

05



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21 EXPEDIENTE No.

06-122967

54 TÍTULO

NUEVA FORMULACION FARMACEUTICA DE CEFIXIMA CON MEJOR BIODISPONIBILIDAD

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/00 , A61K31/546
A61P31/00

71 SOLICITANTE

LUPIN LIMITED

DOMICILIO

159, CST Road, Kalina, Santacruz (East), Mumbai 400 098,
Maharashtra, INDIA

74 APODERADO

DRA., MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22 BOGOTÁ, D. C.,

06 DIC 2006

EN 10 12 2006

Publicacion

SS

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INTÉRNO

INSTRUMENTOS DE REGISTRO A LA VENTA
Rad. 05-122957-00000-0000
Por. 2006-12-08 15:07 18 Sep 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTE
Ser. 3/9 FASE NACIONAL
Tel. 411 PRESENTACION Folios. 47

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PGT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SELECCION DE

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre LUPIN LIMITED

Dirección 153, CST Road, Kallra, Santacruz
(East), Mumbai 400 065, Maharashtra - INDIA
Nacionalidad o Domicilio Mumbai,
Maharashtra, INDIA
Lugar de Constitución INDIA

Teléfono Fax
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección Calle 94 A No. 7 A 08

Teléfono 610 74 20 Fax 610 07 40

E-mail info@castellanosgo.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39779.654 TPA 70.819 CSJ

4

INVENTOR (72)

Nombre SANJAY YAGHI, HIDAYTULLA AGA, MAKARAND AVACHAT, HIMADRI SEN

Dirección Lupin Ltd (Research Park), 45AMTA, Nande Village, Taluka Mulshi, Pune
411 043, INDIA

Nacionalidad o Domicilio INDIA

5

PGT (89)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2004/000428

Fecha 19/05/2004

Publicación Internacional No. WO/2005/107703 A1

Fecha 17/11/2005

6

Título (84)

NUEVA FORMULACION FARMACEUTICA DE CEFIXIMA CON MEJOR
BIODISPONIBILIDAD

7

Clasificación Internacional (81) A61K300.21546

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(41) Número de Solicitud

SI ☐ NO ☒

9

Comprobante de pago No. 05-41 251

Fecha Noviembre 28 de 2005

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

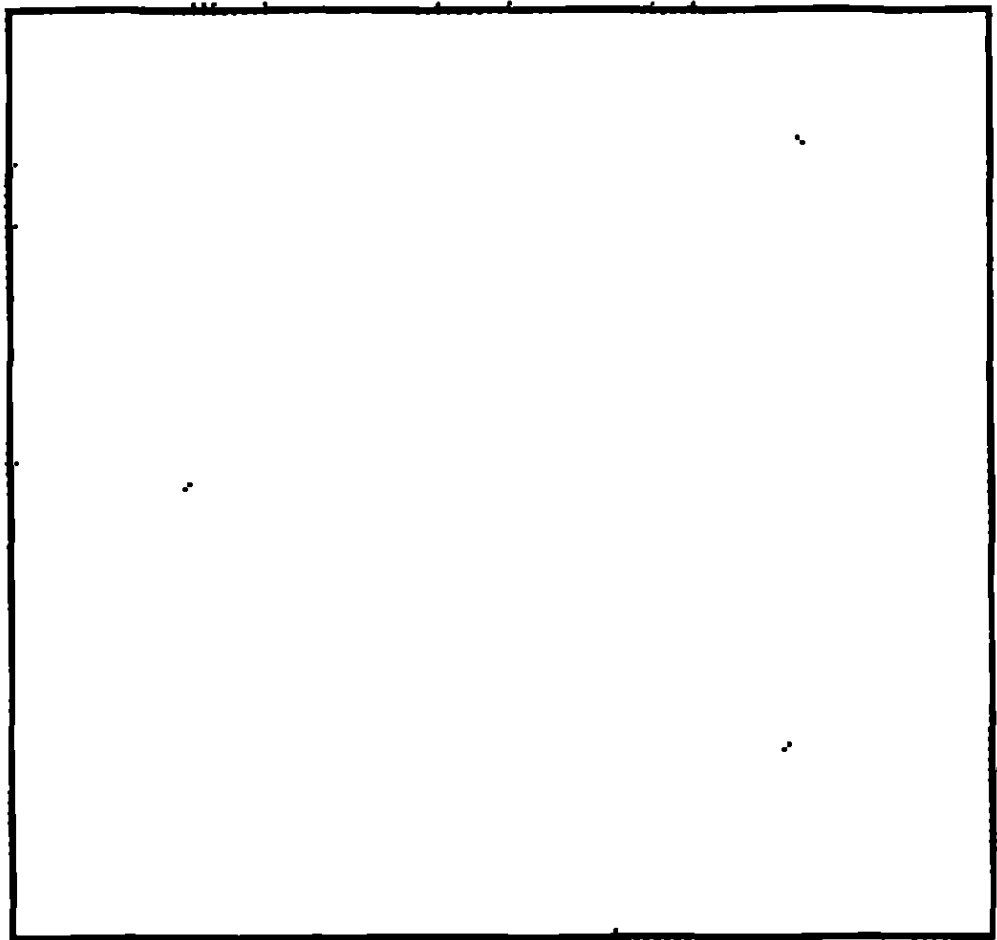
10

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
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática y Extracto para la Publicación

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA Margarita Castellanos

C.C. No. 38.778.634 Uruquén - TPA 70.819 C.S.J.

06 DIC, 2006

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO DE DEPÓSITO DE DINERO
Nº 1 200176089-2
CÓDIGO 05-122961- -UUUUU-UUUU
FECHA 2008-12-08 16:07 18 Dep 2008 NUECREACIONES
ITA 11 PATENTE/IT
JUE 278 FARMACIA/ONALI
MEX 411 PRESENTACION Folios 47

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 91 261
FECHA , NOVIEMBRE 28 DE 2006

FORMA DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PRO	FECHA PRO	VT PRO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 COL 0-6	50962580	28/11/2006	2,136,000 00

FORMA DE CONCEPTO

CANT	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	
	1 TRANCES DE SOL DE PATENTE DE LA	463,000 00
	TOTAL	463,000 00

SUM CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL CLIENTE No _____

4

ALVARO CASTELLANOS M & CIA.
A B O G A D O S
Calle 84 A No. 7 A-09
Apartado 8349
PBX. 8107420
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E S D

Ref PODER conferido por LUPIN LIMITED

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds que sustituyo en la Dra MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió LUPIN LIMITED -----, con domicilio en Mumbai 400 098,

Maharashtra, INDIA ----- debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el No 511896 ----- el día 30 de Octubre de 2006 -----, con las mismas facultades que me fueron conferidas para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para "NUEVA FORMULACION FARMACEUTICA DE CEFIXIMA CON MEJOR BIODISPONIBILIDAD" -

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C C No 39 773 330 de Usaquén
T P A. No 58 236 del C S J
Calle 94 A No 7 A-09 - Bogotá
PBX 810 74 20


Margarita Castellanos Abondano
C C No 39 779 654 de Usaquén
T P A. No 70.819 del C S J
Calle 94 A No 7 A-09 - Bogotá
PBX 810 74 20

Bogotá, D C
XCA/MA/2006/ 6087-FNPCT

AUTENTICACION DE FIRMA
MECHANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C RC mod Decr 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Alfredo Castañeda
 identificado con C C 39.773.330
 expedida en: USAGUA y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. 29.204 del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 rigido a Superintendencia
 y declaró que la firma puesta en esta escrito es
 suya

Alfredo Castañeda
 Firma del declarante

04 DIC. 2006

En Bogotá D.C. a

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL



AUTENTICACION DE FIRMA
MECHANTE COMPARECENCIA PERSONAL
 (Art. 84 C RC mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 38)
 Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
 de esta ciudad compareció personalmente:
Margarita Castañeda
 identificado con C C 39.773.330
 expedida en: USAGUA y tarjeta profesio-
 nal de abogado(a) No. 29.204 del Consejo
 Superior de la Judicatura, con documento di-
 rigido a Superintendencia
 y declaró que la firma puesta en este escrito es
 suya

Margarita Castañeda
 Firma del declarante

04 DIC. 2006

En Bogotá D.C. a

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO



COLOMBIA

PODER

El (we)

LUPIN LIMITED

Domiciliado en

Mumbai 400 098, Maharashtra, INDIA

Notamos por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficias en la Calle 94 A No. 7 A-09 Bogotá-Colombia para obtener la protección de su (nuestra) propiedad industrial y con este lo autorizamos a dichos apoderadas para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de las ordenes administrativa contenciosa -administrativa y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica de servicio, colecciones e defensas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y señas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de trasvase y cambio de nombre o domicilio; cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos
- Para la obtención de registros sanitarios,
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales administrativos o contenciosos - administrativos que promuevan o se nos promuevan.

Fuendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados suscribir ante mandato, transir, demandar, recibir sentencia, renunciar aceptar notificaciones y someter apoderados judiciales y extrajudiciales

Finalmente este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, desde la suscripción del presente poder

Dada y firmada hoy 28 de Agosto de 2006

en Mumbai, Maharashtra, INDIA

por LUPIN LIMITED

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

LUPIN LIMITED

Of

Mumbai 400 098, Maharashtra India

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94 A No. 7 A-09 Bogotá Colombia to obtain the protection of our (our) industrial Property for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, services, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and emblems; its renewal, extension, record of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights
- For the obtainment of Sanitary registrations,
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, and in general the civil, criminal and administrative suits related to these rights, actions and suits instituted by us or against us

In all the above matters they may substitute the power of attorney, compromise cases, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney with regard to the faculties above given assure the execution of the present power of attorney

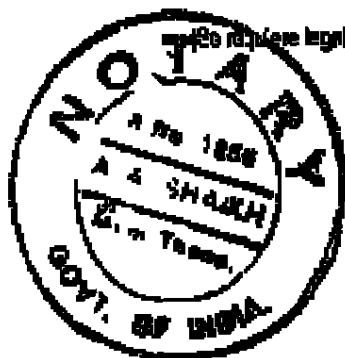
Given and signed this August 28, 2006

For LUPIN LIMITED (Research Party)

by

Dr. G. N. ROY,
Technical Advisor
(Notary shall execute on the next page)

(Consular legalization or apostille is required)

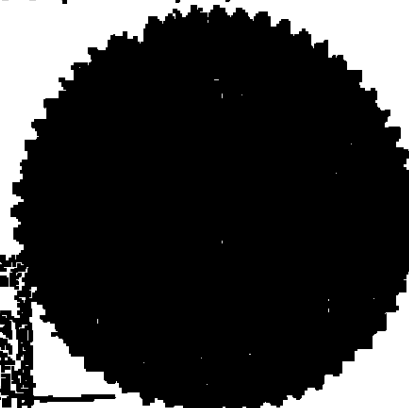
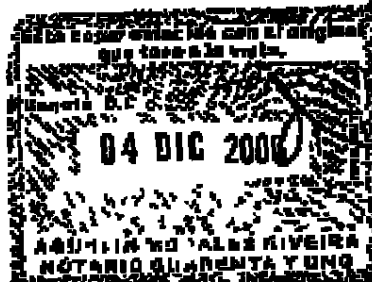


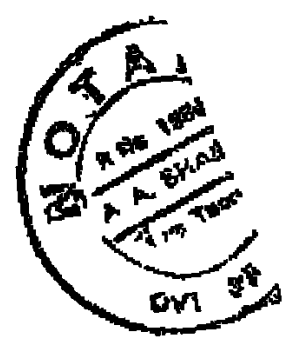
CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94 A No. 7 A-09 Bogotá Colombia

Tel: (57) 610 34 207 Fax: (57) 610 07 08 e-mail: info@castellanosco.com

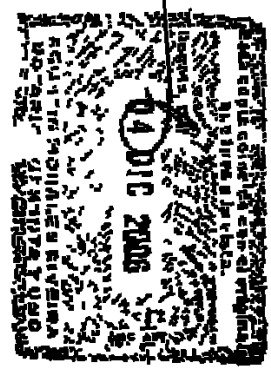




0 OCT 2006
संविधान संसद के अध्यक्ष के कार्यालय में
संविधान संसद के अध्यक्ष के कार्यालय में
The Hon. S. C. Khanna
Deputy Secretary to the Government
of Commerce and Industries



(Smt. KUMAR)
Minister (Gen. Sec.)
Ministry of Commerce and Industries
New Delhi



COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 28 de Agosto del año 2006
compareció (eron) personalmente
B.N ROY

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada

Corfco

a) Que
LUPIN LIMITED

es una sociedad/Compañía legalmente constituida
de acuerdo con las leyes de INDIA
b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
159, CST Road, Kalina, Santacruz
(East), Mumbai 400 098 Maharashtra, IN
c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad/Compañía
d) Que el Sr B.N. ROY
está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
está probado por medio de los siguientes documentos, que
cariño he visto

(Ciudad) PUNE

(Estado) Maharashtra

Hoy 28 del Agosto de 2006

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 28th day of August of 2006
personally appeared
B.N ROY

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named

I certify

a) That

LUPIN LIMITED

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of INDIA
b) That the domicile of said Corporation/Company is
159, CST Road, Kalina, Santacruz (East), Mumbai 400
098, Maharashtra, INDIA.
c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company
d) That Mr. B.N ROY
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them.

(City) Pune

(State) Maharashtra.

On 28 day of Aug of the year

(Notary Public)

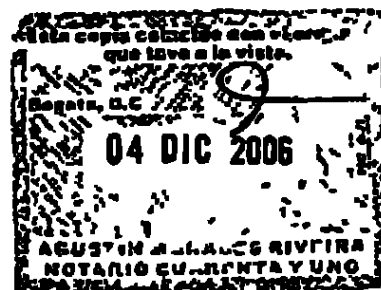
*Documents must be identified with date and origin

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 16A No. 2A-25 Apto 5345 Bogotá, Colombia

Tel: (57) 310 74 20 / Fax (57) 310 87 08 e-mail: info@castellanos.com



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 95
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 135

Colombia

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

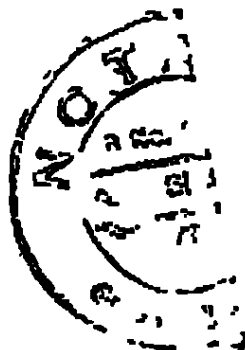
No. 2536/2006

El Sr. (Srta.) de Colombia CERTIFICA
que el Sr. **ANIL KUMAR** ...
... presenta documento, ejerce
... una vez expresada las
... **9/10/2006** ...
... y el que en el documento
... suya con los que usa y
... en sus actos civiles
... no asume responsabilidad alguna
... contenido del documento

17 OCT 2006



PEDRO PABLO DE REBOLT (COKI)
Ambassador P.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2006 OCT 21 A 10:04

FFEE DE LEGALIZACIONES
DUBAI D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

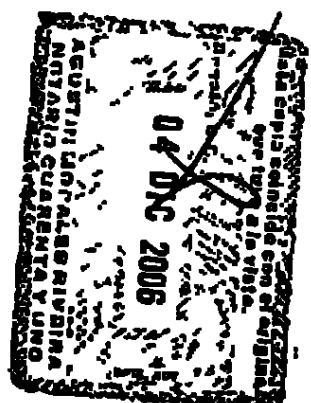
Pedro de Rebol

LA FIANZA PUEDE EN LA
ACOMPAÑAMIENTO DE SEMPRE
LAS FUNCIONES INDETERMINADAS

No. ...
वाणिज्य मंत्रालय
वर्तमान में ...
The ...
Deputy ...
of Commerce Affairs

17 OCT 2006

(अनिल कुमार/ANIL KUMAR)
वर्तमान में (नो. 2536)
... (01)
(नो. 2536) ... /CPV Divn.)
विशेष मंत्रि, नई दिल्ली
Min. of External Affairs, New Delhi



CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No 82/2006

EL SUSCRITO EMBAJADOR ENCARGADO DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA.

QUE EL SEÑOR ANIL KUMAR OFICIAL REGIONAL (OI) DEL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA
FIRMA DEL SEÑOR B.N ROY DE LA EMPRESA LUPIN LTD FIRMANTE
DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCA EN LA FECHA LAS FUNCIONES
INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE
CONSULADO, QUE LA EMPRESA LUPIN LTD ESTA CONSTITUIDA DE
ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A
LAS MISMAS, (SEGUN CERTIFICADO NOTARIAL ADJUNTO AL DOCUMENTO)
DOMICILIADA EN MUMBAI (INDIA); QUE EL SEÑOR B.N ROY EN SU
CARÁCTER DE CONSEJERO TECNICO DE LA EMPRESA ARRIBA
MENTIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE
DOCUMENTO

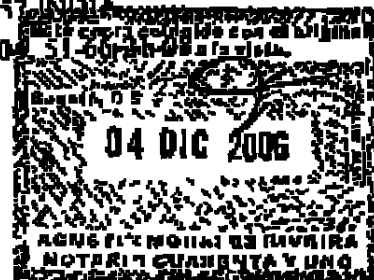
DADO EN NUEVA DELHI EL DIA DIECISIETE DIAS (17) DEL MES DE
OCTUBRE DE DOS MIL SEIS (2006)

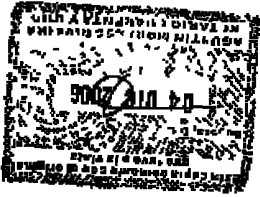

PEDRO PABLO DE BEDOUT GORN
EMBAJADOR E F C



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES US \$100.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)

3, Palam Marg, First Floor Vasant Vihar, New Delhi-110057, INDIA
Tel 91-11-51-66-21-03, 51-66-21-05 Fax 91-11-51 66-21-04 51-66-21-04 a la vista.
e-mail emconm@bol.net.in





MINISTERIO DE
HIGIENE Y SALUD

511896
Pedro de Rindout
CONFIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPLA
175 FOLIOS INDICAD.

NO SE ASUME
RESPONSALIDAD POR EL TEXTO

2011 OCT 21 A 13 04
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA DC

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 238-06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY OCTUBRE 28 DEL 2006 EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.

PODER DE LUPIN LIMITED /
Escrito en Inglés y Español
Firmado
Por Lupin Limited (Research park)
Dr B N Roy
Asesor Técnico

Sello redondo estampado y sello rojo en alto relieve de Notario del Gobierno de India
A.A SHAIKH

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRE UN CERTIFICADO NOTARIAL

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores Anulado

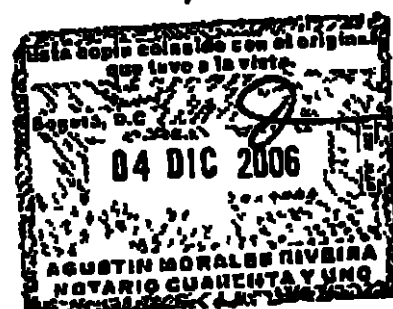
Sello redondo impreso de la Cámara de Industria y Comercio de Bombay

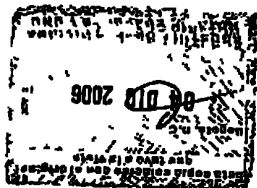
ADJUNTO AL DOCUMENTO HAY DOS SELLOS DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, No. 82/08 Y SELLO IMPRESO No. 2538/2008
FECHA. OCT 17, 2006 CERTIFICANDO FIRMA DE ANIL KUMAR.

FIRMADO POR
PEDRO PABLO DE DEDOUT GORI
EMBAJADOR E F C

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BAJO EL NUMERO 511896 Y 511897 ESTE
OCT 27, 2006

Jorge Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpretes Oficial
Resol No 2879 Minjusticia 1991





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513339
Sergio Corone
COMISARIO GENERAL DE LA
POLICIA DE SEGURIDAD
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE SUME
RESPONSABLE DEL TEXTO

2004 OCT 10 P 12 17
Uly
DIRECCION DE CALIFICACIONES
BOGOTA D.C.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/107703 A1

- (31) International Patent Classification⁷ A61K 9/00, 31/546
- (21) International Application Number- PCT/IN2004/000128
- (22) International Filing Date: 10 May 2004 (10.05.2004)
- (23) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant (for all designated States except US) LUPIN LTD. [IN/IN] 159 CST Road, Katina, Sector 24 (B), Mumbai 400 096 (IN).
- (72) Inventors and
(73) Inventors/Applicants (for US only): WAKIL, Sanjay [IN/IN], Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A Nande Village, Taluka Mulshi, Pune 411 042 (IN). AWA, Hridayesh [IN/IN] Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi Pune 411 042 (IN). AVACHAT, Mahendra [IN/IN], Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi, Pune 411 042 (IN). SEN, Himadri [IN/IN], Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi, Pune 411 042 (IN).
- (74) Agents MAJUMDAR, S. et al. S. MAJUMDAR & CO., 5 Harek Mukherjee Road Kolkata 700 025 (IN).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, FR, GB, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SV, TC, TD, 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, NE, SN, TD, TO).
- Published:
— with international search report
- For two letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/107703 A1

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATION OF CEFIXIME FOR ENHANCED BIOAVAILABILITY

(57) Abstract: A chewable tablet comprising Cefixime having a mean particle size between 20µ and 120µ wherein the said composition demonstrates bioequivalence to a suspension of Cefixime trihydrate. The process of preparation of the chewable tablet comprises the steps of optionally micronizing Cefixime such that the mean particle size of the Cefixime particles is between 20µ and 120µ, blending with other excipients, roll compaction, milling to form granules, blending to form a secondary blend and compression of the secondary blend to form tablets.

✓

Novel pharmaceutical formulation of Cefixime for enhanced bioavailability

Field of the invention

The present invention relates to novel pharmaceutical formulation comprising Cefixime.

5 Background of the invention

Cefixime is a semi synthetic cephalosporin antibiotic for oral administration. It was first disclosed in US 4,409,214 by Fujisawa Corporation, Japan. It is indicated for the treatment of infections caused by various gram - positive and gram - negative organisms chiefly uncomplicated urinary tract infections caused by *E. coli* and *P. mirabilis*, otitis media caused by *H. influenza*, *M. catarrhalis* and *S. pyogenes*, acute bronchitis and exacerbations of chronic bronchitis caused by *S. pneumonia* and *H. influenza*. It is also indicated for uncomplicated gonorrhea caused by *N. gonorrhea*. It is one of the most prescribed drugs for pediatric use.

15 Cefixime is currently available in a number of different formulations, for instance as oral suspension and tablets. Different formulations and different amounts of Cefixime are provided for adult and pediatric patients for example as tablets comprising 200 mg and 400 mg Cefixime trihydrate and as oral suspension comprising 100 mg/ 5 ml Cefixime trihydrate.

20 From the point of view of bioavailability, the preferred form of administration of sparingly soluble medicaments such as beta lactam antibiotics is often an aqueous suspension. However, there are limitations associated with this form of administration. For example, as mentioned in the product insert of "Suprax", Cefixime, given orally, is about 40%-50% absorbed whether administered with or without food. The oral suspension, on the other hand, produces average peak concentrations approximately 25%-50% higher than the conventional tablets. The area under the time versus concentration curve is greater by approximately 10%-25% with the oral suspension than with the conventional tablet after doses of 100 to 400 mg, when tested in normal adult volunteers. Thus, at the same dosage strength, Cefixime tablets are not bioequivalent to the suspension. Although suspensions are the common mode of administration of Cefixime especially to the pediatric population, they suffer from other disadvantages.

30

g/

such as limited shelf life and lack of accuracy of dose measurement. The bitter taste of many such medicaments is also a drawback. The bulky nature of the container often precludes ease of carriage and storage

- 5 Thus, a need exists for developing a formulation of Cefixime, which does not suffer from the disadvantages of the suspension formulation as elaborated above

Solid dosage forms that are swallowed such as tablets and capsules provide accurate dosage, avoid taste problems and are more amenable to being portable, but since they
10 have to disintegrate in the gastrointestinal tract and the medicament has then to dissolve before it can be absorbed, absorption tends to be slower than from a suspension and may be less than complete leading to bioequivalence issues as pointed out earlier. Also, some patients have difficulty in swallowing tablets and capsules, and there is a practical limit to the size, and therefore the dose, that can be swallowed. This is particularly true for
15 geriatric patients and children

Thus, the challenge for us was to formulate a dosage form comprising Cefixime, which would have a bioavailability similar to that of a suspension comprising Cefixime, but without the attendant disadvantages of suspension

20

Summary of the invention

It has surprisingly been found that pharmaceutical compositions comprising Cefixime trihydrate particles having a mean particle size between 20 μ and 120 μ exhibit higher
25 bioavailability and are bioequivalent to suspension formulations comprising Cefixime trihydrate. Accordingly, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising Cefixime trihydrate particles having a mean particle size between 20 μ and 120 μ as measured by Malvern light scattering, and a pharmaceutically acceptable excipient such that the formulation is bioequivalent to an already marketed oral
30 suspension formulation comprising Cefixime trihydrate. The invention further provides a chewable tablet formulation of Cefixime comprising chewable base, sweetener and

flavorants wherein the mean particle size of Cefixime particles is between 20 μ and 120 μ

Detailed description of the invention

5

The present invention provides for a chewable tablet comprising Cefixime trihydrate particles having a mean particle size between 20 μ and 120 μ .

10

The term Cefixime as used alone also denotes the trihydrate salt and the terms can be used interchangeably for the purpose of this invention.

The tablet is provided for in a range of strengths of Cefixime i.e. 100, 150, 200 and 300 mg of Cefixime as Cefixime trihydrate.

15

It is preferred that Cefixime particles have a mean particle size between 20 μ and 120 μ . The term "mean particle size between 20 μ and 120 μ " as used herein refers to Cefixime particles having a d_{50} value between 20 μ and 120 μ . It is noted that the notation d_x means that X % of particles have a diameter less than the specified diameter D. Thus, for example, a d_{50} of 20 μ for a particular sample of Cefixime means that 50% of the Cefixime particles in the said sample have a diameter less than 20 μ .

20

The term 'particles' refers to individual particles whether the particles exist singly or are agglomerated. Thus, a composition comprising Cefixime may contain agglomerates that are well beyond the size limit of about 120 μ specified herein. However, if the mean particle size of the primary drug substance is Cefixime trihydrate comprising the agglomerate is between 20 μ and 120 μ individually, then the agglomerate itself is considered to satisfy the particle size constraints defined herein and the composition is within the scope of the invention.

25

A

The said particle size limit for Cefixime may be achieved by any of the size reduction techniques known to those skilled in the art, for example, micronization, milling and the like.

- 5 Cefixime trihydrate is present in the desired dosage form from about 10% to about 50% by weight of the tablet.

The chewable tablet base in accordance with the present invention maybe selected from those commonly known in the art. For example, it is one or more selected from the group comprising xylitol, mannitol and sorbitol. It is present from about 25% to about 75% by weight of the tablet.

In addition to an excipient to provide a chewable base, the chewable tablet according to the present invention may optionally comprise further excipients for instance binders, disintegrants, lubricants, sweetening agents, coloring and flavoring agents.

Binders are present in from 1% to about 5% by weight of the tablet. Representative binders include low substituted hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, pregelatinized starch and the like.

20 Disintegrants are present in from 1% to about 17 % by weight of the tablet. Representative disintegrants include croscopovidone, sodium starch glycolate, starches such as maize starch and dried starch, croscarmellose sodium and cellulose products such as microcrystalline cellulose, microfine cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose, either used singly or in admixture.

Lubricants are present in from about 0.25% to about 6% by weight of tablet. Examples of lubricants include magnesium stearate, colloidal silicon dioxide and the like.

30 Sweetening agents are selected from amongst natural sweeteners such as sugars and artificial sweetening agents such as sodium saccharin or aspartame.

8

Flavoring agents include fruit flavours, which may be natural or synthetic

Tablets of the present invention may be prepared by conventional techniques for example wet granulation, compaction or direct compression. In one process, granules are prepared by roller compaction and then milling from a primary blend comprising micronized Cefixime, Mannitol and about one third of the quantity of Magnesium stearate. The granules are then blended with the remaining ingredients and the remaining Magnesium stearate to form a secondary blend, which is then compressed into tablets.

10 The invention is illustrated with following examples

Example 1

Ingredients	Quantity per tablet (mg)	Percent w/w
Cefixime trihydrate equivalent to Cefixime (micronized)	360.86	30.07
Mannitol DC	602.44	50.20
L-hydroxypropyl cellulose	36.00	3.00
Colloidal silicon dioxide	6.00	0.50
Croscopvidone	120.00	10.0
Aspartame	18.00	1.50
Lake Colour Allura Red	1.50	0.125
Tutti Frutti flavor	30.00	2.50
Flavor Fantasy Permaseal	6.00	0.50
Magnesium stearate	19.20	1.60
Net tablet weight	1200.00	

Brief manufacturing process: Cefixime (micronized, d_{50} between 20 μ and 120 μ) was sifted through a screen of appropriate aperture size. The other excipients were also subjected to a sifting process. Cefixime and Mannitol along with part quantity of Magnesium stearate were blended and compacted to get flakes. These flakes were sifted and milled to provide granules. The granules were admixed with the other excipients, lubricated and compressed to obtain tablets.

20

6

Example 2

Ingredients	Quantity per tablet (mg)	Percent w/w
Cefixime trihydrate equivalent to Cefixime (micronized)	241.30	30.16
Mannitol DC	400.90	50.11
L-hydroxypropyl cellulose	24.00	3.00
Colloidal silicon dioxide	4.00	0.50
Croscopovidone	80.00	10.0
Aspartame	12.00	1.50
Lake Colour Allura Red	1.00	0.125
Tutti Frutti flavor	20.00	2.50
Flavor Fantasy Perma seal	4.00	0.50
Magnesium stearate	12.80	1.60
Net tablet weight	800.00	

- 5 Brief manufacturing process The same process was used as detailed in Example 1

Example 3

Ingredients	Quantity per tablet (mg)	Percent w/w
Cefixime trihydrate equivalent to Cefixime (micronized)	120.65	30.16
Mannitol DC	200.45	50.11
L-hydroxypropyl cellulose	12.00	3.00
Colloidal silicon dioxide	2.00	0.50
Croscopovidone	40.00	10.0
Aspartame	6.00	1.50
Lake Colour Allura Red	0.50	0.125
Tutti Frutti flavor	10.00	2.50
Flavor Fantasy Perma seal	2.00	0.50
Magnesium stearate	6.40	1.60
Net tablet weight	400.00	

- 10 Brief manufacturing process The same process was used as detailed in Example 1

Example 4

Ingredients	Quantity per tablet (mg)	Percent w/w
Cefixime trihydrate equivalent to Cefixime (micronized)	114.32	45.73
Mannitol DC	100.43	40.00
L-hydroxypropyl cellulose	7.50	3.00
Colloidal silicon dioxide	1.25	0.50
Croscopolldone	7.50	3.00
Sodium saccharin	3.00	1.20
Lake of Sunset Yellow	1.00	0.40
Strawberry flavor	7.50	3.00
Flavor Fantasy Permasol	5.00	2.00
Magnesium stearate	2.50	1.00
Net tablet weight	250.00	

Brief manufacturing process The same process was used as detailed in Example 1

Example 5

Ingredients	Quantity per tablet (mg)	Percent w/w
Cefixime trihydrate equivalent to Cefixime (micronized)	114.32	35.20
Mannitol DC	179.77	55.31
L-hydroxypropyl cellulose	9.75	3.00
Colloidal silicon dioxide	1.63	0.50
Aspartame	4.90	1.50
Strawberry flavor	9.75	3.00
Magnesium stearate	4.88	1.50
Net tablet weight	325.00	

Brief manufacturing process The same process was used as detailed in Example 1

Bioequivalence study

A bioequivalence study was carried out using the tablets comprising Cefixime having a mean particle size greater than 120 μ and tablets comprising Cefixime having a mean particle size between 20 μ and 120 μ as prepared in Example 1 against the commercially available oral suspension "Suprax" using six healthy volunteers. The study was monitored in terms of the AUC and C_{max} achieved with the test product and reference product. AUCs are plots of serum concentrations of Cefixime along the ordinate (Y-axis) against time on the abscissa (X-axis). Generally, the values for AUC represent a

2/

number of values taken from all the subjects in a population and are, therefore, mean values averaged over the entire population. C_{max} , the observed maximum in a plot of serum level concentration of Cefixime (Y-axis) versus time (X-axis) is likewise an average value.

5

Bioequivalence data for the chewable tablets comprising Cefixime having a mean particle size greater than 120μ , against the commercially available suspension formulation "Suprax" is shown below in Table 1

10 Bioequivalence data for the chewable tablets comprising Cefixime having a mean particle size between 20μ and 120μ , against the commercially available suspension formulation "Suprax" is shown below in Table 2

Table 1 BE fasting study data of Cefixime chewable tablets (d_{50} greater than 120μ) against commercially available suspension formulation "Suprax"

Test product Cefixime chewable tablets (300mg) (Example 3)
Reference product Cefixime for Oral suspension, 100mg/5mL (Suprax) (15 mL)

15

Parameter	C_{max} (mcg/mL)	AUC (0-t) (mcg.h/mL)
Test product (T)	3.063	25.244
Reference product (R)	3.84	37.122
T/R	79.76	68.00

Table 2 BE fasting study data of Cefixime chewable tablets (d_{50} between 20μ and 120μ) against commercially available suspension formulation "Suprax"

Test product Cefixime chewable tablets (300mg) (Example 3)
Reference product Cefixime for Oral suspension, 100mg/5mL (Suprax) (15 mL)

20

P

Parameter	C _{max} (mcg/mL)	AUC (0-t) (mcg.h/mL)
Test product (T)	3 789	29 673
Reference product (R)	3 715	28 837
T/R	100.7	101.6

- As can be seen from the data above in Table 1, when the particle size of Cefixime was greater than 120 μ , the T/R ratio for AUC for the chewable tablet was only 68% when compared to the suspension indicating that it is about 30% less bioavailable as compared to the suspension formulation. In contrast, surprisingly, a similar formulation comprising Cefixime with a mean particle size between 20 μ and 120 μ gave a T/R ratio for AUC of about 100% indicating that the chewable tablet in this case had bioavailability equal to that of the suspension formulation. A similar trend was noticed when the C_{max} attained in both the cases was evaluated.
- 10 The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows:

10

CLAIMS

- 1) A pharmaceutical composition comprising Cefixime, said Cefixime having a
mean particle size between 20 μ and 120 μ wherein the said composition
demonstrates bioequivalence to a suspension of Cefixime trihydrate
- 2) The pharmaceutical composition of Claim 1 wherein the said composition is a
chewable tablet comprising a chewable tablet base and optionally one or more
pharmaceutically acceptable excipients.
- 3) The chewable tablet of Claim 2 comprising from about 50 to about 300 mg
Cefixime as trihydrate.
- 4) The chewable tablet of Claim 2 in which Cefixime trihydrate is present from
about 10% to about 50% by weight of the tablet.
- 5) The chewable tablet of Claim 2 in which Cefixime trihydrate is present from
about 20% to about 40% by weight of the tablet
- 6) The chewable tablet of Claim 2 wherein the chewable tablet base is one or more
selected from the group comprising of mannitol, xylitol, sorbitol and the like
- 7) The chewable tablet of Claim 6 in which the chewable tablet base is Mannitol
- 8) The chewable tablet of Claim 7 in which mannitol is present from about 30% to
about 70% by weight of the tablet.
- 9) The chewable tablet of Claim 8 in which mannitol is present from about 40% to
about 60% by weight of the tablet.

30

/1

- 10) The chewable tablet of Claim 2, which comprises further excipients, selected from amongst binders, disintegrants, lubricants, sweetening agents, coloring agents and flavoring agents
- 5 11) The chewable tablet of Claim 10 wherein the binder is present being one or more selected from the group comprising of low substituted hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, pregelatinized starch and the like
- 10 12) The chewable tablet of Claim 11 in which the binder is present from 1% to 5% by weight of the tablet
- 13) The chewable tablet of Claim 12 in which the binder is low substituted hydroxypropylcellulose
- 15 14) The chewable tablet of Claim 10 in which the disintegrant is present being one or more selected from the group comprising of crospovidone, sodium starch glycolate, starches such as maize starch and dried starch, croscarmellose sodium and cellulose products such as microcrystalline cellulose, microfine cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose and the like
- 20 15) The chewable tablet of Claim 14 in which the disintegrant is present from 1% to 17% by weight of the tablet
- 25 16) The chewable tablet of Claim 15 in which the disintegrant is a combination of crospovidone and low substituted hydroxypropylcellulose
- 17) The chewable tablet of Claim 10 in which one or more lubricant is present selected from the group comprising of colloidal silicon dioxide and magnesium stearate
- 30 18) The chewable tablet of Claim 17 in which the lubricant is present from 0.25% to 6% by weight of the tablet.

12

- 19) The chewable tablet of Claim 19 in which the lubricant is a combination of magnesium stearate and colloidal silicon dioxide
- 20) The chewable tablet of Claim 19 in which the sweetening agent is present, the said agent being a natural or an artificial sweetening agent
- 21) The chewable tablet of Claim 20 in which the natural sweetening agent is a sugar
- 22) The chewable tablet of Claim 21 in which the sugar is sucrose.
- 23) The chewable tablet of Claim 20 in which the artificial sweetening agent is aspartame
- 24) A process of preparation of a solid oral dosage form comprising Cefixime particles, the said process comprising the steps of optionally micronizing Cefixime such that the mean particle size of the Cefixime particles is between 20 μ and 120 μ , blending with other excipients, roll compaction, milling to form granules, blending to form a secondary blend and compression of the secondary blend to form tablets
- 25) The method of achieving bioequivalence between a solid oral dosage form and a suspension, said method comprising of reduction of the particle size of Cefixime such that the mean particle size of the said particles is between 20 μ and 120 μ
- 26) A pharmaceutical composition comprising Cefixime, said Cefixime having a mean particle size between 20 μ and 120 μ wherein the said composition demonstrates AUC and C_{max} in vivo, which is substantially equivalent to that of a suspension of Cefixime

18

- 27) A chewable tablet comprising Cefixime, said Cefixime having a mean particle size between 20μ and 120μ wherein the said chewable tablet demonstrates AUC and C_{max} in vivo, which is substantially equivalent to that of a suspension of Cefixime, said chewable tablet further optionally comprising a chewable tablet base and one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
P. No. 2004/000128

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K31/546

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Character of document with identifier, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 514 383 A (LALY ET AL) 7 May 1996 (1996-05-07)	1, 24-26
Y	the whole document	1-27
Y	DATABASE BIOSIS 'Online' BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US, 1988, FAULKNER R D ET AL "BIOEQUIVALENCY OF SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF CEFIXIME" XPO01206711 Database accession no PREV198886001742 the whole document & INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol 43, no 1-2, 1988, pages 53-58, ISSN 0378-5173	1-27
	-/-	

☒ 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 current state of the art which is not considered to be of particular relevance

B earlier document but published on or after the international filing date

C document which may throw doubts on priority claims or which is cited on the grounds of an objection or other special reason (see specification)

D document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

E document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

G 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

H 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

I document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 June 2005

Date of mailing of the international search report

10/06/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. Box 1, 8010 Paternoster 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2000, Telex 31 881 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2010

Authorized officer

ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IN2004/000128

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Origin of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/46213 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 22 October 1998 (1998-10-22) page 1 - page 7	1-27
Y	FR 2 814 679 A (CLL PHARMA) 5 April 2002 (2002-04-05) page 4	1-27
Y	EP 0 890 369 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 13 January 1999 (1999-01-13) the whole document	1-27
A	DATABASE BIOSIS 'Online' BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US, 1990, KEES F ET AL "RELATIVE BIOAVAILABILITY OF THREE CEFIXIME FORMULATIONS" XP001206718 Database accession no PREV199090012354 the whole document & ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol 40, no 3, 1990, pages 293-297, ISSN 0004-4172	1-27
A	US 5 776 926 A (BOLZ ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) the whole document	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 I
 Int. Application No.
 PCT/IN2004/000128

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5514383	A	07-05-1996	FR 2669221 A1	22-05-1992
			AT 111734 T	15-10-1994
			CA 2094122 A1	16-05-1992
			DE 69104220 D1	27-10-1994
			DE 69104220 T2	26-01-1995
			DK 557389 T3	17-10-1994
			EP 0557389 A1	01-09-1993
			ES 2060417 T3	16-11-1994
			WO 9208463 A1	29-05-1992
			JP 6502420 T	17-03-1994
			JP 3253074 B2	04-02-2002
			KR 226386 B1	15-10-1999
WO 9846213	A	22-10-1998	AT 243504 T	15-07-2003
			AU 729437 B2	01-02-2001
			AU 6569798 A	11-11-1998
			CA 2286079 A1	22-10-1998
			DE 69815856 D1	31-07-2003
			DE 69815856 T2	06-05-2004
			DK 1007006 T3	29-09-2003
			EP 1007006 A1	14-06-2000
			ES 2201465 T3	16-03-2004
			JP 2002514212 T	14-05-2002
			PT 1007006 T	31-10-2003
			US 6080427 A	27-06-2000
			WO 9846213 A1	22-10-1998
FR 2814679	A	05-04-2002	FR 2814679 A1	05-04-2002
			AU 9198001 A	08-04-2002
			KO 0226235 A1	04-04-2002
EP 0890359	A	13-01-1999	AT 216887 T	16-05-2002
			AU 724946 B2	05-10-2000
			AU 1734797 A	16-09-1997
			BR 9707780 A	27-07-1999
			DE 69712332 D1	06-06-2002
			DE 69712332 T2	02-10-2002
			DK 890359 T3	01-07-2002
			EP 0890359 A1	13-01-1999
			JP 3180350 B2	25-06-2001
			NZ 330864 A	27-07-2001
			US 2002051816 A1	02-05-2002
			AT 287218 T	16-02-2005
			CA 2248179 A1	04-09-1997
			CN 1409995 A	16-04-2003
			CN 1212626 A ,C	31-03-1999
			DE 69732312 D1	24-02-2005
			EA 1089 B1	30-10-2000
			EP 1166651 A1	02-01-2002
			ES 2173420 T3	16-10-2002
			HK 1015684 A1	03-01-2003
			WO 9731639 A1	04-09-1997
			NZ 512609 A	28-03-2003
			PT 890359 T	31-03-2003
			TR 9801680 T2	22-02-1999
			TW 473393 B	21-01-2002
			US 2002192281 A1	19-12-2002
			US 2003129227 A1	10-07-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Patent Application No.
 NZ2004/000128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0890359	A	ZA 9701584 A	10-09-1997
US 5776926	A	07-07-1998	
		DE 4418957 A1	07-12-1995
		AT 190844 T	15-04-2000
		AU 594201 B2	16-07-1998
		AU 2033596 A	07-12-1996
		CA 2150442 A1	01-12-1995
		CN 1117383 A	28-02-1996
		CZ 9501385 A3	17-04-1996
		DE 59508024 D1	27-04-2000
		DK 685232 T3	21-08-2000
		EP 0685232 A2	06-12-1995
		ES 2146265 T3	01-08-2000
		FI 952629 A	01-12-1995
		BR 3033704 T3	31-10-2000
		HU 74421 A2	30-12-1995
		JP 7330607 A	19-12-1995
		NO 952138 A	01-12-1995
		NZ 272216 A	28-05-1996
		PL 308838 A1	11-12-1995
		PT 685232 T	31-08-2000
		SK 72795 A9	10-01-1996
		ZA 9504427 A	24-01-1996

**NUEVA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE CEFIXIMA CON MEJOR
BIODISPONIBILIDAD**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con una nueva
formulación farmacéutica que contiene cefixima

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La cefixima es un antibiótico semisintético del
grupo de las cefalosporinas que se administra por vía oral.
Se describió por primera vez en la Patente de los Estados
Unidos Num 4,409,214 de Fujisawa Corporation, Japón. Está
indicado en el tratamiento de infecciones causadas por
varios organismos gram positivos y gram negativos,
15 principalmente infecciones sin complicaciones de las vías
urinarias ocasionadas por *E. coli* y *P. mirabilis*, otitis
media causada por *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *S.*
pyogenes, bronquitis aguda y exacerbaciones de bronquitis
crónica causada por *S. pneumonia* y *H. influenza*. También
20 está indicado en la gonorrea sin complicaciones causada por
N. gonorrhoea. Es uno de los medicamentos más recetados para
uso pediátrico.

 En la actualidad la cefixima se encuentra
disponible en varias formulaciones diferentes, por ejemplo,
25 suspensión oral y tabletas. Existen diferentes

4

formulaciones y diferentes dosis de cefixima para pacientes adultos y pediátricos, por ejemplo, tabletas que contienen 200 mg y 400 mg de trihidrato de cefixima y suspensión oral que contiene 100 mg/ 5 ml de trihidrato de cefixima

5 Desde el punto de vista de biodisponibilidad, la forma preferida de administración de los medicamentos poco solubles como los antibióticos derivados de beta lactamas es una suspensión acuosa. Sin embargo, existen limitaciones que se asocian con esta forma de administración. Por ejemplo, como se menciona en la información del producto
10 incluida en el medicamento denominado "Suprax", la cefixima por vía oral se absorbe de 40% a 50% administrada con o sin alimentos. Por otra parte, la suspensión oral produce concentraciones máximas promedio aproximadas de 25% a 50%,
15 que son más altas que las de las tabletas convencionales. El área bajo la curva de tiempo contra concentración en el caso de la suspensión oral es mayor por aproximadamente 10% a 25% que la de la tableta convencional, después de administrar dosis de 100 a 400 mg, según se determinó en
20 voluntarios adultos normales. A la misma dosis, las tabletas de cefixima no son bioequivalentes con respecto a la suspensión. Aunque las suspensiones son la forma común de administración de la cefixima en especial para la población pediátrica, tienen algunas desventajas como lo
25 son su limitada vida de anaquel y la falta de exactitud en

la medición de la dosis. También es una desventaja el sabor amargo que tienen muchos de estos medicamentos. Lo voluminoso del recipiente con frecuencia impide que sea fácil su transporte y almacenamiento.

5 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una formulación de cefixima que no presente las desventajas de las formulaciones en suspensión antes mencionadas.

10 Las formas de presentación sólidas que se tragan como con las tabletas y cápsulas, garantizan la dosis exacta, no tienen problemas por el sabor y se pueden portar con facilidad; pero como no se desintegran en el tubo digestivo el medicamento tiene que disolverse para que se pueda absorber, la absorción tiende a ser más lenta que en 15 el caso de la suspensión y es posible que sea incompleta y cause problemas de bioequivalencia como ya se señaló antes. Por otra parte, algunos pacientes tienen dificultad para tragar las tabletas y las cápsulas y en la práctica es un límite el tamaño y por lo tanto la dosis que pueda 20 tragarse. Esto es cierto sobre todo en pacientes geriátricos y niños.

Por lo tanto, nuestro reto fue formular formas de presentación de cefixima que tuvieran una biodisponibilidad similar a la de la suspensión de cefixima, pero sin las 25 desventajas inherentes a la suspensión.

/

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Ha sido sorprendente encontrar que las formulaciones farmacéuticas que contienen partículas de trihidrato de cefixima con un tamaño de partícula medio de 20 μ a 120 μ muestran mayor biodisponibilidad y son bioequivalentes a las formulaciones en suspensión que contienen trihidrato de cefixima. En consecuencia, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene partículas de trihidrato de cefixima con un tamaño de partícula medio de 20 μ a 120 μ determinado por dispersión luminosa. Además, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, esta formulación es bioequivalente a una formulación oral en suspensión de trihidrato de cefixima de las que actualmente se encuentran en el mercado. La invención también proporciona una formulación de cefixima en tableta masticable constituida por una base masticable, edulcorante y saborizantes, en esta tableta el tamaño de partícula medio de las partículas de cefixima es de 20 μ a 120 μ .

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una tableta masticable que contiene partículas de trihidrato de cefixima que tienen un tamaño de partícula medio de 20 μ a 120 μ .

25

El término cefixima solo, tambien se refiere a la
 sal trihidrato y para los fines de la presente invencion
 los términos se pueden usar indistintamente

La tableta se proporciona en varias
 5 concentraciones de cefixima, es decir, 100, 150, 200 y 300
 mg de cefixima como trihidrato de cefixima

Se prefiere que las partículas de cefixima tengan
 un tamaño de partícula medio entre 20 μ y 120 μ . En el
 sentido que se utiliza en la presente, el término "tamaño
 10 de partícula medio entre 20 μ y 120 μ " se refiere a
 partículas de cefixima que tienen un valor d_{50} entre 20 μ y
 120 μ . Se deberá observar que la notación d_x significa que
 x% de partículas tienen un diámetro menor que el diámetro
 especificado D. Así que, por ejemplo, un valor d_{50} de 20 μ
 15 para una muestra particular de cefixima significa que 50%
 de las partículas de cefixima en esta muestra tienen un
 diámetro menor de 20 μ .

El término "partícula" se refiere a la
 partículas individuales ya sea que estén aisladas o
 20 aglomeradas. Así que una composición que contiene cefixima
 puede contener aglomerados que sobrepasen el límite de
 tamaño aproximado de 120 μ que aquí se especifica. Sin
 embargo, si el tamaño de partícula medio de la sustancia
 activa primaria, es decir, el trihidrato de cefixima que
 25 constituye el aglomerado es individualmente de 20 a 120 μ ,

f

entonces se considera que el aglomerado en sí satisface los requerimientos de tamaño de partícula definidos en la presente y la composición queda dentro del alcance de la invención

5 El tamaño de partícula límite de la cefixima se puede obtener mediante cualquiera de las técnicas de reducción de partículas conocidas para los expertos en la técnica, por ejemplo, micronización, molienda y lo similar

En la forma de dosificación deseada, el trihidrato de cefixima constituye aproximadamente de 10% a 50% en peso de la tableta

De conformidad con la presente invención, la base masticable de la tableta se puede seleccionar a partir de las bases masticables que son comunes en la técnica. Por ejemplo, se selecciona una o más a partir del grupo formado por xilitol, manitol y sorbitol. Ésta constituye aproximadamente de 25% a 75% en peso de la tableta

Además del excipiente que constituye la base masticable, la tableta masticable según la presente invención puede contener en forma opcional otros excipientes, por ejemplo, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, a edulcorantes, colorantes y saborizantes

Los aglutinantes constituyen aproximadamente 1% a 5% en peso de la tableta. Los aglutinantes representativos incluyen hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

f

polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado y lo similar

Los desintegrantes constituyen aproximadamente de 14 a 17 % en peso de la tableta. Los desintegrantes representativos incluyen crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidones como el almidón de maíz y el almidón seco, la croscarmelosa de sodio y productos de celulosa como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, ya sea solos o en mezcla.

Los lubricantes constituyen aproximadamente de 0.25% a 6% en peso de la tableta. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal y lo similar.

Los edulcorantes se seleccionan entre los naturales como los azúcares y los artificiales como la sacarina sódica o el aspartame.

Los agentes saborizantes incluyen sabores frutales que pueden ser naturales o sintéticos.

Las tabletas de la presente invención se pueden preparar mediante las técnicas convencionales, por ejemplo, granulación en húmedo, compactación y compresión directa. En un proceso, los gránulos se preparan por compactación con rodillos y molienda posterior a partir de una mezcla primaria que contiene cefixima micronizada, manitol y aproximadamente un tercio de la cantidad de estearato de

magnesio Los gránulos se mezclan con los ingredientes que faltan y el resto de estearato de magnesio para formar una mezcla secundaria la cual se somete a compresión y se forman las tabletas

- 5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos

Ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)	Por ciento p/p
Tribhidrato de cefixima equivalente a cefixima (micronizada)	360 86	30 07
Manitol DC	602 44	50 20
L-hidroxipropilcelulosa	36 00	3 00
Dióxido de silicio coloidal	6 00	0 50
Croscavifera	120 00	10 0
Aspartame	18 00	1 50
Laca color rojo Allura	1 50	0 12
Sabor Tutti Frutti	30 00	2 50
Sabor Fantasy Portuseal	6 00	0 50
Estearato de magnesio	19 20	1 60
Peso neto de la tableta	1200 00	

- 10 **Proceso de manufactura resumido** La cefixima (micronizada, d_{50} entre 20 μ y 120 μ) se tamizó a través de un tamiz con el tamaño de abertura apropiado Los excipientes también se sometieron al proceso de tamizado La cefixima y el manitol junto con una cantidad parcial del estearato de magnesio,
- 15 se mezclaron y compactaron y se obtuvieron hojuelas Estas hojuelas se tamizaron y rolaron y se formaron gránulos Los gránulos se mezclaron con los otros excipientes, se lubricaron y se comprimieron y así se obtuvieron las

tabletas

Ejemplo 2

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)	Por ciento p/p
Trihidrato de cefixima equivalente a cefixima (micronizada)	241.40	30.16
Manitol DC	460.90	50.11
L-hidroxi,propilcelulosa	24.00	3.00
Dióxido de silicio coloidal	4.00	0.50
Crospovidona	80.00	10.0
Aspartame	12.00	1.50
Laca color rojo Allura	1.00	0.125
Sabor Tutti Frutti	20.00	2.50
Sabor Fantasy Peraseal	4.00	0.50
Estearato de magnesio	12.80	1.60
Peso neto de la tableta	800.00	

- 5 **Proceso de manufactura resumido** Se usó el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1

Ejemplo 3

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)	Por ciento p/p
Trihidrato de cefixima equivalente a cefixima (micronizada)	120.65	30.16
Manitol DC	200.45	50.11
L-hidroxi/propilcelulosa	12.00	3.00
Dióxido de silicio coloidal	2.00	0.50
Crospovidona	40.00	10.0
Aspartame	6.00	1.50
Laca color rojo Allura	0.50	0.125
Sabor Tutti Frutti	10.00	2.50
Sabor Fantasy Peraseal	2.00	0.50
Estearato de magnesio	6.40	1.60
Peso neto de la tableta	400.00	

16

Proceso de manufactura resumido Se usó el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1

Ejemplo 4

5

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)	Por ciento p/p
Trihidrato de cefixima equivalente a cefixima (micronizado)	114.32	45.73
Manitol DC	160.43	49.33
L-hidroxipropilcelulosa	7.50	3.00
Dióxido de silicio coloidal	1.25	0.50
Crospovidona	7.50	3.00
Sacarosa sódica	3.00	1.20
Laca color amarillo Sunset	1.00	0.40
Sabor fresa	7.50	3.00
Sabor Fantasy Permasel	3.00	1.20
Estearato de magnesio	2.50	1.00
Peso neto de la tableta	250.00	

Proceso de manufactura resumido Se usó el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1

Ejemplo 5

10

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)	Por ciento p/p
Trihidrato de cefixima equivalente a cefixima (micronizado)	114.32	35.20
Manitol DC	179.77	55.31
L-hidroxipropilcelulosa	9.75	3.00
Dióxido de silicio coloidal	1.63	0.50
Aspartame	4.90	1.50
Sabor fresa	9.75	3.00
Estearato de magnesio	4.88	1.50
Peso neto de la tableta	325.00	

1/

Proceso de manufactura resumido Se usó el mismo proceso descrito en el Ejemplo 1

5 Estudio de bioequivalencia

Se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia utilizando tabletas de cefixima con un tamaño de partícula medio mayor de 120μ y tabletas de cefixima con un tamaño de partícula medio entre 20μ y 120μ preparadas como en el

10 Ejemplo 1 y se compararon contra la suspensión oral comercial denominada "Suprax", el estudio se hizo con seis voluntarios sanos. El estudio se evaluó en términos del ABC y la C_{max} obtenidas con el producto de prueba y con el producto de referencia. El ABC es una gráfica de las

15 concentraciones séricas de cefixima en el eje de las ordenadas (eje Y) contra el tiempo en el eje de las abscisas (eje X). En general, los valores del ABC representan los valores obtenidos a partir de todos los sujetos de la población y por lo tanto son valores medios

20 obtenidos al promediar los de toda la población. La C_{max} , valor máximo observado en una gráfica de concentración sérica de cefixima (eje Y) contra tiempo (eje X), es también un valor promedio.

Los datos de bioequivalencia para las tabletas

25 masticables que contienen cefixima con un tamaño de

ya

particula medio mayor de 120µ comparados con la formulación comercial en suspensión denominada 'Suprax", se muestran más adelante en el Cuadro 1

5 Los datos de bioequivalencia para las tabletas masticables que contienen cefixima con una tamaño de particula medio entre 20µ y 120µ comparados con la formulación comercial en suspensión denominada "Suprax", se muestran más adelante en el Cuadro 2

10 Cuadro 1 Datos del estudio de bioequivalencia realizado en ayunas con las tabletas masticables de cefixima (d₅₀ mayor de 120µ) comparados con la formulación comercial en suspensión "Suprax"

Producto de prueba de Cefixima en tabletas masticables (300mg) (Ejemplo 31)
Producto de referencia de Cefixima para suspensión oral, 100mg/5ml (Suprax) (15 mL)

15

Parámetro	Cmax (mcg/mL)	AUC (0-t) (mcg h/mL)
Producto de prueba (T)	3 063	25 244
Producto de referencia (R)	3 84	37 122
T/R	79 76	68 00

20 Cuadro 2 Datos del estudio de bioequivalencia realizado en ayunas con las tabletas masticables de cefixima (d₅₀ entre 20µ y 120µ) comparados con la formulación comercial en suspensión "Suprax"

18

Producto de prueba Cefixima en tabletas masticables (300mg)
 (Ejemplo 3)
 Producto de Cefixima para suspensión oral, 100mg/5mL
 referencia (Suprax) (15 mL)

Parámetro	C _{max} (mcg/mL)	AUC (0-t) (mcg h/mL)
Producto de prueba (T)	3 729	29 673
Producto referencia (R)	3 715	28 837
T/R	100.7	101.6

Como se puede observar en el Cuadro 1, cuando el
 5 tamaño de partícula de cefixima fue mayor de 120µ, la
 relación T/R del ABC para la tableta masticable fue sólo de
 69% respecto a la suspensión, lo que indica que es
 aproximadamente 30% menos biodisponible que la formulación
 en suspensión. Por el contrario, de manera sorprendente,
 10 una formulación similar que contiene cefixima con un tamaño
 de partícula medio entre 20µ y 120µ dio una relación T/R
 para el ABC de aproximadamente 100%, lo que indica que la
 tableta masticable en este caso tuvo una biodisponibilidad
 igual a la de la formulación en suspensión. Se observó una
 15 tendencia similar al evaluar la C_{max} obtenida en los dos
 casos.

Las modalidades de la inversión en las cuales se
 reclama una propiedad o privilegio exclusivos, se definen a
 continuación

1/

REIVINDICACIONES:

1 Una composición farmacéutica que contiene cefixima, la cefixima tiene un tamaño de partícula medio entre 20 μ y 120 μ , en donde la composición muestra
5 bioequivalencia con una suspensión de trihidrato de cefixima

2 La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la composición es una tableta masticable que comprende una base masticable para tableta y
10 de manera opcional uno más excipientes farmacéuticamente aceptables

3 La tableta masticable según la reivindicación 2, que contiene aproximadamente entre 50 y 300 mg de cefixima como trihidrato

15 4 La tableta masticable según la reivindicación 2, en la que el trihidrato de cefixima constituye aproximadamente 10% a 50% en peso de la tableta

5 La tableta masticable según la reivindicación 2, en la que el trihidrato de cefixima
20 constituye aproximadamente 20% a 40% en peso de la tableta

6 La tableta masticable según la reivindicación 2, en la que la o las bases masticables para tableta se seleccionan del grupo formado por manitol, xilitol, sorbitol y lo similar

25 7 La tableta masticable según la

15

reivindicación 6, en la que la base masticable para tableta es manitol

8 La tableta masticable según la reivindicación 7, en la que el manitol constituye
5 aproximadamente 30% a 70% en peso de la tableta

9 La tableta masticable según la reivindicación 8, en la que el manitol constituye aproximadamente 40% a 60% en peso de la tableta

10 La tableta masticable según la reivindicación 2, la cual también contiene otros excipientes, seleccionados entre aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes y
10 saborizantes.

11 La tableta masticable según la reivindicación 10, que contiene uno o más aglutinantes seleccionados a partir del grupo formado por hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado y lo similar
15

12 La tableta masticable según la reivindicación 11, en la que el aglutinante constituye 1% a 5% en peso de la tableta
20

13 La tableta masticable según la reivindicación 12, en la que el aglutinante es hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

25 14 La tableta masticable según la

16

reivindicación 10, que contiene uno o más desintegrantes seleccionados a partir del grupo formado por crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidones como almidón de maíz y almidón seco, croscarmelosa sódica y productos de
 5 celulosa como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y lo similar

15 La tableta masticable según la reivindicación 14, en la que el desintegrante constituye 1% a 17% en peso de la tableta

10 16 La tableta masticable según la reivindicación 15, en la que el desintegrante es una combinación de crospovidona e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución

15 17 La tableta masticable según la reivindicación 10, que contiene uno o más lubricantes seleccionados a partir del grupo formado por dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio

20 18 La tableta masticable según la reivindicación 17, en la que el lubricante constituye 0.25% a 6% en peso de la tableta

19 La tableta masticable según la reivindicación 19, en la que el lubricante es una combinación de estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal

25 20 La tableta masticable según la

reivindicación 10, en la que está presente el agente
edulcorante, este agente edulcorante es natural o
artificial)

21 La tableta masticable según la
5 reivindicación 20, en la que el edulcorante natural es un
azúcar

22 La tableta masticable según la
reivindicación 21, en la que el azúcar es sacarosa

23 La tableta masticable según la
10 reivindicación 20, en la que el edulcorante artificial es
aspartame

24 Un proceso para la preparación de una forma
de dosificación oral que contiene partículas de cefixima,
el proceso consta de las siguientes etapas opcionalmente
15 micronizar la cefixima para que el tamaño de partícula
medio de las partículas de cefixima sea de 20 μ a 120 μ ,
mezclar otros excipientes, compactar con rodillos, moler
para formar gránulos, mezclar para formar una mezcla
secundaria y comprimir la mezcla secundaria para formar las
20 tabletas

25 El método para lograr la bioequivalencia
entre una forma de dosificación oral sólida y una
suspensión, el método comprende la reducción del tamaño de
partícula de la cefixima para que el tamaño de partícula
25 medio de las partículas sea de 20 μ a 120 μ

15

26 Una composición farmacéutica que contiene cefixima, la cefixima tiene un tamaño de partícula medio entre 20 μ y 120 μ en donde la composición muestra valores de ABC y C_{max} in vivo, que son prácticamente equivalentes a los de la suspensión de cefixima

27 Una tableta masticable que contiene cefixima, la cefixima tiene un tamaño de partícula medio entre 20 μ y 120 μ en donde la tableta masticable muestra valores de ABC y C_{max} in vivo, que son prácticamente equivalentes a los de una suspensión de cefixima, como opción la tableta masticable contiene una base masticable para tableta y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

RESUMEN

Una tableta masticable que contiene cefixima con un tamaño de partícula medio entre 20 μ y 120 μ , en donde la composición muestra bioequivalencia con una suspensión de trihidrato de cefixima. El proceso de preparación de la tableta masticable consta de las siguientes etapas:

5 opcionalmente micronizar la cefixima para que el tamaño de partícula medio de las partículas de cefixima sea de 20 μ a 120 μ , mezclar con otros excipientes, compactar con rodillos, rolar para formar gránulos, mezclar para formar una mezcla secundaria y comprimir la mezcla secundaria para formar las tabletas.

10

Relm folios 45, 46 y 47
"Teyates"
"Extracho"

46 48



MAESTRO EN INGENIERIA DE SISTEMAS A LA MEDIDA
R&D 05-122967-00000-0000
Fec: 2008-12-08 15:07:18 Dep 2020 NUECREACIONES
TIL 11 PATENTEN
EVE 378 PASSECCIONALI
As 411 PRESENTACION Folio: 47

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO (X)	RADICADOR ()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA () INCOMPLETA (X)

DISEÑO INDUSTRIAL ()

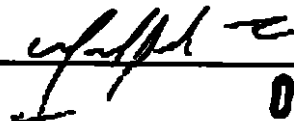
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable 
Fecha 06 DIC 2008