en una mezcladora en V de difusión (rotativa),

hasta obtener una mezcla adecuada. A continuación, se extrae una parte del material mezclado y se combina con el estearato de magnesio. Se añade de nuevo la mezcla con estearato de magnesio a la mezcladora, por ejemplo, una mezcladora en V de difusión (rotativa), y se mezcla hasta obtener una mezcla adecuada. Finalmente, se recoge la mezcla de polvo lubricado en recipientes apropiados.

En una versión alternativa, no es necesario utilizar una solución aglutinante. Se puede añadir toda la hidroxipropilcelulosa en forma de polvo. En dicho caso, la oxazolidinona antibacteriana, el almidón y la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa se combinan, se mezclan, y después se añade el agua. Se prefiere utilizar una solución aglutinante.

Las tabletas comprimidas se conforman utilizando una máquina rotativa de compresión y herramientas de compresión apropiadas. La mezcla de polvo lubricado se comprime en tabletas del peso, la dureza, el tamaño y la forma apropiados.

Se prefiere recubrir y encerar las tabletas. El Opadry blanco YS-1-18202-A y el agua purificada se mezclan para preparar la suspensión de recubrimiento. La mezcla de recubrimiento debe agitarse continuamente hasta que no tenga grumos y el Opadry esté en suspensión. Antes de usarla, la suspensión de recubrimiento pelicular debe tamizarse con un tamiz apropiado. Se carga la cantidad deseada de tabletas en la paila de recubrimiento apropiada (por ejemplo, una paila de recubrimiento Accela-Cota o Glatt) equipada con deflectores, pistolas rociadoras y un sistema de bombeo. Se rocía la cantidad apropiada de recubrimiento pelicular acuoso sobre las tabletas en movimiento, hasta que las mismas queden uniformemente recubiertas. Una vez terminado el recubrimiento, se pesa y se añade la cantidad apropiada de cera de carnauba a fin de pulir las tabletas con recubrimiento pelicular.

Se prefiere imprimir información identificatoria en las tabletas, como es de conocimiento de las personas versadas en la técnica.

El CUADRO B muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación.

La presente invención también incluye un método para proveer, mediante administración oral, niveles en sangre de una oxazolidinona antibacteriana equivalentes, desde el punto de vista médico, a los niveles en sangre obtenidos mediante la administración intravenosa de la misma oxazolidinona antibacteriana; dicho método comprende la administración de una tableta comprimida con la formulación:

oxazolidinona antibacteriana,
almidón,
celulosa microcristalina,
un aglutinante seleccionado del grupo formado por hidroxipropilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y pasta de almidón de maíz,
desintegrantes seleccionados del grupo formado por glicolato de almidón
sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa poco sustituida y
un lubricante seleccionado del grupo formado por ácido esteárico, sales
metálicas de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco. Todas las
preferencias antedichas referentes a la formulación y composición de la tableta son
preferencias para el método de provisión, por administración oral, de niveles en
sangre de una oxazolidinona antibacteriana equivalentes, desde el punto de vista
médico, a los niveles en sangre obtenidos mediante la administración intravenosa de
la misma oxazolidinona antibacteriana.

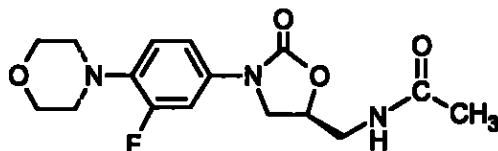
La utilización de las tabletas de oxazolidinona de la presente invención es de
conocimiento de las personas versadas en la técnica. Véanse, por ejemplo, las
patentes de los Estados Unidos 5,688,792, 5,547,950 y 5,968,962.

DEFINICIONES Y CONVENCIONES

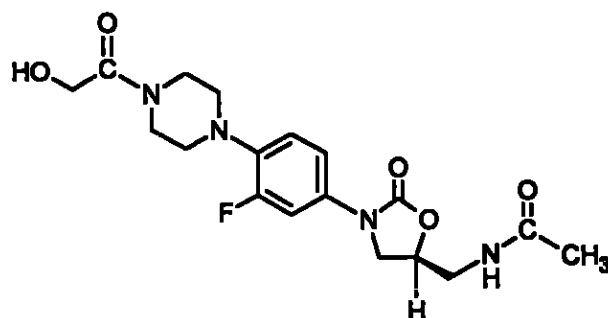
Las definiciones y explicaciones que aparecen a continuación se refieren a los
términos utilizados en todo este documento, incluida la especificación y las
reivindicaciones.

DEFINICIONES

El término *linezolida* se refiere a la (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-
2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, el compuesto de fórmula:



El término *eperezolida* se refiere a la (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-[4-(hidroxiacetil)-
1-piperazinil]-fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, el compuesto de fórmula:



Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

USP es la abreviatura de United States Pharmacopeia.

NF es la abreviatura de National Formulary.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades y sustancias que son aceptables para el paciente desde el punto de vista fármaco-toxicológico, y para el químico farmacéutico fabricante, desde el punto de vista físico-químico en lo referente a la composición, la formulación, la estabilidad, la aceptación por parte del paciente y la biodisponibilidad.

Cuando se utilizan pares de disolventes, las proporciones de los disolventes son volumen/volumen (v/v).

Cuando se utiliza la solubilidad de un sólido en un solvente, la proporción entre el sólido y el solvente es peso/volumen (p/v).

El término Opadry blanco se refiere al producto de Colorcon para el recubrimiento de tabletas. El código de producto YS-1-18202-A se refiere a una fórmula específica para el recubrimiento de tabletas.

EJEMPLOS

Sin más prolegómenos, se cree que, utilizando la descripción precedente, las personas versadas en la técnica estarán en condiciones de poner en práctica la presente invención en su pleno alcance. Los siguientes ejemplos detallados describen cómo preparar los diversos compuestos y/o llevar a cabo los diversos procesos de la invención, debiendo interpretarse como meras ilustraciones, y no como limitaciones en ningún sentido, de la comunicación precedente. Las personas versadas en la técnica reconocerán fácilmente variantes apropiadas de los procedimientos, tanto en lo que se refiere a los reactivos como a las condiciones y técnicas de las reacciones.

EJEMPLO 1 Formulación de tabletas de linezolid (400 mg)

Ingredientes

Cantidad

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz NF	40,0 mg
Celulosa microcristalina NF	16,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular) NF	5,92 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante) NF	2,08 mg
Celulosa microcristalina NF	62,4 mg
Glicolato de almidón sódico NF	28,0 mg
Estearato de magnesio NF	5,6 mg
Agua purificada USP 22,0% del peso de la tableta no recubierta	
<u>Fase de recubrimiento pelicular</u>	
Opadry blanco YS-1-18202-A	16,8 mg
Agua purificada USP	129,2 mg
<u>Fase de pulido</u>	
Cera de carnauba NF	0,0224 mg

La solución aglutinante se prepara adicionando parte de la hidroxipropilcelulosa al agua purificada y mezclando en un recipiente apropiado hasta que se disuelva. La granulación se lleva a cabo adicionando la oxazolidinona antibacteriana, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina (intragranular, 24,0 mg), y el resto de la hidroxipropilcelulosa en una mezcladora de alta energía y mezclando hasta obtener una mezcla adecuada. Después se agrega la solución aglutinante mientras se continúa mezclando y, si es necesario, se agrega una cantidad adicional suficiente de agua, mientras se continúa mezclando, para formar el producto granulado. El producto granulado se tamiza en húmedo utilizando equipos apropiados, como es de conocimiento de las personas versadas en la técnica, por ejemplo, un equipo Comil. Tras la granulación, el producto granulado se seca utilizando un equipo adecuado, por ejemplo, una secadora de lecho fluido. Una vez que el producto granulado se ha secado, el mismo se tamiza en seco utilizando un equipo apropiado, por ejemplo, un equipo Comil. La etapa de lubricación se lleva a cabo mezclando celulosa microcristalina (extragranular, 93,6 mg) y glicolato de almidón sódico con el producto granulado tamizado en seco en una mezcladora apropiada, por ejemplo, en una mezcladora en V de difusión (rotativa), hasta obtener una mezcla adecuada. A continuación se extrae una parte del material mezclado y se combina con el estearato de magnesio. Se añade de nuevo la mezcla con estearato de

magnesio a la mezcladora, por ejemplo, una mezcladora en V de difusión (rotativa), y se mezcla hasta obtener una mezcla adecuada. Finalmente, se recoge la mezcla de polvo lubricado en recipientes apropiados.

En otra versión, no es necesario utilizar una solución aglutinante. Se puede añadir toda la hidroxipropilcelulosa en forma de polvo. En dicho caso, la oxazolidinona antibacteriana, el almidón y la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa se combinan, se mezclan, y después se añade el agua. Se prefiere utilizar una solución aglutinante.

Las tabletas comprimidas se conforman utilizando una máquina rotativa de compresión y herramientas de compresión apropiadas. La mezcla de polvo lubricado se comprime en tabletas del peso, la dureza, el tamaño y la forma apropiados.

Se prefiere recubrir y encerar las tabletas. El Opadry blanco YS-1-18202-A y el agua purificada se mezclan para preparar la suspensión de recubrimiento. La mezcla de recubrimiento debe agitarse continuamente hasta que no tenga grumos y el Opadry esté en suspensión. Antes de usarla, la suspensión de recubrimiento pelicular debe tamizarse con un tamiz apropiado. Se carga la cantidad deseada de tabletas en la paila de recubrimiento apropiada (por ejemplo, una paila de recubrimiento Accela-Cota o Glatt) equipada con deflectores, pistolas rociadoras y un sistema de bombeo. Se rocía la cantidad apropiada de recubrimiento pelicular acuoso sobre las tabletas en movimiento, hasta que las mismas queden uniformemente recubiertas. Una vez terminado el recubrimiento, se pesa y se añade la cantidad apropiada de cera de carnauba a fin de pulir las tabletas con recubrimiento pelicular.

Se prefiere imprimir información identificatoria en las tabletas, como es de conocimiento de las personas versadas en la técnica.

El CUADRO B muestra un diagrama de flujo del proceso de fabricación.

EJEMPLO 2 Formulación de tabletas de linezolida (600 mg)

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz NF	60,0 mg
Celulosa microcristalina NF	24,0 mg
Hidroxipropilcelulosa (intragranular) NF	8,88 mg
Hidroxipropilcelulosa (solución aglutinante) NF	3,12 mg
Celulosa microcristalina NF	93,6 mg

Glicolato de almidón sódico NF	42,0 mg
--------------------------------	---------

Estearato de magnesio NF	8,4 mg
--------------------------	--------

Agua purificada USP 22,0% del peso de la tableta no recubierta

Fase de recubrimiento pelicular

Opadry blanco YS-1-18202-A	25,2 mg
----------------------------	---------

Agua purificada USP	193,9 mg
---------------------	----------

Fase de pulido

Cera de carnauba NF	0,0336 mg
---------------------	-----------

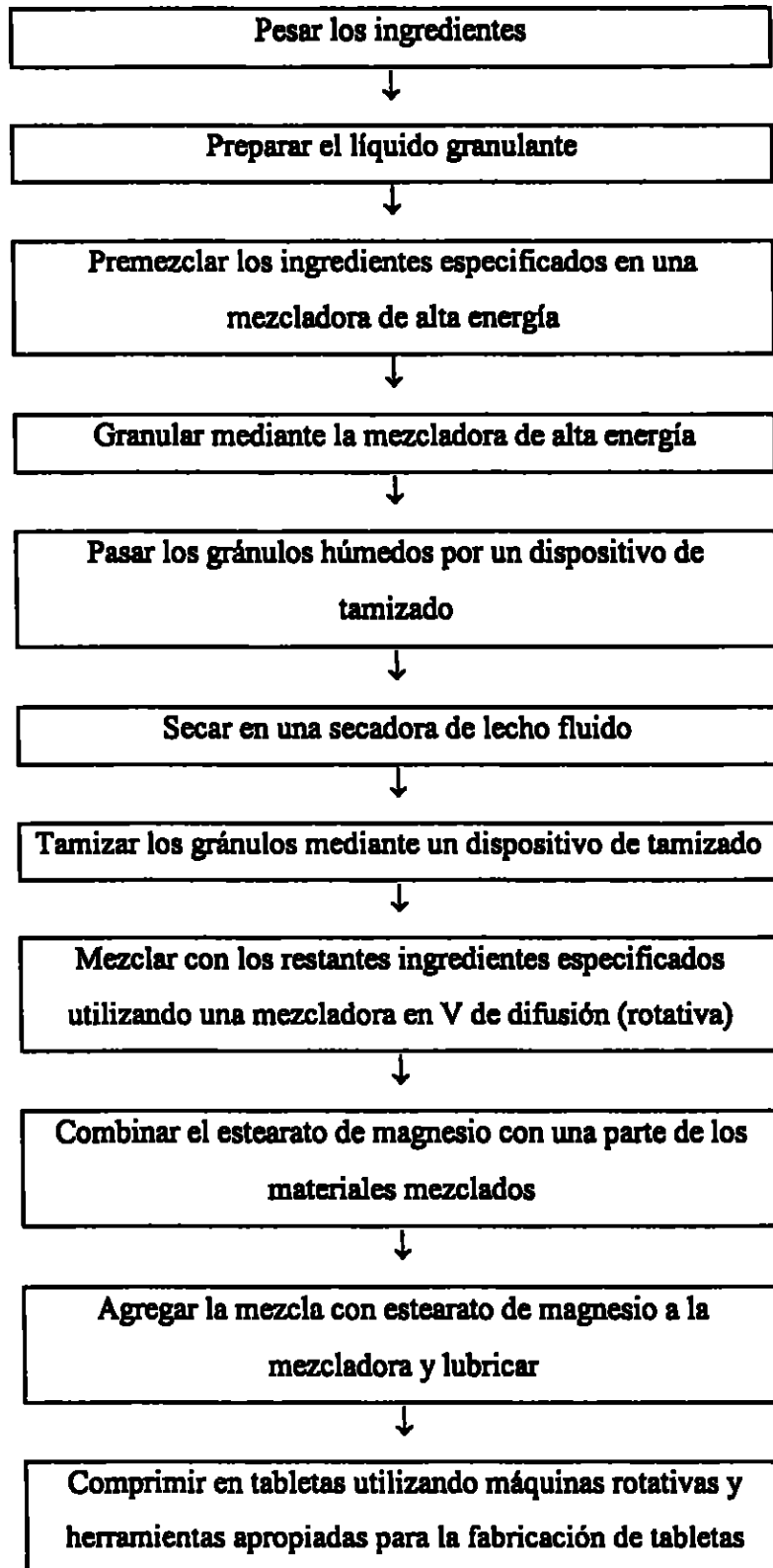
Siguiendo el procedimiento general del EJEMPLO 1 y haciendo variantes no esenciales, pero utilizando las cantidades indicadas de los ingredientes, se producen las tabletas de linezolida de 600 mg.

CUADRO A

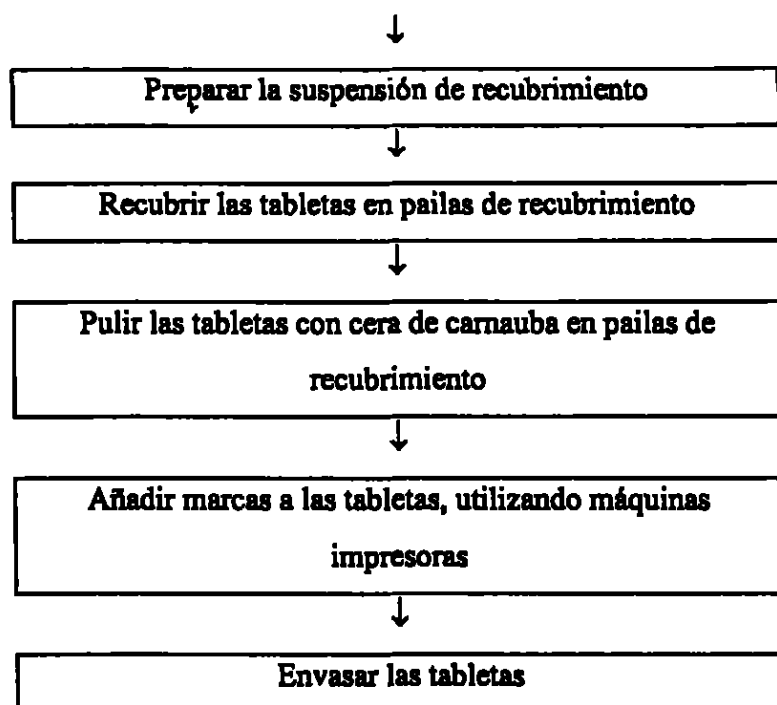
La linezolida, (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida, en la "Forma II" cristalina, tiene el siguiente espectro de difracción de rayos X del polvo cristalino:

<u>Distancia interplanar d (Å)</u>	<u>Ángulo 2θ (°)</u>	<u>Intensidad relativa (%)</u>
12,44	7,10	2
9,26	9,54	9
6,37	13,88	6
6,22	14,23	24
5,48	16,18	3
5,28	16,79	100
5,01	17,69	2
4,57	19,41	4
4,50	19,69	2
4,45	19,93	6
4,11	21,61	15
3,97	22,39	23
3,89	22,84	4
3,78	23,52	7
3,68	24,16	1
3,52	25,28	13
3,34	26,66	1
3,30	27,01	3
3,21	27,77	1

y un espectro infrarrojo (IR) (método de aceite mineral) de 3364, 1748, 1675, 1537, 1517, 1445, 1410, 1401, 1358, 1329, 1287, 1274, 1253, 1237, 1221, 1145, 1130, 1123, 1116, 1078, 1066, 1049, 907, 852 y 758 cm⁻¹.

CUADRO B**Diagrama de flujo de fabricación de tabletas de
linezolida**

S7
S3



REIVINDICACIONES

Ver folio 66

1. Una tableta comprimida que contiene los siguientes ingredientes:
 - oxazolidinona antibacteriana,
 - almidón,
 - celulosa microcristalina,
 - un aglutinante seleccionado del grupo formado por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y pasta de almidón de maíz,
 - desintegrantes seleccionados del grupo formado por glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona e hidroxipropilcelulosa poco sustituida y
 - un lubricante seleccionado del grupo formado por ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y talco.
2. Una tableta comprimida de conformidad con la reivindicación 1 donde la oxazolidinona antibacteriana se selecciona del grupo formado por linezolida, eperezolida y S,S-dióxido de (S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida.
3. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 2, donde la oxazolidinona antibacteriana es linezolida.
4. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 3, donde la linezolida tiene la forma cristalina II.
5. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde el almidón es almidón de maíz.
6. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.
7. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde el desintegrante es glicolato de almidón sódico.

8. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde el lubricante es estearato de magnesio.
9. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde la tableta tiene un recubrimiento pelicular.
10. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, donde la tableta tiene una gama de durezas de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 unidades Strong Cobb.
11. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 10, donde la tableta tiene una gama de durezas de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 unidades Strong Cobb.
12. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, que contiene:
- | | |
|-----------------------------|--------------|
| Linezolida | 400,0 mg |
| Almidón de maíz | 36,0-44,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 70,5-86,2 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 7,2-8,8 mg |
| Glicolato de almidón sódico | 25,2-30,8 mg |
| Estearato de magnesio | 5,04-6,16 mg |
13. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 12, que contiene:
- | | |
|-----------------------------|--------------|
| Linezolida | 400,0 mg |
| Almidón de maíz | 36,0-44,0 mg |
| Celulosa microcristalina | 70,5-86,2 mg |
| Hidroxipropilcelulosa | 7,2-8,8 mg |
| Glicolato de almidón sódico | 25,2-30,8 mg |
| Estearato de magnesio | 5,04-6,16 mg |
| Opadry blanco YS-1-18202-A | 11,2-22,4 mg |
| Cera de carnauba | 0-0,0224 mg |
14. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 12, que contiene:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Celulosa microcristalina	78,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,00 mg
Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	5,6 mg

15. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 14, que contiene:

Linezolida	400,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Celulosa microcristalina	78,4 mg
Hidroxipropilcelulosa	8,00 mg
Glicolato de almidón sódico	28,0 mg
Estearato de magnesio	5,6 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	16,8 mg
Cera de carnauba	0,0224 mg

16. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 1, que contiene:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	54-66 mg
Celulosa microcristalina	105,84-129,36 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,8-13,2 mg
Glicolato de almidón sódico	37,8-46,2 mg
Estearato de magnesio	7,56-9,24 mg

17. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 16, donde:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	54-66 mg
Celulosa microcristalina	105,84-129,36 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,8-13,2 mg
Glicolato de almidón sódico	37,8-46,2 mg

Estearato de magnesio	7,56-9,24 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	16,8-33,6 mg
Cera de carnauba	0-0,0336 mg

18. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 16, donde:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina	117,6 mg
Hidroxipropilcelulosa	12,00 mg
Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	8,4 mg

19. Una tableta comprimida, de conformidad con la reivindicación 18, donde:

Linezolida	600,0 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina	117,6 mg
Hidroxipropilcelulosa	12,00 mg
Glicolato de almidón sódico	42,0 mg
Estearato de magnesio	8,4 mg
Opadry blanco YS-1-18202-A	25,2 mg
Cera de carnauba	0,0336 mg

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒ PCT]

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 2 [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISENO 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 grafica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha