

Q.F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-125090

54. TÍTULO **"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AMOXICILINA Y
CLAVULANATO"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/43 31/424 AGIP 31/04**

71. SOLICITANTE **GLAXO GROUP LIMITED**

DOMICILIO **MIDDLESEX, INGLATERRA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOPEDA RICAURTE
T.P 53.215**

22. BOGOTÁ, D.C. **12 DIC 2005**

S.S.

20 02 06

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05125090 00000000 Folios: 02
 Fecha (MM): 2005-12-12 15:56:45
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-01-06

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
 (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
 Avenue, Greenford, Middlesex UB6
 0NN, Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra
 Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales
 Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
 O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

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

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
 (72)

Nombre: RAMSEY, Michael, Gale y RICKMAN, Jill, Tracy.

Dirección: GlaxoSmithKline, 201 Industrial Drive, Bristol, Tennessee 37620.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006551

Fecha: 15/06/04

Publicación Internacional No. WO 2004/110441 A1

Fecha: 23/12/04

6

Título (54): "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AMOXICILINA Y
 CLAVULANATO"

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/43 31/424 A61P 31/00

8

Prioridad
 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

16.06.03

0313913.8

US

16.06.03

60/478,769

9

Comprobante de Pago No. 05-88.684

Fecha: Noviembre 17 de 2005

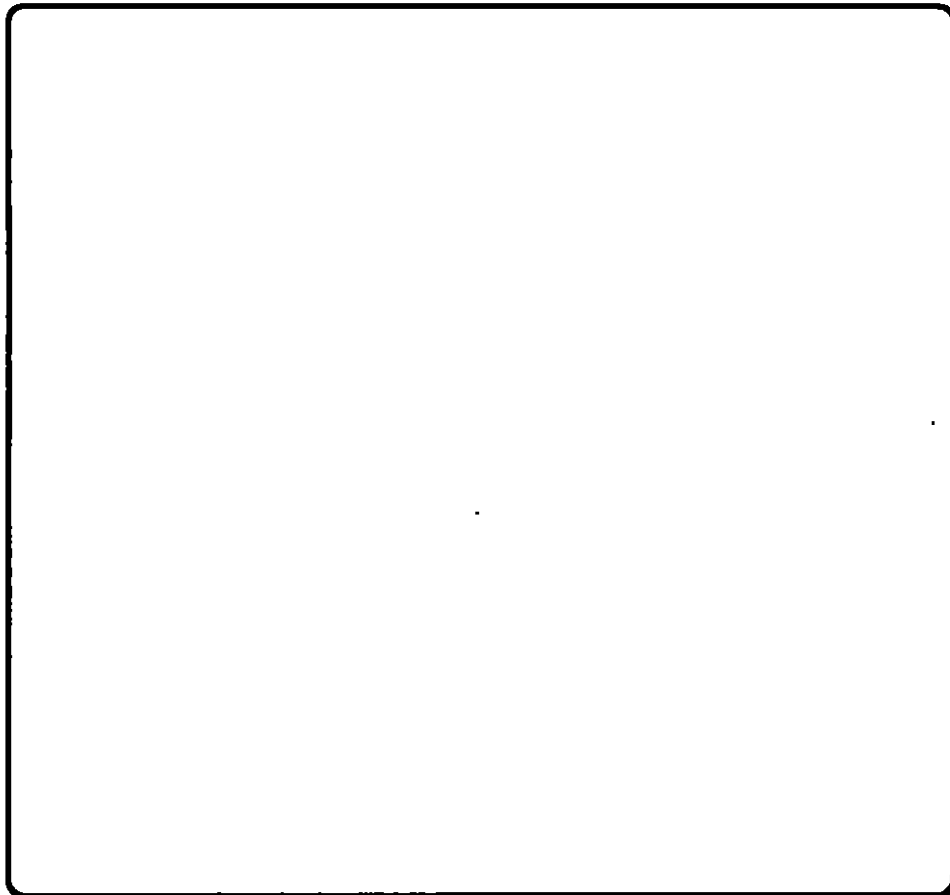
10

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.
- ☐ 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 sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su Traducción, Publicación con su Traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción, y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y Opinión escrita de la autoridad de búsqueda Internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690,713 Usaquén.

T.P. 53.215

✓
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 95125090 00000000 Folios: 02
Fecha (AMD): 2005-12-12 15:56:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 88,684
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077333	17/11/2005	120.00
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41400621	17/11/2005	32,832,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

7

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

2

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

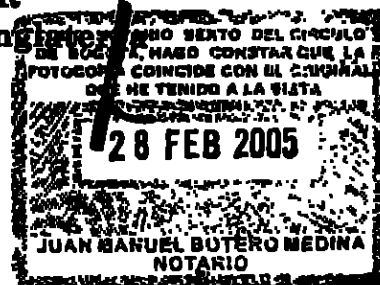
QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



nombran
GUSTAV
y/o ENF
Colombi
5-83, pi
verdader
notificaci
extrajud
parágraf
1971.

Lo:
TAMAYC
ALVARE
designa,
represen
administ
trámite
efectu
autoridad
indicado;
recursos
descripci
solicitud
instaurar
parcialm
impuesto
determin
y valore
cualesqu
las medi
de nue
oposición
quedan
demanda
sean co
árbitros,
demanda
presta
cuanto di
cualquier
beneficio

Asi
LLORED.
SANTAM
solicitar
protocoliz
poder q
nuestro.

Dado y fir

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **Martin E Buchner**
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

Certified/Attesté
6. the/le **26 August 2004**

5. at London/à Londres
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number: **199865**
9. Stamp: **28 FEB 2005**
10. Signature: **M. Monaghan**



MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una
ciudad organizada y existente de conformidad con
leyes de Inglaterra y Gales..

en domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

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

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a
corporation organized and existing under the laws of
England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps for the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses and withdrawals, to
draw up specifications; to file amendments, to limit
the scope of applications, file oppositions; file
cancellations total or partially waive registrations, to
pay all installments and effect all other payments
prescribed by law; to receive proper receipts, to
comply with all other requirements and, in short, to
take all those measures which they may deem fit for
the protection of our interests; and in case of
opposition, where the proceedings be passed over to
the courts, we authorize said agents to act on our
behalf, as complainants as well as defendants, before
the competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to
collect, to appeal and, in short, with all such
powers as may be required, and we hereby declare
from now on as 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 ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

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

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

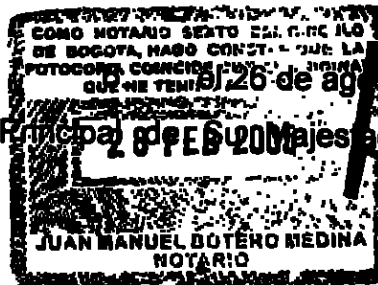
CERTIFICADO

5. en Londres
7. por el Secretario de Estado Principal de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. Número G499865

9. Sello/Estampilla

Sello de la Oficina de Asuntos



10. Firma: (ilegible)

M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

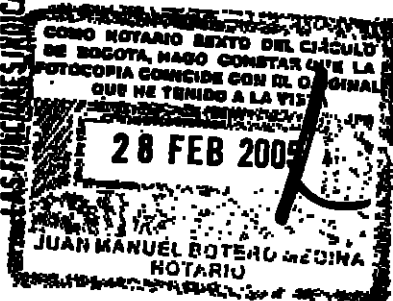
CDU
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

758650

Andrés Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



BO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

mes

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

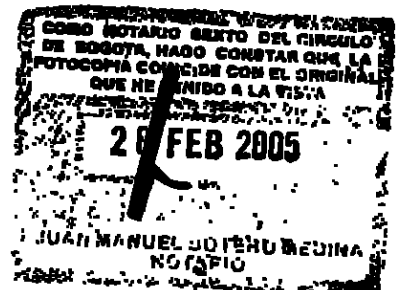
Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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



Folio 80 back
94 to together
②

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 ACC/PB60295	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el Item 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/006551	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16/06/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16/06/2003
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		
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 <u>3</u> 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 nucleotídico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AMOXICILINA Y CLAVULANATO 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. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006551

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 A61K31/43 A61K31/424 A61P31/04		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC7 A61K A61P		
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-Interno, Dato WPI, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00/03695 A (LEK PHARMACEUTICAL & CHEMICAL CO.) 27 de enero de 2000 (2000-01-27) citado en la solicitud página 1, párrafos 1,2 página 2, línea 19-línea 28 página 5, línea 1-página 7	1-19
X	WO 01/13883 A (SMITHKLINE BEECHAN LABORATORIES PHARMACEUTIQUES S.A.S) 1 de marzo de 2001 (2001-03-01) citado en la solicitud página 1, línea 31-línea 35 página 3, línea 10-línea 14 página 4, línea 11-línea 16 ejemplos 1,2 reivindicaciones 1,9,14,15	1-19
☐ 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		'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
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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
'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)		'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
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes
'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 1 de septiembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 10/09/2004
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Economou, D

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ACC/PB60295	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/006551	International filing date (day/month/year) 16/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/06/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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 3 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

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

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

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING AMOXICILLIN AND CLAVULANATE

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

6. With regards to the drawings,

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



as suggested by the applicant.



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



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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/43 A61K31/424 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, 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 00/03695 A (LEK PHARMACEUTICAL & CHEMICAL CO.) 27 January 2000 (2000-01-27) cited in the application page 1, paragraphs 1,2 page 2, line 19 - line 28 page 5, line 1 - page 7	1-19
X	WO 01/13883 A (SMITHKLINE BEECHAN LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES S.A.S.) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application page 1, line 31 - line 35 page 3, line 10 - line 14 page 4, line 11 - line 16 examples 1,2 claims 1,9,14,15	1-19
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 September 2004		Date of mailing of the international search report 10/09/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3018		Authorized officer Economou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0003695	A	27-01-2000	AU 762840 B2 03-07-2003
		AU 5049799 A	07-02-2000
		CZ 20010217 A3	15-08-2001
		EP 1098633 A1	16-05-2001
		WO 0003695 A1	27-01-2000
		HR 20010048 A1	28-02-2002
		HU 0103015 A2	28-12-2001
		PL 345564 A1	17-12-2001
		RU 2205639 C2	10-06-2003
		SK 842001 A3	11-09-2001
		US 6511972 B1	28-01-2003
		ZA 200100463 A	04-09-2001
WO 0113883	A	01-03-2001	AU 6571400 A 19-03-2001
		WO 0113883 A1	01-03-2001
		EP 1078627 A1	28-02-2001
		FR 2797588 A1	23-02-2001

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

VERSIÓN CORREGIDA

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

23 de Diciembre de 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/110441 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 31/43,
31/424, A61P 31/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/006551

(22) Fecha de Registro Internacional: 15 de junio de 2004
(15.06.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0313913.6 16 de junio de 2003 (16.06.2003) GB
60/478,769 16 de junio de 2003 (16.06.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(48) Fecha de publicación de esta versión corregida:

17 de marzo de 2005

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): RAMSEY, Michael, Gale [US/US]; GlaxoSmithKline, 201 Industrial Drive, Bristol, Tennessee 37620 (US). RICKMAN, Jill, Tracy [US/US]; GlaxoSmithKline, 201 Industrial Drive, Bristol, Tennessee 37620 (US).

(15) Información acerca de la Corrección;

ver Gaceta PCT No.11/2005 de 17 de marzo de 2005, Sección II

(74) Agente: CONNELL, Anthony, Christopher; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

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

(54) Título: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN AMOXICILINA Y CLAVULANATO

(57) Resumen: Formulaciones que comprenden amoxicilina y clavulanato para reconstitución en una suspensión acuosa incorporan bajos niveles de carboximetilcelulosa de sodio para estabilizar el pH de las mismas.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110441 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/43,
31A24, A61P 31/04

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/006551

(22) International Filing Date: 15 June 2004 (15.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0313913.6 16 June 2003 (16.06.2003) GB
60478,769 16 June 2003 (16.06.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlessex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): RAMSEY, Michael,
Gale [US/US]; GlaxoSmithKline, 201 Industrial Drive,
Bristol, Tennessee 37620 (US). RICKMAN, Jill, Tracy
[US/US]; GlaxoSmithKline, 201 Industrial Drive, Bristol,
Tennessee 37620 (US).

(74) Agents: CONNELL, Anthony, Christopher; Glaxo-
SmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1),
980 Great West Road, Brentford, Middlessex TW8 9GS
(GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AH, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CI, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

17 March 2005

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 11/2005 of 17 March 2005, Section II

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

WO 2004/110441 A1

(34) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING AMOXICILLIN AND CLAVULANATE

(57) Abstract: Formulations comprising amoxicillin and clavulanate for reconstitution into an aqueous suspension incorporate low levels of carboxymethylcellulose sodium to stabilise the pH thereof.

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

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una composición en polvo seco adaptada para reconstitución con agua en una suspensión multidosis que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad
- 10 unitaria de formulación, de modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 10:1, y que comprende además un agente estabilizante del pH que es carboximetilcelulosa de sodio y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la suspensión comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 12:1.
- 20 3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que la suspensión comprende de aproximadamente 550 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación
- 25 de amoxicilina a clavulanato es de al menos 14:1.

4. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la suspensión comprende de aproximadamente 700 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 14:1.

5. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el clavulanato está en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mg por cantidad unitaria de formulación.

6. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación de amoxicilina a clavulanato está en el intervalo de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 30:1.

7. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la relación de amoxicilina y clavulanato es de aproximadamente 14:1 o aproximadamente 16:1.

8. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que está presente carboximetilcelulosa de sodio de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg por cantidad unitaria de formulación.

9. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a

8, en la que está presente carboximetilcelulosa de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg por cantidad unitaria de formulación.

10. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que está presente carboximetilcelulosa de sodio de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg por cantidad unitaria de formulación.

11. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además goma xantana presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 g, típicamente aproximadamente a 3 mg por cantidad unitaria de formulación.

12. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende amoxicilina presente de aproximadamente 550 a aproximadamente 1250 mg, clavulanato de potasio presente de aproximadamente 40 a 90 mg, carboximetilcelulosa de sodio presente de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, y goma xantana presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por cantidad unitaria de formulación.

13. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende amoxicilina (correspondiente a aproximadamente 600 mg), clavulanato de potasio (correspondiente a aproximadamente 43 mg),

carboximetilcelulosa de sodio (presente en aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg) y goma xantana (presente en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg) por cantidad unitaria de formulación.

- 5 14. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que los excipientes consisten esencialmente en dióxido de silicio, goma xantana, dióxido de silicio coloidal, un edulcorante artificial y un agente aromatizante.
- 10 15. Una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una suspensión reconstituida que tiene una concentración en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la
- 15 relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 10:1, y que comprende además un agente estabilizante del pH que es carboximetilcelulosa de sodio.
16. El uso de carboximetilcelulosa de sodio en la reducción de la cantidad de degradación de clavulanato en una suspensión reconstituida que
- 20 comprende de aproximadamente 400 a 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 10:1.
- 25 17. El uso de carboximetilcelulosa de sodio en la estabilización del pH

de una suspensión reconstituida que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es de al menos 10:1, reduciendo así la degradación del clavulanato.

18. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para tratar infecciones bacterianas.

10 19. Un procedimiento de tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes pediátricos, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un paciente necesitado de ella.

Claims

1. A pharmaceutical formulation of amoxicillin and clavulanate provided as a dry powder composition adapted for reconstitution with water into a multiple dose suspension which comprises from about 400 to about 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90 mg clavulanate per unit amount of formulation, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 10:1, and which further comprises a pH stabilising agent which is carboxymethylcellulose sodium and pharmaceutically acceptable excipients.
2. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 in which the suspension comprises from about 500 to about 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90 mg clavulanate per unit amount of formulation, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 12:1.
3. A pharmaceutical formulation as claimed in claim 1 or 2 in which the suspension comprises from about 550 to about 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90 mg clavulanate per unit amount of formulation, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 14:1.
4. A pharmaceutical formulation as claimed in any one of claims 1 to 3 in which the suspension comprises from about 700 to about 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90 mg clavulanate per unit amount of formulation, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 14:1.
5. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 4 in which clavulanate is in the range about 40 to about 60 mg per unit amount of formulation.
6. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 5 in which the ratio of amoxicillin to clavulanate is in the range about 12:1 to about 30:1.
7. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 6 in which ratio of amoxicillin and clavulanate is about 14:1 or about 16:1.
8. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 7 in which carboxymethylcellulose sodium is present in from about 20 to about 60mg per unit amount of formulation.

9. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 8 in which carboxymethylcellulose sodium is present in from about 20 to about 50mg per unit amount of formulation.
- 5 10. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 9 in which carboxymethylcellulose sodium is present in from about 25 to about 35 mg per unit amount of formulation.
- 10 11. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 10 which further comprises xanthan gum present in from about 1 to about 10mg, preferably about 1 to about 5mg, more preferably about 1 to about 4 mg, typically about 3mg per unit amount of formulation.
- 15 12. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 3 which comprises amoxicillin present in from about 550 to about 1250 mg, potassium clavulanate present in from about 40 to about 90 mg, carboxymethylcellulose sodium present in from about 20 to about 50mg, and xanthan gum present in from about 1 to about 10mg per unit amount of formulation.
- 20 13. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 12 which comprises amoxicillin (corresponding to about 800 mg), potassium clavulanate (corresponding to about 43 mg), carboxymethylcellulose sodium (present in from about 20 to about 40mg) and xanthan gum (present in from about 1 to about 10mg) per unit amount of formulation.
- 25 14. A pharmaceutical formulation as claimed in any one of claims 1 to 13 and in which the excipients consist essentially of silicon dioxide, xanthan gum, colloidal silicon dioxide, an artificial sweetener and a flavouring agent.
- 30 15. A pharmaceutical formulation of amoxicillin and clavulanate provided as a reconstituted suspension which has a concentration in the range about 400 to about 1250 mg amoxicillin and about 40 to about 90 mg clavulanate per 5 ml of reconstituted suspension, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 10:1, and which further comprises a pH stabilising agent which is
- 35 carboxymethylcellulose sodium.
16. The use of carboxymethylcellulose sodium in reducing the amount of degradation of clavulanate in a reconstituted suspension comprising from

24

about 400 to 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90 mg clavulanate per 5 ml of reconstituted suspension, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 10:1.

- 5 17. The use of carboxymethylcellulose sodium in stabilising the pH of a reconstituted suspension comprising from about 400 to about 1250 mg amoxicillin and from about 40 to about 90mg clavulanate per 5 ml of reconstituted suspension, such that the ratio of amoxicillin to clavulanate is at least 10:1, thereby reducing the amount of degradation of clavulanate.
- 10 18. A formulation as claimed in any one of claims 1 to 15 for treating bacterial infections.
- 15 19. A method of treating bacterial infection in paediatric patients which method comprises administering a therapeutically effective amount of a formulation as defined in any one of claims 1 to 15 to a patient in need thereof.

25

25

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente ACC/PB60295	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/006551	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.06.2003																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/43, A61K31/424, A61P31/04																										
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. 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.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. 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.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 07.12.2004	Fecha de terminación de este reporte 06.05.2005																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Economou, D Teléfono No. +49 89 2399-8599																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

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

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-15 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-19 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas

1 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ las reivindicaciones Nos. 19

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.19 con respecto a IA (ver hoja separada, ítem 1 a) se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

Ver hoja separada.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique 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 reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|--------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no ha sido suministrada |
| | ☐ no cumple con la norma |
| la forma legible en computador | ☐ no ha sido suministrada |
| | ☐ no cumple con la norma |
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Hoja Separada para detalles adicionales.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 4,8-10,13,16-17 (ver hoja separada, ítem 2)
	No: Reivindicaciones 1-3,5-7,11-12,14-15,18-19 (ver hoja separada, ítem 2)
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 4,8-10,13,16-17 (ver hoja separada, ítem 2)
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-18 (ver hoja separada, ítem 1c); 19 (ver hoja separada, ítems 1 a y 1b)
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

ver hoja separada

29

1). a). La reivindicación 19 se relaciona con el objeto considerado por esta autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

b). Para la evaluación de presente reivindicación 19, acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

c). El objeto de las reivindicaciones 1-18 cumple los requerimientos de aplicabilidad industrial.

2). D1 (=WO 00/03695) revela formulaciones de suspensión o dispersión acuosa líquida, polvos para la reconstitución como suspensiones acuosas y formulaciones granuladas para la preparación de dispersiones acuosas que comprenden amoxicilina y clavulanato-K (ver página 5, líneas 3-5). Las formulaciones se usan para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos betalactama. (ver los pasajes mencionados en el ISR). La cantidad de unidad de formulación (5 ml) que comprende 600 mg / 300 mg de amoxicilina y 42.9 mg / 21.45 mg de clavulanato (relación 14:1) se menciona en la tabla de la página 5 y en la página 6, ejemplo 1, formulación C. El ejemplo no es una preparación líquida, las cantidades de los ingredientes son solamente extrapoladas hasta una suspensión acuosa de 5 ml (ver página 5, líneas 3-5, y el hecho que el ejemplo no comprende un líquido en cantidades suficientes para producir una suspensión líquida). La carboximetilcelulosa de sodio está mencionada en la página 5, último párrafo, como un agente de aumento de viscosidad (ver ejemplos 1 y 2). Dióxido de silicio coloidal, goma xantan, endulzante artificial y agente saborizante también se mencionan en los ejemplos. Así, a la luz de D1, el objeto de las reivindicaciones 1-3, 5-7, 11, 12, 14, 15, 18 y 19 no es novedoso.

D2 (= WO 01/13883) se relaciona con formulaciones farmacéuticas en forma de polvos secos adaptados para reconstitución con agua, que comprenden amoxicilina y clavulanato en una relación de peso de 2:1 a aproximadamente 16:1 (ver página 1, líneas 31 a 35). Las formulaciones

32

que comprenden 600/42.9 mg amox/clav por 5 ml de suspensión, están reveladas en la página 3, líneas 10-14. Como excipiente extra-granular se menciona la carboximetilcelulosa de sodio en la página 4, línea 13, y en los ejemplos en formulación en una relación 8:1.

El objeto de las reivindicaciones 4, 8-10, 13 y 16-17 parece ser novedoso porque no está revelado explícitamente en la técnica previa disponible. Sin embargo, el objeto de dichas reivindicaciones no involucra un mérito inventivo porque el uso de carboximetilcelulosa de sodio en polvos secos para reconstitución con agua, es una materia de rutina para el experto y eso, independientemente de la cantidad y relación de amoxicilina/clavulanato. El hecho que los solicitantes hallan descubierto que la adición de carboximetilcelulosa de sodio tiene el efecto adicional de estabilizar el pH no le confiere inventiva.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ACCPB60295		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/EP2004/006551		International filing date (day/month/year) 16.06.2004	Priority date (day/month/year) 16.06.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/43, A61K31/424, A61P31/04				
Applicant GLAXO GROUP LIMITED				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 07.12.2004		Date of completion of this report 06.05.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Economou, D Telephone No. +49 89 2369-8599 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

Drawings, Sheets

1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19 with regard to IA (see separate sheet, item 1a) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

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

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

3A

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4,8-10,13,16-17 (see separate sheet, item 2)
	No: Claims	1-3,5-7,11-12,14-15,18-19 (see separate sheet, item 2)
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	4,8-10,13,16-17 (see separate sheet, item 2)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18 (see separate sheet, item 1c); 19 (see separate sheet, items 1a and 1b)
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

21

- 1). a). Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

b). For the assessment of the present claim 19 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

c). The subject-matter of claims 1-18 fulfils the requirements of industrial applicability.

- 2). D1 (=WO 00/03695) discloses liquid aqueous suspension or dispersion formulations, powders for reconstitution as aqueous suspensions and granulate formulations for preparation of aqueous dispersions comprising amoxycillin and clavulanate-K (see page 5, lines 3-5). The formulations are used for the treatment of bacterial infections resistant to betalactam antibiotics. (see the passages mentioned in the ISR). Unit amount of formulation (5 ml) comprising 600 mg / 300 mg amoxycillin and 42.9 mg / 21.45 mg clavulanate (ratio 14:1) are mentioned in the table on page 5 and on page 6, example 1, formulation C. The example is not a liquid preparation, the amounts of the ingredients are solely extrapolated to a 5ml aqueous suspension (see page 5, lines 3-5 and the fact that the example does not comprise a liquid in amounts sufficient to produce a liquid suspension). Sodium carboxymethylcellulose is mentioned on page 5, last paragraph as viscosity increasing agent (see examples 1 and 2). Colloidal silicon dioxide, xanthan gum, artificial sweetener and flavouring agent is also mentioned in the examples. Hence, in the light of D1 the subject-matter of claims 1-3,5-7,11,12,14,15,18 and 19 is not novel.

D2 (=WO 01/13883) relates to pharmaceutical formulations in the form of a dry powders adapted for reconstitution with water comprising amoxycillin and clavulanate in a weight ratio of from 2:1 to about 16:1 (see page 1, lines 31 to 35). Formulations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/006551

comprising 600/42.9 mg amox/clav per 5 ml of suspension are disclosed on page 3, lines 10-14. As extra-granular excipient carboxymethylcellulose sodium is mentioned on page 4, line 13 and in the examples in formulation in a 8:1 ratio.

The subject-matter of claims 4,8-10, 13 and 16-17 appears to be novel since it is not explicitly disclosed in the available prior art. However, the subject-matter of said claims does not involve an inventive step since the use of carboxymethylcellulose sodium in dry powders for reconstitution with water, is a matter of routine for the skilled person and that independently of the amount and ratio of amoxycillin/clavulanate. The fact that the applicants have discovered that the addition of carboxymethylcellulose sodium has the additional effect of stabilising the pH does not confer inventiveness.

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/006551	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15.06.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.06.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/43, A61K31/424, A61P31/04																											
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Funcionario Autorizado Economou, D Teléfono No. +49 89 2399-8599																									

38

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006551**

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

*

34

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006551**

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

42

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 19

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19 con respecto a IA (ver hoja separada, ítem 1 a) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. (con respecto a la aplicabilidad industrial)
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado
☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

41

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/006551

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	8-10,13,16-17 (ver hoja separada, item2)
	No: Reivindicaciones	1-7,11-12, 14-15,18-19 (ver hoja separada, item2)
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	8-10,13,16-17 (ver hoja separada, item 2)
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-18 (ver hoja separada, item1 c); 19 (ver hoja separada, items 1 a y 1 b)
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

44

A2

1). a). La reivindicación 19 se relaciona con el objeto considerado por esta autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

b). Para la evaluación de presente reivindicación 19, acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

c). El objeto de las reivindicaciones 1-18 cumple los requerimientos de aplicabilidad industrial.

2). D1 (=WO 00/03695) revela formulaciones de suspensión o dispersión acuosa líquida, polvos para la reconstitución como suspensiones acuosas y formulaciones granuladas para la preparación de dispersiones acuosas que comprenden amoxicilina y clavulanato-K. Las formulaciones se usan para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos betalactama. (ver los pasajes mencionados en el ISR). La cantidad de unidad de formulación (5 ml) que comprende 600 mg / 300 mg de amoxicilina y 42.9 mg / 21.45 mg de clavulanato (relación 14:1) se menciona en la tabla de la página 5 y en la página 6, ejemplo 1, formulación C. La carboximetilcelulosa de sodio está mencionada en la página 5, último párrafo, como un agente de aumento de viscosidad (ver ejemplos 1 y 2). Dióxido de silicio coloidal, goma xantan, endulzante artificial y agente saborizante también se mencionan en los ejemplos. Así, a la luz de D1, el objeto de las reivindicaciones 1-7, 11, 12, 14, 15, 18 y 19 no es novedoso.

D2 (= WO 01/13883) se relaciona con formulaciones farmacéuticas en forma de polvos secos adaptados para reconstitución con agua, que comprenden amoxicilina y clavulanato en una relación de peso de 2:1 a aproximadamente 16:1 (ver página 1, líneas 31 a 35). Las formulaciones que comprenden 600/42.9 mg amox/clav por 5 ml de suspensión, están reveladas en la página 3, líneas 10-14. Como excipiente extra-granular se menciona la carboximetilcelulosa de sodio en la página 4, línea 13, y en los ejemplos en formulación en una relación 8:1.

El objeto de las reivindicaciones 8-10, 13 y 16-17 parece ser novedoso porque no está revelado

15

43

explícitamente en la técnica previa disponible. Sin embargo, el objeto de dichas reivindicaciones no involucra un mérito inventivo porque el uso de carboximetilcelulosa de sodio en polvos secos para reconstitución con agua, es una materia de rutina para el experto y eso, independientemente de la cantidad y relación de amoxicilina/clavulanato. El hecho que los solicitantes hallan descubierto que la adición de carboximetilcelulosa de sodio tiene el efecto adicional de estabilizar el pH no le confiere inventiva.

46

PATENT COOPERATION TREATY

A

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/EP2004/006551	International filing date (day/month/year) 15.06.2004	Priority date (day/month/year) 16.06.2003	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/43, A61K31/424, A61P31/04			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA: European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Economou, D Telephone No. +49 89 2369-6599
---	--

47

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

Box No. I Basis of the opinion

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

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

Box No. II	Priority
------------	----------

1. ☒ The following document has not been furnished:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

A7

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 19

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19 with regard to IA (see separate sheet, item 1a) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

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

50

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006551

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8-10,13,16-17 (see separate sheet, item 2)
	No: Claims	1-7,11-12,14-15,18-19 (see separate sheet, item 2)
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	8-10, 13, 16-17 (see separate sheet, item 2)
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18 (see separate sheet, item 1 c); 19 (see separate sheet, items 1a and 1b)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

A

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/006551

- 1). a). Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

b). For the assessment of the present claim 19 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

c). The subject-matter of claims 1-18 fulfils the requirements of industrial applicability.

- 2). D1 (=WO 00/03695) discloses liquid aqueous suspension or dispersion formulations, powders for reconstitution as aqueous suspensions and granulate formulations for preparation of aqueous dispersions comprising amoxycillin and clavulanate-K. The formulations are used for the treatment of bacterial infections resistant to betalactam antibiotics. (see the passages mentioned in the ISR). Unit amount of formulation (5 ml) comprising 600 mg / 300 mg amoxycillin and 42.9 mg / 21.45 mg clavulanate (ratio 14:1) are mentioned in the table on page 5 and on page 6, example 1, formulation C. Sodium carboxymethylcellulose is mentioned on page 5, last paragraph as viscosity increasing agent (see examples 1 and 2). Colloidal silicon dioxide, xanthan gum, artificial sweetener and flavouring agent is also mentioned in the examples. Hence, in the light of D1 the subject-matter of claims 1-7,11,12,14,15,18 and 19 is not novel.

D2 (=WO 01/13883) relates to pharmaceutical formulations in the form of a dry powders adapted for reconstitution with water comprising amoxycillin and clavulanate in a weight ratio of from 2:1 to about 16:1 (see page 1, lines 31 to 35). Formulations comprising 600/42.9 mg amox/clav per 5 ml of suspension are disclosed on page 3, lines 10-14. As extra-granular excipient carboxymethylcellulose sodium is mentioned on page 4, line 13 and in the examples in formulation In a 8:1 ratio.

The subject-matter of claims 8-10, 13 and 16-17 appears to be novel since it is not

52

explicitly disclosed in the available prior art. However, the subject-matter of said claims does not involve an inventive step since the use of carboxymethylcellulose sodium in dry powders for reconstitution with water, is a matter of routine for the skilled person and that independently of the amount and ratio of amoxycillin/clavulanate. The fact that the applicants have discovered that the addition of carboxymethylcellulose sodium has the additional effect of stabilising the pH does not confer inventiveness.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

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

52

**FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
AMOXICILINA Y CLAVULANATO**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Formulaciones que comprenden amoxicilina y clavulanato para reconstitución en una suspensión acuosa incorporan bajos niveles de carboximetilcelulosa de sodio para estabilizar el pH de las mismas.

10

15

20

25

53

**FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
AMOXICILINA Y CLAVULANATO**

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden amoxicilina y clavulanato adaptadas para administración
5 pediátrica.

La combinación de amoxicilina y clavulanato (co-amoxiclav) es un tratamiento empírico eficaz para infecciones bacterianas y puede administrarse mediante dosificación oral, por ejemplo en forma de comprimidos, y para formulaciones pediátricas,
10 en forma de una solución o suspensión acuosa que está normalmente aromatizada. Se comercializan diversas formulaciones de co-amoxiclav por GlaxoSmithKline con el nombre comercial Augmentin.

Las formulaciones pediátricas que comprenden amoxicilina y clavulanato se proporcionan típicamente en forma de un polvo seco
15 o gránulos, en un envase tal como una botella. Éstas se reconstituyen con un volumen definido de agua antes del primer uso, proporcionando una suspensión de concentración definida, generalmente una suspensión multidosis que engloba el curso entero de terapia.

20 El clavulanato es bien conocido por ser vulnerable a la degradación, tanto en forma de polvo seco como también en estado reconstituido. La estabilidad en estado seco es importante, ya que puede limitar la vida de almacenamiento de un producto. La estabilidad cuando se constituye en forma de una suspensión líquida
25 es también importante, ya que es necesario proporcionar producto en un estado líquido que permanezca estable durante un periodo de 7 ó 10 días cuando se almacena en condiciones apropiadas, por ejemplo aproximadamente a 5°C (en una nevera).

Es habitual incluir un exceso de componente clavulanato de modo que se retenga al menos un 90% de la actividad nominal después de 7 ó 10 días de almacenamiento, reteniendo así una eficacia óptima. Incluso con dichos excesos, es necesario controlar
5 cuidadosamente el pH del producto para minimizar la tasa de degradación del clavulanato en estado líquido.

El clavulanato en solución acuosa tiene un perfil de estabilidad al pH "en forma de U", con una estabilidad óptima en la región de pH 5,0 a 5,5. Sin embargo, es difícil mantener las soluciones al pH
10 óptimo porque la degradación causa que el pH aumente, debido a la formación de productos de degradación básicos. Si el pH aumenta demasiado, la degradación se acelera, incluso en el periodo de 7 ó 10 días (como se muestra en la Figura 1).

El mantenimiento de una buena estabilidad del componente
15 clavulanato en estado líquido mediante el control del pH es complicado por el hecho de que la amoxicilina genera productos de degradación ácidos en solución acuosa. Además, tanto la amoxicilina como el clavulanato contienen bajos niveles de productos de degradación cuando se preparan inicialmente, que surgen del proceso
20 de fermentación mediante el que se preparan. Estos pueden aumentar durante el almacenamiento, fabricación del producto y almacenamiento del producto en forma de polvo seco antes de la reconstitución. Dicha variabilidad puede conducir a un pH de producto inconsistente y a una estabilidad variable en estado reconstituido; de
25 ahí la necesidad de un control.

Este problema se complica adicionalmente en suspensiones reconstituidas que tienen mayores concentraciones de amoxicilina. La

24

amoxicilina tiende a reducir el pH de manera dependiente de la concentración. Puesto que se está haciendo cada vez más necesario utilizar dosis mayores de amoxicilina para enfrentarse a la creciente resistencia bacteriana, los niveles incluidos en las medicaciones han tenido que aumentarse. Por tanto, las formulaciones en suspensión de amoxicilina/clavulanato, que eran inicialmente de 125/32,5 mg/5 ml y 250/62,5 mg/5 ml han aumentado a 400/57 mg/5 ml y 100/12,5 mg/ml y, más recientemente, a 600/43 mg/5 ml con la introducción del producto Augmentin ES 600® en EE.UU. a finales de 2001. Además, existe la probabilidad de que puedan requerirse formulaciones que comprendan 800 mg/5 ml e incluso 1000 mg/5 ml en el futuro. Dichos cambios son significativos en términos de estabilidad debido a que los mayores niveles de inclusión de amoxicilina tienden a reducir el pH a una región en la que el producto es menos estable.

Al mismo tiempo, el pH del producto aumenta tanto durante el almacenamiento en forma de polvo seco como en estado líquido debido a la formación aumentada de productos de degradación básicos de clavulanato. Si el aumento es excesivo, el producto se desplazará a una región de mala estabilidad de clavulanato.

Por tanto, las fluctuaciones de pH debidas a concentraciones de los medicamentos, a la variabilidad de los materiales de inicio o los cambios cuando el producto está en estado reconstituido, pueden conducir a una estabilidad inconsistente y a un producto no robusto.

A la vista de dichas limitaciones, complejidades y

tendencias, existe una gran necesidad de identificar un material que pueda tener un efecto estabilizante sobre el clavulanato en una suspensión de amoxicilina/clavulanato.

Una formulación de polvo seco comprende una mezcla de
5 diferentes excipientes incluidos por diversas razones, por ejemplo para ayudar al proceso de fabricación, para mantener seco el producto, para ayudar a la formación de una suspensión adecuada y para potenciar los atributos estéticos tales como gusto y sensación bucal. Es necesario seleccionar de las diferentes clases de
10 excipientes utilizados generalmente aquellos que no afecten adversamente a la estabilidad. Dada la sensibilidad al pH del clavulanato, podría esperarse que debieran añadirse ingredientes para tamponar el pH del producto, para optimizar la estabilidad. Sin embargo, la degradación del clavulanato se acelera por las sales
15 tampón y otras especies iónicas (Haginaka. J; Nakagawa.T; Uno.T: *Chem Pharm Bull* (1981) 29 (11) 3334-3341 Stability of Clavulanic Acid In Aqueous Solutions). Por tanto, deben evitarse los modificadores del pH útiles normalmente como sales citrato. Otros modificadores del pH pueden ser también inadecuados, por ejemplo
20 debido al gusto salino, amargura u otros rasgos de mal sabor que son indeseables en un producto líquido que se administra a niños. La elección de los excipientes está por tanto limitada por dichas consideraciones, así que las formulaciones comprenden los menos excipientes posibles para minimizar los efectos adversos sobre la
25 estabilidad en estado líquido.

Las formulaciones de amoxicilina y clavulanato para constitución como suspensiones orales líquidas han incluido

5 tradicionalmente un diluyente para el clavulanato de potasio; un
desecante; típicamente dióxido de silicio; un deslizante, típicamente
dióxido de silicio coloidal; un auxiliar de suspensión, típicamente una
combinación de goma xantana e hidroxipropilmetilcelulosa; un
10 edulcorante, típicamente un edulcorante artificial tal como aspartamo;
y aromatizantes, típicamente una combinación de aromas de frutas o
de tipo caramelo, por ejemplo naranja, frambuesa y jarabe dorado. Se
describen formulaciones representativas en el documento WO
96/34605 (SmithKline Beecham), para una suspensión de 400/57 y
15 200/28 mg/5 ml, y en el documento WO 97/09042 (SmithKline
Beecham), para una suspensión de 600/43 mg/5 ml y que reflejan
estrechamente los productos comerciales existentes. Además, dichas
formulaciones han incluido también un modificador del pH tal como
ácido succínico para modificar el pH de la suspensión reconstituida,
20 de modo que permanezca dentro de la ventana de estabilidad del
clavulanato. Las formulaciones descritas en el documento WO
00/03695 (Lek) comprenden un sistema tamponador de ácido cítrico /
citrato de sodio. En contraposición, los documentos WO 98/35672 y
WO 01/13883 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques)
25 describen formulaciones en polvo seco para reconstitución en
suspensiones que se preparan a partir de granulados de amoxicilina y
clavulanato en una relación de 2:1, con el resto de la amoxicilina
proporcionada por granulados de amoxicilina, y no comprendiendo
dichas formulaciones un modificador de pH identificable.

25 Se ha encontrado ahora sorprendentemente que bajos
niveles de carboximetilcelulosa de sodio tienen un efecto beneficioso
sobre la estabilidad del componente clavulanato cuando las

suspensiones se constituyen en forma de líquidos.

La carboximetilcelulosa de sodio es un excipiente farmacéutico que se utiliza ampliamente para una serie de fines, por ejemplo como agente de recubrimiento, disgregante para comprimidos y cápsulas, aglutinante de comprimidos o, en productos líquidos, como agente estabilizante, agente de suspensión, agente aumentador de la viscosidad, o agente absorbente de agua (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª ed, 2000, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 87). Se describe el uso de carboximetilcelulosa de sodio en una suspensión reconstituida de amoxicilina y clavulanato que comprende 100/12,5 mg/ml y 400/57 mg/ 5 ml en los documentos WO 98/35672 y WO 01/13883 (SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutique). Sin embargo, parecería que se ha incluido como agente de suspensión o espesador convencional, sin reconocimiento del efecto beneficioso ahora observado, debido a los niveles relativamente menores de amoxicilina que se están utilizando.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una composición de polvo seco adaptada para constitución con agua en una suspensión multidosis que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 10:1, y que comprenda además un agente estabilizante del pH que es carboximetilcelulosa de sodio. La incorporación de carboximetilcelulosa de sodio se

encuentra que proporciona no sólo un pH óptimo en la constitución inicial, sino que también minimiza el cambio de pH durante el almacenamiento durante 10 días, sin tener ningún efecto catalítico adverso sobre la degradación del clavulanato. Este efecto es sorprendente porque la carboximetilcelulosa de sodio es de naturaleza iónica y, como tal, podría haberse esperado que catalizara la degradación del clavulanato. Esto puede constatarse con el uso anterior del derivado neutro de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo en el producto que comprende 600/43 mg/5 ml (documento WO 97/09042), en el que no se observa un efecto beneficioso similar sobre el pH.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una suspensión reconstituida que tiene una concentración en el intervalo de aproximadamente 400 a 1250 mg de amoxicilina y aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 10:1, y que comprenda además como agente estabilizante del pH carboximetilcelulosa de sodio.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de carboximetilcelulosa de sodio para estabilizar el pH de una suspensión reconstituida que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea al menos de 10:1, reduciendo así la

cantidad de degradación del clavulanato.

En una modalidad, el pH está en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5 en la constitución inicial. Preferiblemente, el cambio de pH (aumento) durante el almacenamiento es menor de aproximadamente 1 unidad de pH, preferiblemente menor de 0,9 unidades de pH, más preferiblemente menor de 0,8 unidades de pH, después de 10 días de almacenamiento a 4°C. Preferiblemente, el pH final después de 10 días de almacenamiento a 4°C es de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 5,9. Esto puede contrastarse con un pH inicial de aproximadamente 4,1 a 4,6, un desplazamiento posterior del pH de al menos 1,5 unidades y un pH final de 5,8 a 6,1, para formulaciones comparables, en ausencia de carboximetilcelulosa de sodio, y en las mismas condiciones. El presente producto comercializado 600/43 mg/5 ml tiene un pH inicial de aproximadamente 4,7.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una composición de polvo seco adaptada para constitución con agua en una suspensión multidosis que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 10:1, y que en la constitución con agua tenga un pH inicial de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5. Preferiblemente, el pH final, después de 10 días de almacenamiento a 4°C es de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 5,9. En un

5 aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de carboximetilcelulosa de sodio para reducir la cantidad de degradación de clavulanato en una suspensión reconstituida que comprende de aproximadamente 400 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación. Preferiblemente, la pérdida de clavulanato durante 10 días de almacenamiento a 4°C se reduce en al menos un 15%; más preferiblemente, para una suspensión reconstituida que tiene una concentración en el intervalo de 10 aproximadamente 750 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, en al menos un 20%, en comparación con la misma suspensión pero sin carboximetilcelulosa de sodio.

15 En un aspecto adicional de las invenciones anteriormente citadas, la suspensión comprende de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea al menos de 12:1.

20 En un aspecto adicional de las invenciones citadas anteriormente, la suspensión comprende de aproximadamente 550 a aproximadamente 1250 mg de amoxicilina y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 14:1.

En un aspecto adicional de la presente invención, la

amoxicilina está presente en un intervalo de aproximadamente 700 a aproximadamente 1250 mg por cantidad unitaria de formulación y de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 14:1.

En un aspecto adicional de la presente invención, el clavulanato está presente en un intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mg por cantidad unitaria de formulación, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato sea de al menos 14:1.

La relación de amoxicilina a clavulanato está en un intervalo de aproximadamente 10:1 a 30:1, preferiblemente de 12:1 a aproximadamente 30:1 (con respecto a los pesos de los ácidos libres correspondiente). Las relaciones típicas de amoxicilina a clavulanato incluyen aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 16:1 y aproximadamente 20:1, preferiblemente aproximadamente 14:1 o aproximadamente 16:1. Se apreciará sin embargo por el experto que los rasgos críticos son las cantidades individuales absolutas de amoxicilina y clavulanato *per se*, en lugar de la relación de los mismos.

La composiciones típicas comprenden aproximadamente 600, 750, 800, 1000 y 1200 mg de amoxicilina por 5 ml de suspensión reconstituida, en particular aproximadamente 600/43 y aproximadamente 800/57 (relación 14:1), aproximadamente 750/50 (relación 15:1), aproximadamente 800/50 y aproximadamente 1000/62,5 (relación 16:1), y aproximadamente 800/40 y aproximadamente 1000/50 (relación 20:1) mg/5 ml

(amoxicilina/clavulanato).

La carboximetilcelulosa de sodio está presente en una cantidad eficaz para proporcionar un pH en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,5 en la constitución inicial, y después de ello para minimizar el cambio de pH durante el almacenamiento, por ejemplo menos de aproximadamente 1 unidad de pH, preferiblemente menos de aproximadamente 0,9 unidades de pH, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,8 unidades de pH, después de 10 días de almacenamiento a 4°C. Preferiblemente, el pH final, después de 10 días de almacenamiento a 4°C, es de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 5,9. Se ha encontrado sorprendentemente que es eficaz a niveles relativamente bajos. Típicamente, la carboximetilcelulosa de sodio está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg, por cantidad unitaria de formulación. Esto es ventajoso, ya que esto no tiene un efecto adverso sobre la facilidad de reconstitución o las propiedades relacionadas con la viscosidad tales como la fluidibilidad. Muchas gomas hidrófilas no se dispersan rápidamente debido a que cada partícula queda rodeada por una capa "gomosa" que obstaculiza la hidratación adicional. La carboximetilcelulosa de sodio, en contraposición, se dispersa fácilmente a los niveles utilizados. Además, su efecto sobre el pH no está significativamente influenciado por su nivel de inclusión, variando sólo en 0,5 unidades de pH, en un intervalo de concentración de 10 a 50 mg/por cantidad

unitaria de formulación.

Están disponibles comercialmente diversas purezas de carboximetilcelulosa de sodio adecuadas para uso en formulaciones de la presente invención de una serie de suministradores diferentes. 5 Éstas pueden variar según el tamaño de partícula, grado de polimerización, grado de sustitución y pureza. Se prefieren las purezas farmacéuticamente aceptables. Además, el pH de una solución al 1% p/v de la misma puede variar entre 6,5 y 8,5, según la monografía de la USP (US Pharmacopeia 25, 2002). Los grados 10 preferidas de carboximetilcelulosa de sodio para uso en formulaciones de la presente invención son aquellas que tienen un pH de entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 7,5 (para una solución al 1,0 % p/v). Los grados de carboximetilcelulosa adecuadas están disponibles de suministradores tales como Hercules 15 Incorporated (Wilmington, Delaware, EE.UU.), por ejemplo los productos Aqualon® CMC y Blanose® CMC; y Akzo Nobel Functional Chemicals (3800 AE Amersfoort, Holanda).

Una modalidad comprende aproximadamente 600/43 mg de amoxicilina/clavulanato y aproximadamente 25 a 35 mg, 20 típicamente aproximadamente 30 mg, de carboximetilcelulosa de sodio por cantidad unitaria de formulación. En un ejemplo representativo, esto corresponde de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5% en peso de la formulación, típicamente aproximadamente 3%.

25 En una modalidad adicional, la formulación comprende además goma xantana, para complementar la carboximetilcelulosa de sodio. La goma xantana tiene un inicio de acción más inmediato.

Preferiblemente, la goma xantana está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg, típicamente de aproximadamente 2,5 a 5 aproximadamente 3,5 mg por cantidad unitaria de formulación. Es una relación típica de carboximetilcelulosa de sodio a goma xantana es de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 8:1, más típicamente aproximadamente 10:1 en peso; por ejemplo aproximadamente 30 mg de carboximetilcelulosa de sodio y aproximadamente 3 mg de goma 10 xantana por cantidad unitaria de formulación.

Los excipientes adicionales incluyen un diluyente (para el clavulanato), un desecante, un deslizante, un agente aromatizante y un edulcorante.

Típicamente, se incluye dióxido de silicio como diluyente y 15 desecante, presente a un total de aproximadamente 140 a aproximadamente 190 mg (teniendo en cuenta cualquier contribución de dióxido de silicio debida al uso de una mezcla de clavulanato de potasio y dióxido de silicio, por ejemplo una mezcla 1:1) por cantidad unitaria de formulación.

20 Típicamente, el deslizante es dióxido de silicio coloidal, presente de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, típicamente aproximadamente 35 mg por cantidad unitaria de formulación, para formulaciones con hasta 900 mg de amoxicilina. 25 Para formulaciones con un nivel mayor de amoxicilina, se ha encontrado útil incorporar niveles mayores para mantener la fluidez del producto, por ejemplo de aproximadamente 60 a

aproximadamente 80 mg, preferiblemente de aproximadamente 65 a aproximadamente 80 mg por cantidad unitaria de formulación.

Típicamente el edulcorante es un edulcorante artificial tal como aspartamo, presente en un intervalo de aproximadamente 10 a
5 aproximadamente 15 mg, típicamente aproximadamente 12,5 mg por cantidad unitaria de formulación.

Típicamente, el agente aromatizante es un aroma de fruta, por ejemplo el aroma de fresa cremosa descrito en el documento WO 01/13883.

10 Una modalidad adicional comprende amoxicilina presente de aproximadamente 700 a aproximadamente 1250 mg, por ejemplo aproximadamente 800, 1000 ó 1200 mg; clavulanato de potasio presente de aproximadamente 40 a 90 mg, por ejemplo
aproximadamente 800/50, 800/57, 1000/62,5, y 1200/43 mg;
15 carboximetilcelulosa de sodio presente de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg, más preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg, típicamente aproximadamente 30 mg; y goma xantana presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10
20 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg, típicamente aproximadamente 3 mg; más preferiblemente aproximadamente 30 mg de carboximetilcelulosa y aproximadamente 3 mg de goma xantana, por cantidad unitaria de formulación.

25 Una modalidad adicional comprende amoxicilina presente a aproximadamente 600 mg; clavulanato de potasio presente a aproximadamente 43 mg; carboximetilcelulosa presente de

aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg, típicamente aproximadamente 30 mg; y goma xantana presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg, típicamente aproximadamente 3 mg por cantidad unitaria de formulación; más preferiblemente aproximadamente a 30 mg de carboximetilcelulosa de sodio y aproximadamente a 3 mg de goma xantana, por cantidad unitaria de formulación.

En modalidades adicionales de la presente invención, los excipientes consisten esencialmente en dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, dióxido de silicio coloidal, un edulcorante artificial y un agente aromatizante como se define anteriormente en la presente memoria.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad unitaria de formulación" designa la cantidad de formulación en estado seco que se reconstituye con agua proporcionando 5 ml de suspensión.

En las formulaciones de la invención, la amoxicilina está en forma de amoxicilina trihidratada. Preferiblemente, la amoxicilina trihidratada se utiliza en forma granulada, por ejemplo la forma descrita en el documento WO 02/49618 (SmithKline Beecham). Preferiblemente, la humedad relativa en equilibrio (HRE) de la amoxicilina trihidratada utilizada como material bruto se controla cuidadosamente mediante un secado apropiado de modo que no afecte adversamente a otros aspectos de la formulación.

Preferiblemente, la HRE es menor de 30%, lo más preferiblemente de 10 a 20%.

El clavulanato está preferiblemente en forma de clavulanato de potasio. El clavulanato de potasio se suministra
5 generalmente mezclado con dióxido de silicio como diluyente, típicamente en forma de una mezcla 1:1. El clavulanato de potasio es extremadamente sensible a la humedad y debe almacenarse y manejarse en condiciones de 30% de HR o menos, idealmente tan baja como sea posible.

10 Las relaciones en peso de amoxicilina:clavulanato expresadas en la presente memoria son en forma de equivalente ácido libre.

Generalmente, los materiales activos amoxicilina trihidratada y clavulanato de potasio están presentes de
15 aproximadamente 70 a aproximadamente 85% en peso de la formulación inicial (utilizando los pesos absolutos de amoxicilina trihidratada y clavulanato de potasio).

Preferiblemente, los excipientes están presentes de aproximadamente 15 a aproximadamente 30% en peso de la
20 formulación inicial.

Las formulaciones de la presente invención pueden fabricarse utilizando técnicas que son generalmente convencionales en la fabricación de formulaciones en polvo seco para reconstitución en suspensiones acuosas. Típicamente, los ingredientes en polvo
25 seco se mezclan conjuntamente en una sola etapa, en un mezclador, proporcionando una mezcla homogénea. Esta mezcla se rellena después en envases adecuados, de modo que cada uno tiene un peso

definido de producto. En otro aspecto, el proceso puede implicar una etapa preliminar de formación de gránulos a partir de un subconjunto de ingredientes, por ejemplo parte o todo el contenido de amoxicilina y clavulanato.

5 Las formulaciones de la presente invención se proporcionan preferiblemente en un envase a prueba de humedad atmosférica, por ejemplo una botella de vidrio o plástico, para reconstitución con agua u otro medio acuoso adecuado antes del uso. Preferiblemente, se proporciona una formulación en polvo seco en
10 una botella con un tapón a prueba de humedad.

Las formulaciones de la presente invención se pretenden principalmente para administración a pacientes pediátricos, y por lo tanto se adaptarán preferiblemente en consecuencia.

Por conveniencia de dosificación, la cantidad de polvo
15 proporcionada en una botella y el volumen de agua utilizado para reconstituir el polvo se determinan de modo que se proporcione una dosificación unitaria en un volumen conveniente, por ejemplo de 2,5 a 10 ml, típicamente aproximadamente 5 ml de suspensión reconstituida. Típicamente, la botella englobará el curso completo de
20 terapia, de modo que la suspensión reconstituida será una suspensión multidosis. Dicha administración puede ser mediante una cuchara, por ejemplo una cuchara calibrada o una taza de medir graduada, una jeringuilla de extremo romo o una bomba de dosificación calibrada.

25 Se apreciará que cuando se han citado anteriormente en la presente memoria cantidades específicas de clavulanato, tales como 43 mg, 50 mg, 57 mg, 62,5 mg, etc., éstas reflejan una cantidad

nominal y que, en la práctica, puede ser necesario incluir un exceso de hasta 10%, preferiblemente hasta 8%, más preferiblemente hasta 5%, basado en el peso nominal de clavulanato, para permitir un grado controlado y aceptable de degradación. La presente invención incluye
5 todos dichos excesos.

Se apreciará además que en la práctica, para acomodarse a la práctica de fabricación, puede ser necesario permitir un exceso de peso de relleno, de modo que las cantidades definidas anteriormente en la presente memoria por cantidad unitaria de
10 formulación pueden variar hasta un 10%, típicamente una variación consistente en todos los ingredientes de la formulación. La presente invención incluye todas dichas variaciones.

Se apreciará por el experto en la técnica que cuando se citan relaciones de amoxicilina a clavulanato, por ejemplo 14:1, la
15 relación es una relación objetivo nominal y que, en la práctica, la relación en la formulación puede variar de este valor nominal, por ejemplo hasta aproximadamente $\pm 10\%$, preferiblemente hasta $\pm 8\%$, en la cantidad de amoxicilina, para acomodarse a la necesidad de proporcionar un exceso para permitir la degradación y también para
20 reflejar cualquier degradación posterior, en uno o ambos compuestos activos. Por tanto, por ejemplo, una relación de pesos de amoxicilina y clavulanato en una formulación que cae en el intervalo de 13:1 a 15:1 corresponde a una relación nominal de 14:1. La presente invención incluye todas dichas variaciones.

25 Las formulaciones de esta invención pueden proporcionarse para el tratamiento de infecciones bacterianas generalmente en niños, por ejemplo una o más de entre otras

71

infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones del tracto genitourinario e infecciones de la piel y tejidos blandos. Las formulaciones de la presente invención son adecuadas para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior en niños, por ejemplo otitis media y sinusitis, en particular otitis media aguda, cuyas infecciones están causadas a menudo por *S. pneumonia*, incluyendo *S. pneumonia* no sensible a penicilina y *S. pneumonia*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* resistentes a penicilina. Se apreciará que es habitual tratar dichos pacientes con dosificaciones ajustadas al peso corporal. Por tanto, a modo de ejemplo, puede proporcionarse un régimen de dosificación de 90/6,4 (relación 14:1) mg/kg/día en dosis divididas cada 12 h (BID) mediante una suspensión de la presente invención que comprende 600/43 mg/5 ml ó 800/57 mg/5 ml, si se desea un volumen de dosis unitaria menor. Puede proporcionarse un régimen de dosificación de 135/6,75 (relación 20:1) mg/kg/día en dosis divididas cada 12 h (BID) mediante una suspensión de la presente invención que comprende 800/40 mg/5 ml ó 1000/50 mg/5 ml. Puede proporcionarse un régimen de dosificación de 150/10 (relación 15:1) mg/kg/día en dosis divididas cada 8 ó 12 h (TID o BID) mediante una suspensión de la presente invención que comprende 750/50 mg/5 ml. Puede proporcionarse un régimen de dosificación de 160/10 (relación 16:1) mg/kg/día en dosis divididas cada 8 ó 12h (TID o BID) mediante una suspensión de la presente invención que comprende 800/50 mg/5 ml o 1000/62,5 mg/5 ml. Adecuadamente, la suspensión multidosis se proporciona en cantidad suficiente para englobar el curso de la terapia, típicamente de 7 a 10 días.

74

Como se utilizan en la presente memoria, los términos "pediátrico" y "niños" cubren el intervalo de edad desde recién nacido a adolescente, por ejemplo hasta aproximadamente 40 kg de peso corporal, cuando sería más apropiado utilizar una formulación de adulto, por ejemplo un comprimido.

La invención se describirá ahora mediante ejemplos.

Ejemplo 1A – Formulación en suspensión 600/43 mg/5 ml

	Ingrediente	(mg/5 ml)
10	*Amoxicilina trihidratada (correspondiente a 600 mg de ácido libre)	697,67
	*Clavulanato de potasio/dióxido de silicio mezcla 1:1 (correspondiente a 42,9 mg de ácido libre)	113,00 (incluye un 8% de exceso)
	Goma xantana, NF	3,00
	Aspartamo, NF	12,50
	**Dióxido de silicio, NF	92,82
	Dióxido de silicio coloidal, NF	35,00
	Carboximetilcelulosa de sodio, NF	30,00
15	Aroma de fresa	26,00
	Peso de relleno en polvo seco total por cantidad unitaria	1010

* Basado en amoxicilina trihidratada a 86% de contenido de amoxicilina (ácido libre) y en clavulanato de potasio/dióxido de silicio mezcla 1:1 a 41% de contenido de ácido clavulánico.
** La cantidad de dióxido de silicio se ajusta por los contenidos activos de amoxicilina trihidratada y mezcla de clavulanato de potasio/dióxido de silicio para mantener un peso de dosis constante.

20

En el ejemplo anterior, se apreciará que la cantidad de carboximetilcelulosa de sodio por cantidad unitaria de formulación es de 30,00 mg.

Se apreciará que, en la práctica, puede incluirse un exceso de peso de relleno por cantidad unitaria, de modo que el peso de relleno de polvo seco total por cantidad unitaria puede aumentar hasta un 10%, por ejemplo hasta un peso de relleno en polvo seco

25

total por cantidad unitaria de aproximadamente 2000 mg.

La suspensión del ejemplo 1A tiene un pH inicial de aproximadamente 5,2, comparado con el producto Augmentin ES 600 que tiene un pH inicial de aproximadamente 4,7. Además, el
5 clavulanato se degrada en aproximadamente un 10% durante un periodo de diez días de almacenamiento a 4°C, en comparación con una pérdida de aproximadamente un 15% para el producto Augmentin ES 600.

10 **Ejemplo 1B – Formulación en suspensión 800/57 mg/5 ml**

	Ingrediente	(mg/5 ml)
	*Amoxicilina trihidratada (correspondiente a 600 mg de ácido libre)	930,23
	*Clavulanato de potasio/dióxido de silicio mezcla 1:1 (correspondiente a 42,9 mg de ácido libre)	150,15 (Incluye 8% de exceso)
	Goma xantana, NF	3,00
15	Aspartamo, NF	12,50
	**Dióxido de silicio, NF	98,12
	Dióxido de silicio coloidal, NF	50,00
	Carboximetilcelulosa de sodio, NF	30,00
	Aroma de fresa	26,00
	<i>Peso de relleno en polvo seco total por cantidad unitaria</i>	<i>1300</i>

* Basado en amoxicilina trihidratada a 86% de contenido de amoxicilina (ácido libre) y clavulanato de potasio/dióxido de silicio mezcla 1:1 a 41% de contenido de ácido clavulánico.
20 ** La cantidad de dióxido de silicio se ajusta por los contenidos activos de amoxicilina trihidratada y mezcla de clavulanato de potasio/dióxido de silicio para mantener un peso de dosis constante.

En el ejemplo anterior, se apreciará que la cantidad de carboximetilcelulosa de sodio por cantidad unitaria de formulación es de 30,00 mg.

25 Se apreciará también que las formulaciones anteriores de los ejemplos 1A y 1B comprenden amoxicilina trihidratada y clavulanato de potasio en una relación que es equivalente a una

relación de 14:1 (basada en los pesos de los correspondientes ácidos libres).

Ejemplos 2 a 4. – Formulaciones que comprenden 800/43, 1000/43 y 1200/43 mg/5 ml de amoxicilina y clavulanato

	Ingrediente	mg/5ml	mg/5mL	mg/5mL
		para el producto '800'	para el producto '1000'	para el producto '1200'
10	Amoxicilina trihidratada (correspondiente al ácido libre)	930,23 (800)	1162,79 (1000)	1395,35 (1200)
	Mezcla Kclav./Syloid (correspondiente al ácido libre)	113,00 (43)	113,00 (43)	113,00 (43)
	Goma xantana	3,00	3,00	3,00
	Aspartamo	12,50	12,50	12,50
	Gel de sílice micronizada, 9 µ	100,27	107,71	105,15
15	Dióxido de silicio coloidal	35,00	35,00	35,00
	CMC de sodio	30,00	30,00	30,00
	Aroma de fresa	26,00	26,00	26,00
	Peso de dosis final (cantidad unitaria de formulación)	1250 mg	1490 mg	1720 mg
	pH inicial pH a 10 días	5,20 5,83	5,11 5,82	5,05 5,82

Basado en una potencia de amoxicilina de 86,0% pfa. y una potencia de clavulanato de 41,0%.

20 Ejemplo 5

Se examinó el impacto de añadir carboximetilcelulosa de sodio a una serie de formulaciones típicas que comprenden amoxicilina y clavulanato en una suspensión reconstituida durante un periodo de 10 días. Las formulaciones prototípicas evaluadas correspondían a las de los ejemplos 1A y 2 a 4, con amoxicilina de 600 a 1200 mg/5 ml y un nivel constante de clavulanato de 43 mg/5 ml. Además, se incluyeron también una formulación adicional con

cantidades similares de excipientes y que comprendía 400 mg/5 ml, y una formulación de referencia que comprendía 200 mg/5 ml, para comparación.

Las formulaciones se constituyeron con agua a las concentraciones definidas. Se tomaron muestras al inicio y después de 10 días de almacenamiento (a 4°C). Se analizó en las muestras la cantidad de clavulanato utilizando detección por HPLC y UV. Además, se midió el pH de la suspensión en los mismos puntos temporales.

Los resultados se presentan en la tabla siguiente tanto para el cambio de pH como la pérdida de clavulanato a los 10 días.

Tabla

Formulación	Día 0	pH Día 10	Dif.	Clavulanato Pérdida el día 10 (%)	Reducción / (%)
'200'	4,60	6,13	1,53	9,4	
'200' c/CMC	5,48	5,91	0,43	8,6	0,8 / 8,5
'400'	4,46	6,05	1,59	12,0	
'400' c/CMC	5,40	5,87	0,47	9,1	2,9 / 24,2
'600'	4,35	6,00	1,65	11,8	
'600' c/CMC	5,30	5,84	0,54	9,5	2,3 / 19,5
'800'	4,25	5,90	1,65	13,7	
'800' c/CMC	5,20	5,83	0,63	10,2	3,5 / 25,5
'1000'	4,17	5,86	1,69	15,0	
'1000' c/CMC	5,11	5,82	0,71	9,6	5,4 / 36
'1200'	4,11	5,82	1,71	16,2	
'1200' c/CMC	5,05	5,82	0,77	11,4	4,8 / 29,6

c/CMC – formulación con carboximetilcelulosa de sodio

Los resultados anteriores muestran que en un intervalo de concentraciones de amoxicilina de 200 a 1200 mg/ 5 ml, la adición de carboximetilcelulosa reducía el % de pérdida de clavulanato. Mientras que la mejora de la pérdida de clavulanato a los 10 días mediante la adición de carboximetilcelulosa de sodio es sólo ligera para la formulación que tiene 200 mg/5 ml de amoxicilina, aumenta sustancialmente para formulaciones con concentraciones mayores, en

particular para concentraciones de 600, 800, 1000 y 1200 mg/5 ml.

Además, se encontró que para formulaciones con carboximetilcelulosa de sodio, el pH se inicia en la región de estabilidad óptima (pH 5,0 a 5,5), cayendo a un pH final de 5,8 a 5,9.

- 5 En comparación, las formulaciones correspondientes sin carboximetilcelulosa de sodio tenían un pH inicial de 4,1 a 4,6 y un pH final de 5,8 a 6,1.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

77

1. Una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una composición en polvo seco adaptada para reconstitución con agua en una suspensión
5 multidosis que comprende aproximadamente 600 mg de amoxicilina y aproximadamente 43 mg de clavulanato por cantidad unitaria de formulación, de modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es aproximadamente 14:1, y que comprende además un agente estabilizante del pH que es carboximetilcelulosa de sodio presente en
10 de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg por cantidad unitaria de formulación y excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Una formulación según la reivindicación 1, en la que está presente carboximetilcelulosa de sodio de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg por cantidad unitaria de formulación.

15 3. Una formulación según la reivindicación 1 o 2, en la que está presente carboximetilcelulosa de sodio de aproximadamente 25 a aproximadamente 35 mg por cantidad unitaria de formulación.

4. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además goma xantana
20 presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg por cantidad unitaria de formulación.

5. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además goma xantana presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg por
25 cantidad unitaria de formulación.

6. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que los excipientes consisten

86

esencialmente en dióxido de silicio, goma xantana, dióxido de silicio coloidal, un edulcorante artificial y un agente aromatizante.

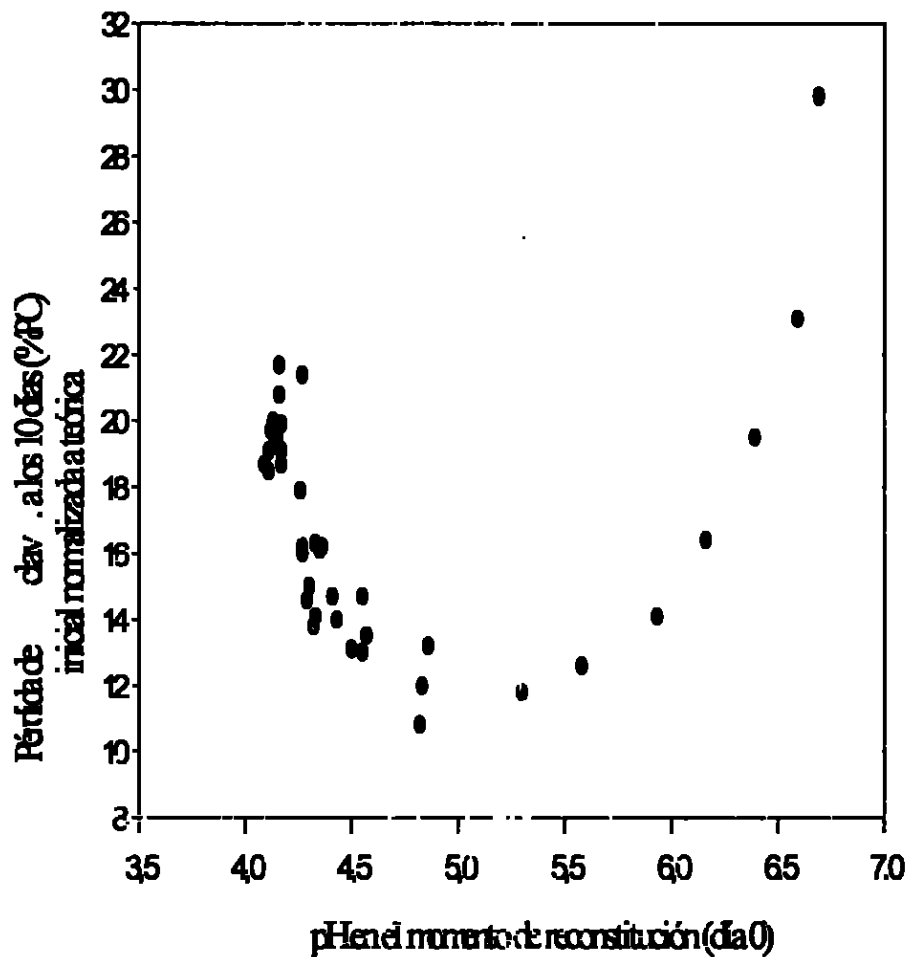
7. Una formulación farmacéutica de amoxicilina y clavulanato proporcionada en forma de una suspensión reconstituida
5 que tiene una concentración de aproximadamente 600 de amoxicilina y aproximadamente 43 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es aproximadamente 14:1, y que comprende además un
10 agente estabilizante del pH que es carboximetilcelulosa de sodio presente de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg por 5 ml de suspensión reconstituida.

8. El uso de carboximetilcelulosa de sodio en la reducción de la cantidad de degradación de clavulanato en una suspensión reconstituida que comprende aproximadamente 600 mg
15 de amoxicilina y aproximadamente 43 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es aproximadamente 14:1.

9. El uso de carboximetilcelulosa de sodio en la estabilización del pH de una suspensión reconstituida que comprende
20 aproximadamente 600 de amoxicilina y aproximadamente 43 mg de clavulanato por 5 ml de suspensión reconstituida, de tal modo que la relación de amoxicilina a clavulanato es aproximadamente 14:1, reduciendo así la cantidad de degradación del clavulanato.

10. Una formulación según cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 7 para tratar infecciones bacterianas.

Figura 1 – Efecto del pH sobre la estabilidad del clavulanato



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1 ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1 ✓
- ◆ Descripción de la invención [X] 55 ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 82 ✓
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2 ✓

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

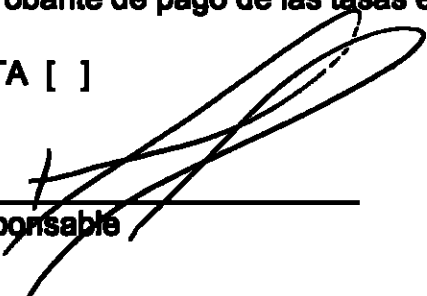
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia