

PETITORIO

AS: 107.898



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079827- -00000-0000

Fecha: 2008-07-31 16:48:00 Dep: 2020 NULCRACIONI
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASLNACIONAL I
Act: 411 PRLSLNACION Folios: 69

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: FERRER INTERNACIONAL, S.A. Dirección: Gran Via Carles III, 94, E-08028 Barcelona, España. Nacionalidad o Domicilio: España. Lugar de Constitución: España. Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CARLOS H. PALACIO EASTMAN Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.311.882</u> TP <u>62154</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Ricardo MIRALLES, Jesús TORRES, Josep M. SUÑÉ NEGRE. Dirección: C. Tetuán, 35 B, E-08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España; Pte. Foraster, 4 Bis, E-08022, Barcelona, España; Cl. Sena, 12, bxs., E-08028, Barcelona, España (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: España (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2006/070129</u>		Fecha <u>21-12-2006</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2007/077158 A1</u>		Fecha <u>12-07-2007</u>	
6 Título (54): <u>COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K9/50; 31/4439; 31/43; 31/7048; A61P1/04; A61P31/04</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	03-01-2006	06100029.5
9 Comprobante de pago No. <u>08 – 44.581</u> Fecha <u>31-07-2008</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

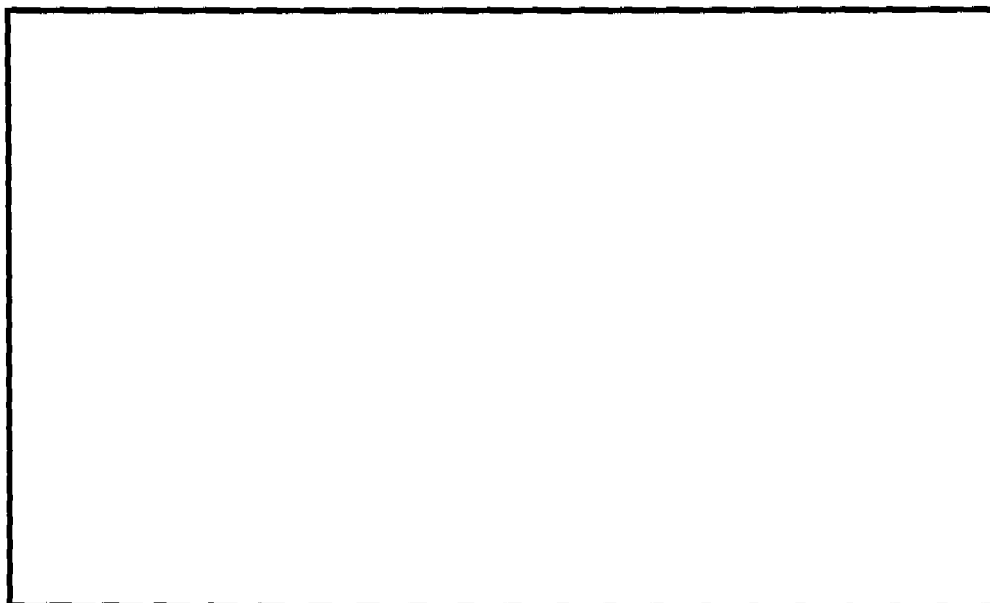
01/849546

10

ANEXOS

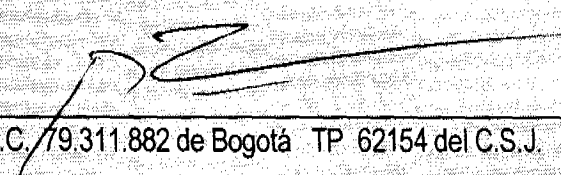
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 501.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS H. PALACIO EASTMAN

FIRMA: 
C.C. 79.311.882 de Bogotá TP 62154 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/EP2006/070129 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES FENKER INTERNACIONAL S.A.

DOMICILIO BARCELONA, ESPAÑA

APODERADO CARLOS H. PALACIO EASTMAN

TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) RICHARDO MIRALLES, JESUS TORRES, JOSEPH M. SUME NEGRE.

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 July 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/077158 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/070129

(22) International Filing Date:

21 December 2006 (21.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06100029.5 3 January 2006 (03.01.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **FERRER INTERNACIONAL, S.A.** [ES/ES]; Gran Via Carles III, 94, E-08028 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MIRALLES, Ricardo** [ES/ES]; C. Tetuán, 35 B, E-08190 Sant Cugat del Vallès (Barcelona) (ES). **TORRES, Jesús** [ES/ES]; Ptge. Foraster, 4 Bis, E-08022 Barcelona (ES). **SUNÉ NEGRE, Josep M.** [ES/ES]; Cl. Sena, 12, bxs., E-08028 Barcelona (ES).

(74) Agent: **BARLOCCI, Anna**; ZBM Patents, S.L., Balmes, 114 4°, E-08008 Barcelona (ES).

(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, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

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.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI*

(57) Abstract: A pellet composition for oral administration comprising simultaneously a proton pump inhibitor, a clarithromycin compound and an amoxicillin compound. Said compositions are suitable to be filled in sachets and are useful in the treatment of disorders associated with *Helicobacter* bacteria.

WO 2007/077158 A1

Pharmaceutical compositions for the eradication of *Helicobacter pylori*

Technical field

- 5 The present invention relates to the field of pharmaceutical technology and describes a novel administration form comprising simultaneously a proton pump inhibitor (H⁺/K⁺ ATPase inhibitor), a clarithromycin compound and an amoxicillin compound suitable for the treatment of gastrointestinal infections caused or mediated by *Helicobacter pylori*. More specifically the
- 10 administration form comprises pellets filled into sachets for oral administration.

Background of the invention

- 15 The majority of peptic ulcers are caused by the *Helicobacter pylori* bacterium. A combination of antibiotics and other drugs is the most effective treatment for *Helicobacter pylori*-mediated peptic ulcers.

20 *Helicobacter pylori* weakens the protective mucous coating of the stomach and duodenum, which allows acid to get through to the sensitive lining beneath. Both the acid and the bacteria irritate the lining and cause an ulcer.

- 25 *Helicobacter pylori* is able to survive in stomach acid because it secretes enzymes that neutralize the acid. This mechanism allows *Helicobacter pylori* to make its way to the "safe" area—the protective mucous lining. Once there, the bacterium's spiral shape helps it burrow through the lining.

- 30 *Helicobacter pylori*-mediated peptic ulcers are treated with drugs that kill the bacteria, reduce stomach acid, and protect the stomach lining. Antibiotics are used to kill the bacteria. Three types of acid-suppressing drugs might be used: Antacids, H₂ blockers and proton pump inhibitors ((H⁺/K⁺ ATPase inhibitors). Antacids neutralize directly the gastric acid and H₂ blockers work by blocking histamine, which stimulates acid secretion. They help reduce ulcer pain after a few weeks. Proton pump inhibitors
- 35 suppress acid production by halting the mechanism that pumps the acid into the stomach. H₂ blockers and proton pump inhibitors have been prescribed on their own for years as treatments for ulcers. But used alone, these drugs

do not eradicate *Helicobacter pylori* and therefore do not cure *Helicobacter pylori*-related ulcers. Bismuth subsalicylate is used to protect the stomach lining from acid. It also kills *Helicobacter pylori*.

5 Treatment usually involves a combination of antibiotics, acid suppressors, and stomach protectors. Antibiotic regimens recommended for patients may differ across regions of the world because different areas have begun to show resistance to particular antibiotics. The use of only one medication to treat *Helicobacter pylori* is not recommended. At the moment, the most
10 proven effective treatment is a 2-week course of treatment called triple therapy. It involves taking two antibiotics to kill the bacteria and either an acid suppressor or stomach-lining shield. Two-week triple therapy reduces ulcer symptoms, kills the bacteria, and prevents ulcer recurrence in more than 90 percent of patients.

15 WO9624375 claims an oral pharmaceutical dosage in a tablet form comprising an acid susceptible proton pump inhibitor together with at least one antibacterial compound in a fixed formulation. The fixed formulation is intended for oral use and in the form of a capsule or a multiple unit dosage
20 form. The multiple unit dosage form is most preferred. The formulation is especially useful in the treatment of disorders associated with *Helicobacter* infections. This therapy is forced to use sufficiently small pellets to guarantee a uniform distribution of active ingredients inside the tablets. The bad taste of clarithromycin constitutes an important disadvantage in the
25 use of the composition in granulated form.

WO9702020 and WO9702021 claim oral pharmaceutical compositions for treating a disorder caused by *Helicobacter* comprising a reversible proton pump inhibitor in combination with at least one antimicrobially-active
30 ingredient, wherein at least part of the proton pump inhibitor is in slow-release form. The composition is in pellet or tablet form. This therapy is formulated in such a way that when the proton pump inhibitor is administered in a sustained release form, then an enhanced antibiotic activity over *Helicobacter* occurs. No unconventional pharmaceutical
35 technology is disclosed in these documents.

7
7

WO03082241 claims a pharmaceutical composition comprising micronized clarithromycin, wherein the pharmaceutical composition exhibits improved dissolution characteristics relative to a pharmaceutical composition that includes unmiconized clarithromycin. The clarithromycin has a particle size
5 less than 35 microns. A process for preparing an extended release tablet includes micronizing the clarithromycin; blending the micronized clarithromycin with one or more rate controlling polymers and pharmaceutically acceptable excipients; granulating the blend; and compressing to form a tablet.

10

WO03082248 claims a pharmaceutical composition including erythromycin A or a derivative thereof and alginic acid. The alginic acid provides taste masking of the erythromycin A or derivative. The erythromycin A derivative may be clarithromycin and the alginic acid may be one or both of alginic
15 acid and its salt. The salt may be one or more of sodium alginate and calcium alginate. The pharmaceutical composition may further include one or more of a binder, a disintegrant, a flavoring agent, and a coating. The pharmaceutical composition also may include one or more active ingredients, including proton pump inhibitors and antibiotics.

20

WO2005082331 claims an extended release tablet for oral administration comprising clarithromycin and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the pharmaceutically acceptable carrier comprises a mixture of lactose and microcrystalline cellulose in a ratio ranging from 3:1 to
25 1:3. The pharmaceutical composition also may include one or more active ingredients, including proton pump inhibitors and antibiotics.

US6576625 claims liposomes, pharmacosomes, niosomes and biosomes suitable for targeted vesicular constructs for treatment of *Helicobacter*
30 *pylori* infections and/or for cytoprotection. The composition contains lecithins, phospholipids, sterols, and one or more drugs. The drugs are selected from the group consisting of antibiotics, antiprotozoals, H₂ receptor antagonists, protectants, astringents, and antacids.

EP1452533 claims a compound which is a crystalline form Z of sodium rabeprazole as well a pharmaceutical composition comprising a
35 prophylactically or therapeutically effective amount of said compound and

one or more antimicrobial compounds. The composition is useful for preventing or treating a disease that is associated with excess gastric acid secretion, namely ulcer, gastro esophageal reflux disease, psoriasis or Zollinger-Ellison Syndrome.

5

US2003180352 discloses solid pharmaceutical compositions for improved delivery of a wide variety of active ingredients contained therein or separately administered. The invention discloses, among other compositions, pellets comprising a core with a proton pump inhibitor, a protective layer
10 and a polymethacrylate enteric layer. These pellets may contain antimicrobial agents that are active against *Helicobacter pylori*

In spite of the reported inventions, unfortunately, patients still find current triple therapy complicated because it involves taking as many as 20 pills a
15 day, thus resulting in an increased risk of erroneous dosage. Also, the antibiotics used in triple therapy may cause mild side effects such as nausea, vomiting, diarrhea, dark stools, metallic taste in the mouth, dizziness, headache, and yeast infections in women. In this way, there is a need to get safer medicaments with increased patient compliance.

20

WO2005058282 relates to a double pellet formulation effective for the treatment of various peptic ulcers, including a peptic ulcer caused by *Helicobacter pylori*. More particularly, the invention discloses a pellet composition comprising (a) a core comprising omeprazole, (b) a protective
25 layer, (c) a polymethacrylate enteric layer, (d) a coating layer comprising clarithromycin and (e) a final external layer. Upon administration of the formulation, the drugs can be released in different sites of the living body in a more stable form. Although a double pellet formulation containing a proton pump inhibitor and the antibiotic clarithromycin in separated layers
30 is known, there continue being a need for new formulations that assure the stability of the antibiotics and the stability of the formulation in general in the formulation.

Summary of the invention

35

Inventors have found that the stability of the double pellet formulation is surprisingly increased if the coating layer containing the antibiotic is a pH

stabilized coating layer. This finding allows to include more than one antibiotic in the coating layer, in particular an amoxicillin compound and a clarithromycin compound. The effect of including both an amoxicillin compound, preferably amoxicillin trihydrate, and said clarithromycin compound in the antibiotic-containing layer results in a more effective treatment of *Helicobacter pylori*-mediated infections than pellet compositions containing only omeprazole and clarithromycin compounds as active ingredients. Alternatively the two antibiotics can be included in separated pH stabilized coating layers containing each one said amoxicillin and clarithromycin compounds.

Thus, the present invention is directed to pharmaceutical compositions comprising simultaneously a proton pump inhibitor (H⁺/K⁺ ATPase inhibitor), a clarithromycin compound and an amoxicillin compound in a novel pellet composition that substantially comprises a core containing the proton pump inhibitor covered by a cellulose derivative protective layer to avoid contact of omeprazole with the externally adjacent enteric layer that guarantees the stability of the active agent in gastric juice, optionally a sealing layer and an pH stabilized external layer containing the clarithromycin compound and the amoxicillin compound, or alternatively two external pH stabilized layers containing each antibiotic compound independently preferably with the clarithromycin first. Resulting compositions show a surprising stability in spite of the recognized pharmaceutical incompatibility derived from the combination of active agents. Accordingly, the present invention provides pellet compositions filled into sachets for oral administration, containing the recommended doses of such components for the eradication of *Helicobacter pylori* bacterium. Subsequently, the present invention provides an improved method for the treatment of gastrointestinal infections caused or mediated by *Helicobacter pylori*. Thus, contrary to complexity of available combination therapies that tend to make the compliance rate low, the compositions of the present invention increase the patient compliance with the treatment regimen, decrease treatment failures and cut down related costs, besides reducing the possibility of confusion among tablets, capsules and different strengths.

35

Detailed description of the invention

10

The present invention relates to novel pellet compositions for oral administration to be filled in sachets comprising:

- 5 a) from 5 to 40 mg of a proton pump inhibitor (H^+/K^+ ATPase inhibitor) per sachet;
- b) from 50 to 1000 mg of a clarithromycin compound per sachet; and
- 10 c) from 100 to 2000 mg of an amoxicillin compound per sachet, characterized in that a pellet comprises:
- 15 (i) a core comprising the proton pump inhibitor, made either through coating with a proton pump inhibitor of an inert core, or elaborating a spheronized mixed core containing the proton pump inhibitor;
- (ii) a protective layer;
- 20 (iii) a polymethacrylate enteric layer;
- (iv) an optional protective sealing layer;
- 25 (v) a) a pH stabilized coating layer comprising a blend of the clarithromycin and the amoxicillin compounds; or
- b) two pH stabilized coating layers comprising each the clarithromycin and the amoxicillin compounds independently, separated by another sealing layer if necessary; and
- 30 (vi) a final external layer to protect and improve the taste of the formulation.

35 Preferably, the amount of proton pump inhibitor is 10 to 40 mg per sachet, more preferably 20 mg per sachet; the amount of the clarithromycin compound is 250 to 750 mg per sachet, more preferably 500 mg per sachet;

and the amount of the amoxicillin compound is 250 to 2000 mg per sachet, more preferably 1000 mg per sachet.

Proton pump inhibitor (H⁺/K⁺ ATPase inhibitor) refers to the group consisting of an omeprazole compound, a lansoprazole compound, an esomeprazole compound, a pantoprazole compound, a rabeprazole compound or a tenatoprazole compound. In practice, an omeprazole compound is preferred. The omeprazole compound is selected from the group consisting of omeprazole, omeprazole magnesium salt and omeprazole sodium salt, and more preferably is omeprazole.

Clarithromycin compound refers to the group consisting of clarithromycin and pharmaceutically acceptable salts thereof. In the present invention clarithromycin is preferred.

Amoxicillin compound refers to the group consisting of amoxicillin, amoxicillin sodium salt and amoxicillin trihydrate. In the present invention amoxicillin trihydrate is preferred.

According to the present invention, the proton pump inhibitor coats an inert core (i.e., a core containing one or more excipients, without active agent) or alternatively is embed in a matrix core. In the present compositions, the coating layers are pH stabilized with a mixture of phosphoric acid sodium salts, citric acid, glycine and arginine. Further the coating layers may comprise tensioactive agents, antifoam agents, softening agents, filmogenic agents and layer forming agents.

Tensioactive agents suitable for use with the present invention include, but are not limited to, polysorbates and polyethoxylated castor oils, and mixtures thereof.

Antifoam agents suitable for use with the present invention include, but are not limited to, dimethicone and simethicone, and mixtures thereof.

Softening agents suitable for use with the present invention include, but are not limited to, acetyl tributyl citrate, dibutyl phthalate and polyethylene glycol, and mixtures thereof.

Filmogenic agents suitable for use with the present invention include, but are not limited to, polyvinylpyrrolidone, hydroxyethylcellulose and hypromellose, and mixtures thereof.

5

In a preferred embodiment the pellet composition of the present invention includes an additional sealing layer to separate the antibiotics from the enteric layer that protects omeprazole contained in the pellet. This sealing layer is specially advantageous since it prevents moisture and confers a thorough protection of the pellet, assuring the stability of the antibiotics and the formulation in general.

According to the present invention the pellet further comprises a final external layer, wherein the forming agents are selected from the group consisting of polymethacrylates, cellulose acetate phthalate and hypromellose phthalate, and mixtures thereof. Also the final external layer comprises diluent agents selected from the group consisting of mannitol, sucrose and xylitol, and mixtures thereof, and flavors.

Another aspect of the present invention is to provide a composition for use in the treatment of disorders associated with *Helicobacter* in a human or non-human mammal.

Another aspect of the present invention is to provide a composition for use in the treatment of a gastric disorder associated with *Helicobacter* in a human or non-human mammal.

Another aspect of the present invention is to provide a use of a composition for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders associated with *Helicobacter* infections in a human or non-human mammal.

Another aspect of the present invention is to provide a use of a composition for the manufacture of a medicament for the treatment of a gastric disorder associated with *Helicobacter* infections in a human or non-human mammal.

35

13

As used herein, the term "mammal" shall refer to the Mammalia class or higher vertebrates. The term "mammal" includes, but is not limited to, a human.

5 Manufacturing process

Amoxicillin and clarithromycin compounds are added to omeprazole containing cores previously coated with an enteric layer of polymethacrylate (Eudragit 30 D-55) according to the following operations:

10

a) Preparing the sealing layer. The purpose of the sealing layer is to prevent moisture and to separate the antibiotics from the enteric layer that protects omeprazole contained in the pellet, resulting in a thorough protection of the pellet and assuring the stability of the antibiotics and the formulation in general.

15

The preparation should be made in excess to adjust possible wastages during the application. To prepare a small-scale batch, we start from 50 g of hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 606) and deionized water (q.s. 20 500 mL) the process comprises the following operations given as a preparation example:

25

1 - Dissolve the hydroxypropylmethylcellulose in 500 mL of deionized water contained in a glass or stainless steel vessel by stirring with a stirrer until complete dissolution.

2 - Place the omeprazole pellets (300 g) on a fluid bed (Wurster) and proceed to coating according to the following specifications:

30

Input air temperature	60-65°C
Output air temperature	45-50°C
Spray-gun pressure	2.5-3 bar
Application pump speed	1.2-1.5 rpm
Input air cursor position	30-35

35

As a result of this process, a proper coating of the pellets is obtained.

The weight increase is 2 %. Therefore, 100 g of processed pellets contain 2 g of hydroxypropylmethylcellulose. The obtained pellets are stored in a container with a hermetic seal and protected against moisture and light until next use.

b) Preparing the antibiotic layer

It can be prepared starting from the following components:

10	Micronized clarithromycin	135 g
	Micronized amoxicillin trihydrate	310 g
	Povidone 90 F	20 g
	Polysorbate 80	1 g
15	Silicone oil	1.60 g
	Buffer solution (pH 6)	1180 g

The process comprises the following operations:

- 20 1 - Preparing the buffer solution (pH 6): Dissolve 143 g of sodium hydrogen phosphate in 2000 mL of deionized water. Dissolve 42 g of citric acid in 2000 mL of deionized water.
- 25 2 - Dissolve the povidone in 1180 g of buffer solution in a glass vessel provided with an anchor stirrer. Add the polysorbate and the silicone oil stirring until full homogeneity.
- 30 3 - Disperse the micronized clarithromycin and the amoxicillin stirring until full homogeneity. The pH of the obtained dispersion is 6.91.
- 35 4 - Pass the dispersion through a 0.100 mm mesh and collect the dispersion in another appropriate vessel, followed by further stirring during over the process.
- 5 - Place the omeprazole pellets (306 g) on a fluid bed (Wurster) and proceed to coating according to the following specifications:

	Input air temperature	60-65°C
	Output air temperature	45-50°C
	Spray-gun pressure	2.5-3 bar
	Application pump speed	1.2-1.5 rpm
5	Input air cursor position	30-35

As a result, a correct coating of pellets is obtained.

In this example given as a reference, the weight increase is about 132 %.
10 Therefore in this case, 100 mg of processed pellets contain 35.93 mg of amoxicillin (trihydrate) and 15.65 mg of clarithromycin, although the amounts of antibiotics per pellets could be increased through successive separated steps. The obtained pellets are stored in a container with a hermetic seal and protected against moisture and light.

15 To verify the release of the antibiotics, a HPLC titration of the active ingredients and their degradation products as standard and a dissolution of the final formulation were performed using amoxicillin trihydrate as a tracer.

20 The results obtained are shown in Tables 1-2.

Table 1					
Amoxicillin and degradation product -					
Determinations	Amoxicillin %	Dp ₁	Dp ₂	Dp ₃	Dp ₄
1	30.28	0.11	0.14	0.14	0.12
2	30.44	0.11	0.14	0.15	0.14
3	32.81	0.11	0.15	0.18	0.17
Mean	31.18	0.11	0.14	0.16	0.14
SD	1.414	0.004	0.008	0.017	0.025
RSD	4.536	3.580	5.918	11.137	17.410

- 25 Dp₁ α-Hydroxy-D-phenylglycine
Dp₂ Peniloic acids
Dp₃ Peniciloics acids
Dp₄ Amoxicillin diketopiperazine

Amoxicillin and its degradation product results are expressed in mg of active ingredient and mg of degradation products per 100 mg of pellets.

Table 2

Dissolution test (% of dissolved amoxicillin)						
Time	Vessel 1	Vessel 2	Vessel 3	Vessel 4	Vessel 5	Vessel 6
15 min	98.17	98.91	96.20	105.10	101.98	100.71
30 min	98.93	97.71	96.34	96.86	96.89	98.24
45 min	98.04	95.50	95.38	95.86	97.71	98.35

Moreover, the influence of the manufacturing process in the degradation of amoxicillin was studied by titrating the degradation products in the raw material and later on in a sample of the finished product. The obtained results are shown in Table 3.

Table 3

Degradation products	% Dp raw material	% Dp finished product
Dp ₁	0.09	0.11
Dp ₂	0.18	0.14
Dp ₃	0.07	0.16
Dp ₄	0.06	0.14

As depicted in Table 3, the amount of the degradation product 1 increases 0.02 % in the finished product when compared to the raw material. The increase in degradation products 3 is 0.09 % and for the degradation product 4 is 0.08 %. The increase of degradation products 3 and 4 suggests that the manufacturing process has some influence on the degradation of the product. For degradation products 2, its percentage is lower in the finished product than in the raw material because they degrade to other minor products.

The reported percentages for the degradation products are within the accepted 2 % for manufacturing processes. In conclusion, the manufacturing process is safe and does not affect significantly the expected composition of the obtained pellets.

17

Example 1: Pellet composition comprising omeprazole 20 mg, an enteric layer of Eudragit 30 D-55 (polymethacrylate), a protective layer and a two antibiotic coating layer, to be filled in sachets for oral administration

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	(Active ingredient)	1354 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	(Protective layer)	26 mg
Sodium hydrogen phosphate	(pH adjusting agent)	198 mg
Citric acid	(pH adjusting agent)	33 mg
Povidone 90 F	(Filmogenic agent)	74 mg
Dimethicone	(Antifoam agent)	5.9 mg
Amoxicillin trihydrate	(Active ingredient)	1148 mg
Clarithromycin	(Active ingredient)	500 mg
Polysorbate 80	(Tensioactive agent)	3.6 mg

5

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process.

Example 2: Pellet composition comprising omeprazole 20 mg, an enteric layer of polymethacrylate, a sealing layer, a two antibiotic coating layer, and a sugar and flavor final coating layer.

10

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	(Active ingredient)	1354 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	(Protective layer)	26 mg
Sodium hydrogen phosphate	(pH adjusting agent)	198 mg
Citric acid	(pH adjusting agent)	33 mg
Povidone 90 F	(Filmogenic agent)	74 mg
Dimethicone	(Antifoam agent)	5.9 mg
Amoxicillin trihydrate	(Active ingredient)	1148 mg
Clarithromycin	(Active ingredient)	500 mg
Polysorbate 80	(Tensioactive agent)	3.6 mg
Mannitol	(Diluent agent)	605 mg
Strawberry flavor	(Flavoring agent)	5 mg

18

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The mannitol and flavor final coating layer is added with a pan coater.

- 5 **Example 3:** Pellet composition comprising some different pH adjusting agents

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1354 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Glycine	10 mg	
Arginine	5 mg	
Povidone 90 F	70 mg	
Polysorbate 80	5 mg	
Dimethicone	5 mg	Protective layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	

- 10 The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process.

Example 4: Pellet composition comprising some different pH adjusting agents and a mannitol filling layer

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1354 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Glycine	10 mg	
Arginine	5 mg	
Povidone 90 F	70 mg	
Polysorbate 80	5 mg	
Dimethicone	5 mg	Protective layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	

19
6

Mannitol	605 mg	Final coating layer
Strawberry flavor	5 mg	

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The mannitol and flavor final coating layer is added with a pan coater.

5

Example 5: Pellet composition comprising some different tensioactive agents in order to improve the antibiotics release

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1354 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Glycine	10 mg	
Arginine	5 mg	
Povidone 90 F	70 mg	
Polysorbate 80	5 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimethicone	5 mg	Protective layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	

10 The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process.

Example 6: Pellet composition comprising some different tensioactive agents and a mannitol final coating layer

15

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1354 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Sodium hydrogen phosphate	200 mg	
Citric acid	35 mg	

Glycine	20 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Povidone 90 F	70 mg	
Polysorbate 80	5 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimethicone	5 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Protective layer
Mannitol	605 mg	Final coating layer
Orange flavor	10 mg	

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The mannitol and flavor final coating layer is added with a pan coater.

5

Example 7: Pellet composition comprising some different softening agents and filmogenic agents

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1352 mg	Sealing layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	
Dibutyl phthalate	5 mg	
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Sodium hydrogen phosphate	200 mg	
Citric acid	35 mg	
Glycine	20 mg	
Polyethylene glycol 4000	10 mg	
Polysorbate 20	5 mg	
Dimethicone	5 mg	
Polyvinylpyrrolidone K-30	20 mg	Final coating layer
Dibutyl phthalate	2 mg	

10 The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process.

Example 8: Pellet composition comprising some different softening agents and filmogenic agents and a mannitol final coating layer

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1352 mg	Sealing layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	
Dibutyl phthalate	5 mg	
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Sodium hydrogen phosphate	200 mg	
Citric acid	35 mg	
Glycine	20 mg	
Polyethylene glycol 4000	70 mg	
Polysorbate 20	5 mg	
Dimethicone	5 mg	Sealing layer
Polyvinylpyrrolidone K-30	20 mg	
Dibutyl phthalate	2 mg	
Mannitol	605 mg	Final coating layer
Orange flavor	10 mg	

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The mannitol and flavor final coating layer is added with a pan coater.

Example 9: Pellet composition comprising a sucrose final coating layer

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1352 mg	Sealing layer
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	
Clarithromycin	500 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Arginine	10 mg	
Glycine	10 mg	
Polyethylene glycol 4000	10 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimethicone	5 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Dibutyl phthalate	2 mg	

Sucrose	500 mg	Final coating layer
Dibutyl phthalate	3 mg	

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The sucrose final coating layer is added with a pan coater.

5

Example 10: Pellet composition comprising a xylitol final coating layer

Sachet composition		
Omeprazole enteric pellets	1354 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Amoxicillin trihydrate	1148 mg	Stabilized antibiotics containing coating layer
Clarithromycin	500 mg	
Arginine	10 mg	
Glycine	10 mg	
Polyethylene glycol 4000	10 mg	
Polysorbate 80	15 mg	
Dimethicone	5 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg	Sealing layer
Xylitol	600 mg	Final coating layer
Polyvinylpyrrolidone K-90	5 mg	

10

The composition is manufactured according to the general method outlined in the Manufacturing process. The xylitol final coating layer is added with a pan coater.

CLAIMS

1.- A pellet composition for oral administration to be filled in sachets comprising:

- 5 a) from 5 to 40 mg of a proton pump inhibitor per sachet;
 b) from 50 to 1000 mg of a clarithromycin compound per sachet; and
 c) from 100 to 2000 mg of an amoxicillin compound per sachet,
 characterized in that a pellet comprises:
- 10 (i) a core comprising the proton pump inhibitor, made either
 through coating with a proton pump inhibitor of an inert
 core, or elaborating a spheronized mixed core containing
 the proton pump inhibitor;
- 15 (ii) a protective layer;
- (iii) a polymethacrylate enteric layer;
- (iv) an optional protective sealing layer;
- 20 (v) a) a pH stabilized coating layer comprising a blend of the
 clarithromycin and the amoxicillin compounds; or
 b) two pH stabilized coating layers comprising each the
 clarithromycin and the amoxicillin compounds
- 25 independently, separated by another sealing layer if
 necessary; and
- (vi) a final external layer to protect and improve the taste of
 the formulation.

30

2.- The composition according to claim 1 wherein:

- a) the amount of proton pump inhibitor is 10 to 40 mg per sachet;
- 35 b) the amount of the clarithromycin compound is 250 to 750 mg per
 sachet; and
- c) the amount of the amoxicillin compound is 250 to 2000 mg per
 sachet.

3.- The composition according to claim 2 wherein:

- 5 a) the amount of proton pump inhibitor is 20 mg per sachet;
 b) the amount of the clarithromycin compound is 500 mg per sachet; and
 c) the amount of the amoxicillin compound is 1000 mg per sachet.

10 4.- The composition according to claims 1-3 wherein the proton pump inhibitor is selected from the group consisting of an omeprazole compound, a lansoprazole compound, an esomeprazole compound, a pantoprazole compound, a rabeprazole compound and a tenatoprazole compound.

15 5.- The composition according to claim 4 wherein the proton pump inhibitor is an omeprazole compound.

6.- The composition according to claim 5 wherein the omeprazole compound is selected from the group consisting of omeprazole, omeprazole magnesium salt and omeprazole sodium salt.

20 7.- The composition according to claim 6 wherein the proton pump inhibitor compound is omeprazole.

25 8.- The composition according to claims 4-7 wherein the clarithromycin compound is clarithromycin.

9.- The composition according to claims 4-8 wherein the amoxicillin compound is selected from the group consisting of amoxicillin, amoxicillin sodium salt and amoxicillin trihydrate.

30 10. - The composition according to claim 9 wherein the amoxicillin compound is amoxicillin trihydrate.

35 11.- The composition according to claim 1 wherein the coating layers are pH stabilized with a mixture of phosphoric acid sodium salts, citric acid, glycine and arginine.

- 12.- The composition according to claim 1 wherein the coating layers further comprise tensioactive agents.
- 13.- The composition according to claim 1 wherein the coating layers further
5 comprise antifoam agents.
- 14.- The composition according to claim 1 wherein the coating layers further comprise softening agents and filmogenic agents.
- 10 15.- The composition according to claim 1 wherein the enteric layer further comprises enteric layer forming agents.
- 16.- The composition according to claim 12 wherein the tensioactive agents are selected from the group consisting of polysorbates and polyethoxylated
15 castor oils, and mixtures thereof.
- 17.- The composition according to claim 13 wherein the antifoam agents are selected from the group consisting of dimethicone and simethicone, and mixtures thereof.
- 20 18.- The composition according to claim 14 wherein the softening agents are selected from the group consisting of acetyl tributyl citrate, dibutyl phthalate and polyethylene glycol, and mixtures thereof, and the filmogenic agents are selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone,
25 hydroxyethylcellulose and hypromellose, and mixtures thereof.
- 19.- The composition according to claim 15 wherein the enteric layer forming agents are selected from the group consisting of polymethacrylates, cellulose acetate phthalate and hypromellose phthalate, and mixtures
30 thereof.
- 20.- The composition according to claim 1 wherein the final external layer comprises diluent agents selected from the group consisting of mannitol, sucrose and xylitol, and mixtures thereof, and flavors.
- 35 21.- A composition as defined in claims 1-20 for use in the treatment of disorders associated with *Helicobacter* in a human or non-human mammal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/070129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/50 A61K31/4439 A61K31/43 A61K31/7048 A61P1/04 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) 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, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/058282 A (KOREA UNITED PHARM) 30 June 2005 (2005-06-30) cited in the application page 4, line 13 - page 6, line 5 page 6, line 31 - page 7, line 28 page 14 - page 15; example 1	1-24
Y	US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application page 2, paragraph 31 page 12, paragraph 134 page 13, paragraph 141 page 37, paragraphs 380, 381, 383, 387, 389 page 39; examples 5, 7, 8 claims 1-24 ----- -/--	1-24
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 March 2007		Date of mailing of the international search report 28/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer GOMEZ GALLARDO, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/070129

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 003 487 B (LEK, TOVARNA FARMACEVTSKIH IN KEMICNIH IZDELKOV, D.D) 30 November 2005 (2005-11-30) page 3, paragraph 10 page 4, paragraph 16 page 5, paragraph 25 - page 6, paragraph 26 page 10; example 5 page 16; example 12 claims 1,5-27	1-24
A	WO 97/02020 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 23 January 1997 (1997-01-23) cited in the application page 3, lines 1-6 page 4, lines 12-23 page 5, lines 11-18 page 12 - page 14; examples 3,4 claims 1-18	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/070129

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058282 A	30-06-2005	KR 20050061647 A	23-06-2005
US 2003180352 A1	25-09-2003	US 2003215496 A1	20-11-2003
EP 1003487 B	30-11-2005	AT 311178 T	15-12-2005
		AU 756884 B2	23-01-2003
		AU 8252398 A	10-02-1999
		DE 69832621 D1	05-01-2006
		DE 69832621 T2	27-07-2006
		EP 1003487 A1	31-05-2000
		PL 338010 A1	25-09-2000
		SI 9700186 A	28-02-1999
		WO 9903453 A1	28-01-1999
		US 6576258 B1	10-06-2003
WO 9702020 A	23-01-1997	AT 324872 T	15-06-2006
		AT 232090 T	15-02-2003
		AU 6517496 A	05-02-1997
		CA 2232450 A1	23-01-1997
		CY 2459 A	03-06-2005
		DE 69626116 D1	13-03-2003
		DE 69626116 T2	23-10-2003
		DE 69636104 T2	30-11-2006
		DK 841903 T3	19-05-2003
		EP 0841903 A1	20-05-1998
		ES 2263700 T3	16-12-2006
		ES 2192226 T3	01-10-2003
		HK 1010836 A1	27-06-2003
		JP 11508577 T	27-07-1999
		PT 1213015 T	29-09-2006
		PT 841903 T	30-06-2003
		US 6068856 A	30-05-2000
		US 5945124 A	31-08-1999

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

(19) Organización Mundial de Propiedad
 Intelectual
 Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
 12 de Julio de 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/077158 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/50 (2006.01) **A61K 31/7048** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

(21) Numero de Solicitud Internacional:
 PCT/EP2006/070129

(22) Fecha de Presentación Internacional:
 21 de Diciembre de 2006 (21.12.2006)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
 06100029.5 03 de enero de 2006 (03.01.2006) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU): **FERRER INTERNACIONAL, S.A.**
 [ES/ES]; Gran Via Carles III, 94, E-08028 Barcelona (ES).

(75) Inventores: **MIRALLES, Ricardo**; C. Tetuán, 35 B, E-08190 Sant Cugat del Vallès (Barcelona) (ES). **TORRES, Jesús**; Ptge. Foraster, 4 Bis, E-08022 Barcelona (ES). **SUNÉ NEGRE, Josep M.**; C/ Sena, 12, bxs., E-08028 Barcelona (ES).

(74) Agentes: **BARLOCCI, Anna**; ZBM Patents, S.L., Balmes, 114 4°, E-08008 Barcelona (ES).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones Bajo la Regla 4.17:

— según los derechos del solicitante para solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI***

(57) Resumen: Una composición de granulado para la administración oral que comprende simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones, un compuesto de claritromicina y un compuesto de amoxicilina. Dichas composiciones son adecuadas para llenarse en sobres y son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la bacteria *Helicobacter*.

Composiciones farmacéuticas para la erradicación de *Helicobacter pylori*

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una nueva forma de administración que comprende simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones (inhibidor de H⁺/K⁺ ATPasa), un compuesto de claritromicina y un compuesto de amoxicilina adecuado para el tratamiento de infecciones gastrointestinales causadas o
- 10 mediadas por *Helicobacter pylori*. De forma más específica, la forma de administración comprende granulados que se han llenado en sobres para administración oral.

Antecedentes de la invención

- 15 La mayor parte de las úlceras pépticas están causadas por la bacteria *Helicobacter pylori*. Una combinación de antibióticos y otros fármacos es el tratamiento más eficaz para las úlceras pépticas mediadas por *Helicobacter pylori*.
- 20 La *Helicobacter pylori* debilita el revestimiento mucoso protector del estómago y el duodeno, lo que permite a los ácidos llegar hasta el revestimiento interno sensible subyacente. Tanto los ácidos como las bacterias irritan el revestimiento interno y causan una úlcera. La
- 25 *Helicobacter pylori* puede sobrevivir en el estómago ácido debido a que segrega enzimas que neutralizan el ácido. Este mecanismo permite a la *Helicobacter pylori* preparar su camino a la zona segura -el revestimiento interno mucoso protector. Una vez allí, la forma en espiral de la bacteria ayuda a ésta a penetrar a través del revestimiento interno.
- 30 Las úlceras pépticas mediadas por *Helicobacter pylori* se tratan con fármacos que eliminan las bacterias, reducen los ácidos del estómago y protegen el revestimiento interno del estómago. Para eliminar las bacterias se usan antibióticos. Se pueden usar tres tipos de fármacos supresores de
- 35 ácidos: antiácidos, bloqueantes de H₂ e inhibidores de la bomba de protones (inhibidores de H⁺/K⁺ ATPasa). Los antiácidos neutralizan directamente los ácidos gástricos y los bloqueantes de H₂ actúan bloqueando la histamina que

estimula la secreción ácida. Estos ayudan a reducir el dolor de la úlcera después de unas pocas semanas. Los inhibidores de la bomba de protones suprimen la producción de ácidos deteniendo el mecanismo que bombea el ácido al estómago. Los bloqueantes de H_2 y los inhibidores de la bomba de protones se han descrito durante años como tratamientos para las úlceras. Pero usados solos, estos fármacos no erradican la *Helicobacter pylori* y por tanto no curan las úlceras pépticas relacionadas con *Helicobacter pylori*. El subsalicilato de bismuto se usa para proteger el revestimiento interno del estómago de los ácidos. También elimina a la *Helicobacter pylori*.

Normalmente el tratamiento implica una combinación de antibióticos, supresores de ácidos y protectores del estómago. Las pautas con antibióticos recomendadas para pacientes pueden diferir entre las diferentes regiones del mundo debido a que diferentes áreas han comenzado a mostrar resistencia a antibióticos concretos. No se recomienda el uso de una única medicación para tratar la *Helicobacter pylori*. Actualmente, el tratamiento que ha demostrado ser más eficaz es un período de 2 semanas de tratamiento denominado triple terapia. Esta supone tomar dos antibióticos para eliminar la bacteria y también un supresor de ácidos o un protector del revestimiento interno del estómago. La triple terapia de dos semanas reduce los síntomas de la úlcera, elimina las bacterias y previene la recurrencia de la úlcera en más del 90 por ciento de los pacientes.

El documento WO9624375 reivindica la dosificación farmacéutica oral en una forma de comprimido que comprende un inhibidor de la bomba de protones susceptible a los ácidos junto con al menos un compuesto antibacteriano en una formulación fija. La formulación fija está destinada para uso oral y en forma de una cápsula o una forma de múltiples dosis unitarias. La forma de múltiples dosis unitarias es la más preferida. La formulación es especialmente útil en el tratamiento de trastornos asociados con infecciones por *Helicobacter*. Esta terapia está obligada a usar gránulos suficientemente pequeños para garantizar una distribución uniforme de los ingredientes activos en los comprimidos. El mal sabor de la claritromicina constituye una desventaja importante en el uso de la composición en forma de granulado.

Los documentos WO9702020 y WO9702021 reivindican composiciones orales para tratar un trastorno causado por *Helicobacter* que comprenden un

inhibidor de la bomba de protones reversible en combinación con al menos un ingrediente antimicrobianamente activo, en las que al menos parte del inhibidor de la bomba de protones está en forma de liberación lenta. La composición está en forma de granulados o de comprimidos. Este
5 tratamiento se formula de tal manera que cuando el inhibidor de la bomba de protones se administra en forma de liberación sostenida, es entonces cuando se produce una actividad antibiótica potenciada sobre la *Helicobacter*. En estos documentos no se describe tecnología farmacéutica no convencional.

10 El documento WO03082241 reivindica una composición farmacéutica que comprende claritromicina micronizada, presentando la composición farmacéutica unas características de disolución mejoradas con respecto a una composición farmacéutica que incluye claritromicina no micronizada. La
15 claritromicina tiene un tamaño de partículas menor que 35 micrómetros. Un procedimiento para preparar un comprimido de liberación prolongada incluye micronizar la claritromicina; mezclar la claritromicina micronizada con uno o más polímeros controladores de la velocidad y excipientes farmacéuticamente aceptables; granular la mezcla; y comprimir para formar
20 un comprimido.

El documento WO03082248 reivindica una composición farmacéutica que incluye eritromicina A o uno de sus derivados y ácido algínico. El ácido algínico proporciona un enmascaramiento del sabor de la eritromicina A o su
25 derivado. El derivado de eritromicina A puede ser claritromicina y el ácido algínico puede ser uno o ambos de ácido algínico y su sal. La sal puede ser una o más de alginato sódico y alginato de calcio. La composición farmacéutica puede incluir además uno o más de un aglutinante, un disgregante, un aromatizante y un revestimiento. La composición
30 farmacéutica también puede incluir uno o más ingredientes activos, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y antibióticos.

El documento WO2005082331 reivindica un comprimido de liberación prolongada para administración oral que comprende claritromicina y un
35 vehículo farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el vehículo farmacéuticamente aceptable una mezcla de lactosa y celulosa microcristalina en una relación que varía de 3:1 a

1:3. La composición farmacéutica también puede incluir uno o más ingredientes activos, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y antibióticos.

- 5 El documento US6576625 reivindica liposomas, farmacosomas, niosomas y biosomas adecuados para construcciones vesiculares dirigidas para el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori* y/o para citoprotección. La composición contiene lectinas, fosfolípidos, esteroides y uno o más fármacos. Los fármacos se seleccionan del grupo consistente en antibióticos, antiparásitos, antagonistas de receptores H₂, protectores, astringentes y antiácidos.

El documento EP1452533 reivindica un compuesto que es una forma Z cristalina de rabeprazol sódico así como una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica y terapéuticamente eficaz de dicho compuesto y uno o más compuestos antimicrobianos. La composición es útil para prevenir o tratar una enfermedad que está asociada con excesiva secreción de ácidos gástricos, a saber úlcera, enfermedad por reflujo gastroesofágico, psoriasis o síndrome de Zollinger-Ellison.

20 El documento US2003180352 describe composiciones farmacéuticas sólidas para una liberación mejorada de una amplia diversidad de ingredientes activos contenidos en la misma o administrados por separado. La invención describe, entre otras composiciones, granulados que comprenden un núcleo con un inhibidor de la bomba de protones, una capa protectora y una capa entérica de polimetacrilato. Estos granulados pueden contener agentes antimicrobianos activos frente a *Helicobacter pylori*.

A pesar de las invenciones descritas, desafortunadamente, los pacientes todavía encuentran la triple terapia actual complicada debido a que supone tomar hasta 20 pastillas al día, dando lugar así a un mayor riesgo de dosis errónea. Además, los antibióticos usados en la triple terapia pueden causar efectos secundarios leves tales como náuseas, vómitos, diarrea, deposiciones oscuras, sabor metálico en la boca, mareos, cefaleas e infecciones por hongos en mujeres. En este sentido, existe la necesidad de conseguir medicamentos más seguros con un mayor cumplimiento por el paciente.

El documento WO2005058282 se refiere a una formulación de doble granulado eficaz para el tratamiento de diversas úlceras pépticas, incluyendo una úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*. Más particularmente, la invención describe una composición de granulado que comprende (a) un núcleo que comprende omeprazol, (b) una capa protectora, (c) una capa entérica de polimetacrilato, (d) una capa de revestimiento que comprende claritromicina y (e) una capa externa final. Tras la administración de la formulación, los fármacos se pueden liberar en diferentes sitios del cuerpo en una forma más estable. Aunque se conoce una formulación de doble granulado que contiene un inhibidor de la bomba de protones y el antibiótico claritromicina en capas separadas, continúa existiendo la necesidad de nuevas formulaciones que garanticen la estabilidad de los antibióticos y la estabilidad de la formulación en general.

Sumario de la invención

Los autores de la presente invención han descubierto que la estabilidad de la formulación de doble granulado se aumenta sorprendentemente si la capa de revestimiento que contiene el antibiótico es una capa de revestimiento estabilizada frente al pH. Este hallazgo permite incluir más de un antibiótico en la capa de revestimiento, en particular un compuesto de amoxicilina y un compuesto de claritromicina. El efecto de incluir tanto un compuesto de amoxicilina, preferiblemente amoxicilina trihidrato y dicho compuesto de claritromicina en la capa que contiene el antibiótico da lugar a un tratamiento más eficaz de infecciones mediadas por *Helicobacter pylori* que las composiciones de granulados que contienen sólo los compuestos omeprazol y claritromicina como ingredientes activos. De forma alternativa, los dos antibióticos se pueden incluir en capas separadas de revestimiento estabilizadas frente al pH de modo que contengan cada una dichos compuestos de amoxicilina y claritromicina.

Así, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones (inhibidor de H⁺/K⁺ ATPasa), un compuesto de claritromicina y un compuesto de amoxicilina en una nueva composición de granulado que comprende sustancialmente un núcleo que contiene el inhibidor de la bomba

de protones cubierto por una capa protectora de un derivado de la celulosa para evitar el contacto de omeprazol con la capa entérica externamente adyacente que garantiza la estabilidad del agente activo en los jugos gástricos, opcionalmente una capa de sellado y una capa externa estabilizada frente al pH que contiene el compuesto de claritromicina y el compuesto de amoxicilina o, de forma alternativa, dos capas externas estabilizadas frente al pH que contienen cada compuesto antibiótico independientemente, preferiblemente siendo la primera claritromicina. Las composiciones resultantes muestran una estabilidad sorprendente a pesar de la incompatibilidad farmacéutica reconocida derivada de la combinación de agentes activos. Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones de granulado que se llenan en sobres para administración oral, que contienen las dosis recomendadas de tales componentes para la erradicación de la bacteria *Helicobacter pylori*. Aparte, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para el tratamiento de infecciones gastrointestinales causadas o mediadas por *Helicobacter pylori*. Así, contrariamente a la complejidad de los tratamientos de combinación disponibles que tienden a hacer que el cumplimiento terapéutico sea bajo, las composiciones de la presente invención aumentan el cumplimiento terapéutico del paciente con la pauta de tratamiento, reducen fallos en el tratamiento y rebajan los costes relacionados, además de reducir la posibilidad de confusión entre comprimidos, cápsulas y diferentes potencias.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de granulado para administración oral para ser llenadas en sobres que comprenden:

- a) de 5 a 40 mg de un inhibidor de la bomba de protones (inhibidor de H⁺/K⁺ ATPasa) por sobre;
- b) de 50 a 1000 mg de un compuesto de claritromicina por sobre; y
- c) de 100 a 2000 mg de un compuesto de amoxicilina por sobre, caracterizado porque el granulado comprende:

- 5 (i) un núcleo que comprende el inhibidor de la bomba de protones, preparado bien por revestimiento con un inhibidor de la bomba de protones de un núcleo inerte, o elaborando un núcleo mixto esferonizado que contiene el inhibidor de la bomba de protones;
- (ii) una capa protectora;
- 10 (iii) una capa entérica de polimetacrilato;
- (iv) una capa de sellado protectora opcional;
- 15 (v) a) una capa de revestimiento estabilizada frente al pH que comprende una mezcla de compuestos de claritromicina y amoxicilina; o
- 20 b) dos capas de revestimiento estabilizadas frente al pH que comprenden cada una los compuestos de claritromicina y amoxicilina independientemente, separados por otra capa de sellado si fuera necesario; y
- (vi) una capa externa final para proteger y mejorar el sabor de la formulación.
- 25 Con preferencia, la cantidad de inhibidor de la bomba de protones varía de 10 a 40 mg por sobre, más preferiblemente 20 mg por sobre; la cantidad de compuesto de claritromicina varía de 250 a 750 mg por sobre, más preferiblemente 500 mg por sobre; y la cantidad de compuesto de amoxicilina varía de 250 a 2000 mg por sobre, más preferiblemente 1000 mg
- 30 por sobre.

Inhibidor de la bomba de protones (inhibidor de H^+/K^+ ATPasa) se refiere al grupo consistente en un compuesto de omeprazol, un compuesto de lansoprazol, un compuesto de esomeprazol, un compuesto de pantoprazol,

35 un compuesto de rabeprazol o un compuesto de tenatoprazol. En la práctica, se prefiere un compuesto de omeprazol. El compuesto de omeprazol se selecciona del grupo consistente en omeprazol, sal de

magnesio de omeprazol y sal sódica de omeprazol, y más preferiblemente es omeprazol.

5 Compuesto de claritromicina se refiere al grupo consistente en claritromicina y sus sales farmacéuticamente aceptables. En la presente invención se prefiere claritromicina.

10 Compuesto de amoxicilina se refiere al grupo consistente en amoxicilina, sal sódica de amoxicilina y trihidrato de amoxicilina. En la presente invención se prefiere el trihidrato de amoxicilina.

15 De acuerdo con la presente invención, el inhibidor de la bomba de protones reviste un núcleo inerte (es decir, un núcleo que contiene uno o más excipientes, sin agente activo) o de modo alternativo está embebido en un núcleo matriz. En las presentes composiciones, las capas de revestimiento están estabilizadas frente al pH con una mezcla de sales sódicas de ácido fosfórico, ácido cítrico, glicina y arginina. Además, las capas de revestimiento pueden comprender tensioactivos, antiespumantes, suavizantes, filmógenos y formadores de capa.

20 Los tensioactivos adecuados para la invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, polisorbatos y aceites de ricino polietoxilados y mezclas de los mismos.

25 Los antiespumantes adecuados para usar con la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, dimeticona y simeticona y mezclas de los mismos.

30 Los suavizantes adecuados para usar con la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, acetil tributíl citrato, ftalato de dibutílo y polietilenglicol y mezclas de los mismos.

35 Los filmógenos adecuados para usar con la presente invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa e hipromelosa y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la composición de granulado de la presente invención incluye una capa de sellado adicional para separar los antibióticos de la capa entérica que protege el omeprazol contenido en el granulado. Esta capa de sellado es especialmente ventajosa puesto que evita la
5 humedad y confiere protección a todo el granulado, garantizando la estabilidad de los antibióticos y de la formulación en general.

De acuerdo con la presente invención, el granulado comprende además una capa externa final, seleccionándose los agentes formadores del grupo
10 consistente en polimetacrilatos, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hipromelosa y mezclas de los mismos. Además, la capa externa final comprende agentes diluyentes seleccionados del grupo consistente en manitol, sacarosa y xilitol y mezclas de los mismos, y aromas.

15 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición para usar en el tratamiento de trastornos asociados con *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición para
20 usar en el tratamiento de un trastorno gástrico asociado con *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un uso de una composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
25 trastornos asociados con infecciones por *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un uso de una composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
30 un trastorno gástrico asociado con infecciones por *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a la clase Mamíferos. El término "mamífero" incluye, aunque sin quedar
35 limitado al mismo, al ser humano.

Procedimiento de fabricación

Los compuestos de amoxicilina y claritromicina se añaden a los núcleos que contienen omeprazol previamente revestidos con una capa entérica de polimetacrilato (Eudragit 30 D-55) de acuerdo con las siguientes operaciones:

a) Preparación de la capa de sellado. El objeto de la capa de sellado es evitar la humedad y separar los antibióticos de la capa entérica que protege el omeprazol contenido en el granulado, dando lugar a una protección completa del granulado y garantizando la estabilidad de los antibióticos y la formulación en general.

La preparación se debe realizar en exceso para ajustar las pérdidas durante la aplicación. Para preparar un lote a pequeña escala, comenzamos con 50 g de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 606) y agua desionizada (c.s. 500 ml) comprendiendo el procedimiento las siguientes operaciones expuestas como ejemplo de preparación:

1 - Disolver la hidroxipropilmetilcelulosa en 500 ml de agua desionizada contenida en un recipiente de vidrio o de acero inoxidable agitando con un agitador hasta disolución completa.

2 - Colocar los gránulos de omeprazol (300 g) en un lecho fluido (Wurster) y proceder a su revestimiento de acuerdo con las siguientes especificaciones:

Temperatura del aire de entrada	60-65°C
Temperatura del aire de salida	45-50°C
Presión en la pistola pulverizadora	$2,5-3 \times 10^5$ Pa
Velocidad de la bomba de aplicación	1,2-1,5 rpm
Posición del cursor de aire de entrada	30-35

Como resultado de este proceso se obtiene un revestimiento adecuado del granulado.

El aumento de peso es del 2 %. Por tanto, 100 g de granulado procesado contienen 2 g de hidroxipropilmetilcelulosa. El granulado obtenido se almacena en un recipiente herméticamente cerrado y se protege contra la humedad y la luz hasta su próximo uso.

5

b) Preparación de la capa de antibiótico

Se puede preparar partiendo de los siguientes componentes:

10	Claritromicina micronizada	135 g
	Trihidrato de amoxicilina micronizado	310 g
	Povidona 90 F	20 g
	Polisorbato 80	1 g
	Aceite de silicona	1,60 g
15	Solución amortiguadora (pH 6)	1180 g

El proceso comprende las siguientes operaciones:

- 20
- 25
- 30
- 35
- 1 - Preparar la solución tampón (pH 6): Disolver 143 g de hidrogenofosfato sódico en 2000 ml de agua desionizada. Disolver 42 g de ácido cítrico en 2000 ml de agua desionizada.
- 2 - Disolver la povidona en 1180 g de solución tampón en un recipiente de vidrio dotado de un agitador de ancla. Añadir el polisorbato y el aceite de silicona agitando hasta homogeneidad total.
- 3 - Dispersar la claritromicina micronizada y la amoxicilina agitando hasta homogeneidad total. El pH de la dispersión obtenida es 6,91.
- 4 - Hacer pasar la dispersión a través de una malla de 0,100 mm y recoger la dispersión en otro recipiente apropiado, seguido por agitación adicional durante el proceso.
- 5 - Colocar el granulado de omeprazol (306 g) en un lecho fluido (Wurster) y proceder a revestirlo de acuerdo con las siguientes especificaciones:

	Temperatura del aire de entrada	60-65°C
	Temperatura del aire de salida	45-50°C
	Presión en la pistola pulverizadora	2,5-3 x 10 ⁵ Pa
	Velocidad de la bomba de aplicación	1,2-1,5 rpm
5	Posición del cursor de aire de entrada	30-35

Como resultado, se obtiene un revestimiento correcto del granulado.

En este ejemplo dado como referencia, el aumento de peso es aproximadamente del 132 %. Por tanto, en este caso, 100 mg de granulado procesado contienen 35,93 mg de amoxicilina (trihidrato) y 15,65 mg de claritromicina, aunque las cantidades de antibióticos por granulado se podrían incrementar a través de sucesivas etapas separadas. El granulado obtenido se almacena en un recipiente herméticamente sellado y protegido de la humedad y la luz.

Para verificar la liberación de los antibióticos, se llevó a cabo una valoración HPLC de los ingredientes activos y sus productos de degradación como patrón y una disolución de la formulación final usando amoxicilina trihidrato como trazador.

Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1-2.

Tabla 1

Amoxicilina y productos de degradación -					
Determinaciones	Amoxicilina %	Dp ₁	Dp ₂	Dp ₃	Dp ₄
1	30,28	0,11	0,14	0,14	0,12
2	30,44	0,11	0,14	0,15	0,14
3	32,81	0,11	0,15	0,18	0,17
Media	31,18	0,11	0,14	0,16	0,14
DT	1,414	0,004	0,008	0,017	0,025
DTR	4,536	3,580	5,918	11,137	17,410

- 25
- Dp₁

Dp₂

Dp₃

Dp₄

DT

α-Hidroxi-D-fenilglicina

Ácidos peniloicos

Ácidos peniciloicos

Amoxicilina dicetopiperazina

Desviación típica

DTR Desviación típica relativa

La amoxicilina y su producto de degradación se expresan en mg de ingrediente activo y mg de productos de degradación por 100 mg de granulado.

Tabla 2

Ensayo de disolución (% de amoxicilina disuelta)						
Tiempo	Recipiente 1	Recipiente 2	Recipiente 3	Recipiente 4	Recipiente 5	Recipiente 6
15 min	98,17	98,91	96,20	105,10	101,98	100,71
30 min	98,93	97,71	96,34	96,86	96,89	98,24
45 min	98,04	95,50	95,38	95,86	97,71	98,35

Por otro lado, la influencia del proceso de fabricación en la degradación de la amoxicilina se estudió valorando los productos de degradación en la materia prima y posteriormente en una muestra del producto terminado. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Productos de degradación	% Dp materia prima	% Dp producto terminado
Dp ₁	0,09	0,11
Dp ₂	0,18	0,14
Dp ₃	0,07	0,16
Dp ₄	0,06	0,14

Como se representa en la Tabla 3, la cantidad de producto de degradación 1 aumenta 0,02% en el producto final cuando se compara con la materia prima. El aumento en los productos de degradación 3 es 0,09% y para el producto de degradación 4 es 0,09%. El aumento de los productos de degradación 3 y 4 sugiere que el proceso de fabricación tiene cierta influencia en la degradación del producto. Para los productos de degradación 2, su porcentaje es menor en el producto terminado que en la materia prima debido a que éstos se degradan a otros productos minoritarios.

Los porcentajes expresados para los productos de degradación están dentro del 2% aceptado para procesos de fabricación. Por consiguiente, el proceso de fabricación es seguro y no afecta significativamente la composición esperada del granulado obtenido.

5

Ejemplo 1: Composición de granulado que comprende 20 mg de omeprazol, una capa entérica de Eudragit 30 D-55 (polimetacrilato), una capa protectora y una capa de revestimiento de dos antibióticos, para su llenado en sobres para administración oral

10

Composición de sobre		
Granulado entérico de omeprazol	(Ingrediente activo)	1354 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	(Capa protectora)	26 mg
Hidrogenofosfato sódico	(agente de ajuste del pH)	198 mg
Ácido cítrico	(agente de ajuste del pH)	33 mg
Povidona 90 F	(Filmógeno)	74 mg
Dimeticona	(Antiespumante)	5.9 mg
Amoxicilina trihidrato	(Ingrediente activo)	1148 mg
Claritromicina	(Ingrediente activo)	500 mg
Polisorbato 80	(Tensioactivo)	3,6 mg

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación.

15

Ejemplo 2: Composición de granulado que comprende 20 mg de omeprazol, una capa entérica de polimetacrilato, una capa de sellado, una capa de revestimiento de dos antibióticos y una capa de revestimiento final de azúcar y de aromatizante.

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	(Ingrediente activo)	1354 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	(Capa protectora)	26 mg
Hidrogenofosfato sódico	(agente de ajuste del pH)	198 mg
Ácido cítrico	(agente de ajuste del	33 mg

	pH)	
Povidona 90 F	(Filmógeno)	74 mg
Dimeticona	(Antiespumante)	5,9 mg
Amoxicilina trihidrato	(Ingrediente activo)	1148 mg
Claritromicina	(Ingrediente activo)	500 mg
Polisorbato 80	(Tensioactivo)	3.6 mg
Manitol	(Diluyente)	605 mg
Aroma de fresa	(Aromatizante)	5 mg

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación. El manitol y la capa de revestimiento final de aromatizante se añaden con una máquina de tambor para gragear.

5

Ejemplo 3: Composición de granulado que comprende diversos agentes de ajuste del pH

Composición de sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1354 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	
Claritromicina	500 mg	Capa de sellado que contiene antibióticos estabilizados
Glicina	10 mg	
Arginina	5 mg	
Povidona 90 F	70 mg	
Polisorbato 80	5 mg	
Dimeticona	5 mg	Capa protectora
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	

10 La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación.

Ejemplo 4: Composición de granulado que comprende diversos agentes de ajuste del pH y una capa de llenado de manitol

15

Composición por sobre

Gránulos entéricos de omeprazol	1354 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Claritromicina	500 mg	
Glicina	10 mg	
Arginina	5 mg	
Povidona 90 F	70 mg	
Polisorbato 80	5 mg	
Dimeticona	5 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa protectora
Manitol	605 mg	Capa de revestimiento final
Aroma de fresa	5 mg	

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación. El manitol y la capa de revestimiento final de aroma se añaden con una máquina de tambor para gragear .

5

Ejemplo 5: Composición de granulado que comprende diversos agentes tensioactivos con el fin de mejorar la liberación de antibióticos

Composición de sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1354 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Claritromicina	500 mg	
Glicina	10 mg	
Arginina	5 mg	
Povidona 90 F	70 mg	
Polisorbato 80	5 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimeticona	5 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa protectora

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación.

5 **Ejemplo 6:** Composición de granulado que comprende diversos tensioactivos y una capa de revestimiento final de manitol

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1354 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Claritromicina	500 mg	
Hidrogenofosfato sódico	200 mg	
Ácido cítrico	35 mg	
Glicina	20 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Povidona 90 F	70 mg	
Polisorbato 80	5 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimeticona	5 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa protectora
Manitol	605 mg	Capa de revestimiento final
Aroma de naranja	10 mg	

10 La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación. El manitol y la capa de revestimiento final de aroma se añaden con una máquina de tambor para gragear.

Ejemplo 7: Composición de granulado que comprende diversos suavizantes y filmógenos

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1352 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Ftalato de dibutilo	5 mg	
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de

Claritromicina	500 mg	revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Hidrogenofosfato sódico	200 mg	
Ácido cítrico	35 mg	
Glicina	20 mg	
Polietilenglicol 4000	10 mg	
Polisorbato 20	5 mg	
Dimeticona	5 mg	Capa de revestimiento final
Polivinilpirrolidona K-30	20 mg	
Ftalato de dibutilo	2 mg	

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación.

- 5 **Ejemplo 8:** Composición de granulado que comprende diversos suavizantes y filmógenos y una capa de revestimiento final de manitol.

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1352 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Ftalato de dibutilo	5 mg	
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Claritromicina	500 mg	
Hidrogenofosfato sódico	200 mg	
Ácido cítrico	35 mg	
Glicina	20 mg	
Polietilenglicol 4000	70 mg	
Polisorbato 20	5 mg	
Dimeticona	5 mg	Capa de sellado
Polivinilpirrolidona K-30	20 mg	
Ftalato de dibutilo	2 mg	
Manitol	605 mg	Capa de revestimiento final
Aroma de naranja	10 mg	

La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación. El manitol y la capa de revestimiento final de aroma se añaden con una máquina de tambor para gragear.

- 5 **Ejemplo 9:** Composición de granulado que comprende una capa de revestimiento final de sacarosa

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1352 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que contiene antibióticos estabilizados
Claritromicina	500 mg	
Arginina	10 mg	
Glicina	10 mg	
Polietilenglicol 4000	10 mg	
Cremophor RH40	20 mg	
Dimeticona	5 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Ftalato de dibutilo	2 mg	
Sacarosa	500 mg	Capa de revestimiento final
Ftalato de dibutilo	3 mg	

- 10 La composición se fabrica de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Proceso de fabricación. La capa de revestimiento final de sacarosa se añade con una máquina de tambor para gragear.

Ejemplo 10: Composición de granulado que comprende una capa de revestimiento final de xilitol

15

Composición por sobre		
Gránulos entéricos de omeprazol	1354 mg	
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg	Capa de sellado
Amoxicilina trihidrato	1148 mg	Capa de revestimiento que
Claritromicina	500 mg	

REIVINDICACIONES

1.- Una composición de granulado para administración oral para que sea llenada en sobres que comprende:

- 5 a) de 5 a 40 mg de un inhibidor de la bomba de protones por sobre;
 b) de 50 a 1000 mg de un compuesto de claritromicina por sobre; y
 c) de 100 a 2000 mg de un compuesto de amoxicilina por sobre,
 caracterizada porque el granulado comprende:
- 10 (i) un núcleo que comprende el inhibidor de la bomba de protones, preparado bien mediante revestimiento con un inhibidor de la bomba de protones de un núcleo inerte, o elaborando un núcleo mixto esferonizado que contiene el inhibidor de la bomba de protones;
- 15 (ii) una capa protectora;
- (iii) una capa entérica de polimetacrilato;
- 20 (iv) una capa de sellado protectora opcional;
- (v) a) una capa de revestimiento estabilizada frente al pH que comprende una mezcla de los compuestos de claritromicina y amoxicilina; o
- 25 b) dos capas de revestimiento estabilizadas frente al pH que comprenden cada una los compuestos de claritromicina y amoxicilina independientemente, separadas por otra capa de sellado si fuera necesario; y
- 30 (vi) una capa externa final para proteger y mejorar el sabor de la formulación.

2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- 35 a) la cantidad de inhibidor de la bomba de protones varía de 10 a 40 mg por sobre;

- b) la cantidad de compuesto de claritromicina varía de 250 a 750 mg por sobre; y
- c) la cantidad de compuesto de amoxicilina varía de 250 a 2000 mg por sobre.

5

3.- La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que:

- a) la cantidad de inhibidor de la bomba de protones es 20 mg por sobre;
- b) la cantidad de compuesto de claritromicina es 500 mg por sobre; y
- c) la cantidad de compuesto de amoxicilina es 1000 mg por sobre.

10

4.- La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, en la que el inhibidor de la bomba de protones se selecciona del grupo consistente en un compuesto de omeprazol, un compuesto de lansoprazol, un compuesto de esomeprazol, un compuesto de pantoprazol, un compuesto de rabeprazol y un compuesto de tenatoprazol.

15

5.- La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el inhibidor de la bomba de protones es un compuesto de omeprazol.

20

6.- La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el compuesto de omeprazol se selecciona del grupo consistente en omeprazol, sal de magnesio de omeprazol y sal sódica de omeprazol.

25

7.- La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol.

8.- La composición de acuerdo con las reivindicaciones 4-7, en la que el compuesto de claritromicina es claritromicina.

30

9.- La composición de acuerdo con las reivindicaciones 4-8, en la que el compuesto de amoxicilina se selecciona del grupo consistente en amoxicilina, sal sódica de amoxicilina y amoxicilina trihidrato.

35

10.- La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el compuesto de amoxicilina es amoxicilina trihidrato.

- 11.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las capas de revestimiento están estabilizadas frente al pH con una mezcla de sales sódicas de ácido fosfórico, ácido cítrico, glicina y arginina.
- 5 12.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las capas de revestimiento comprenden además agentes tensioactivos.
- 13.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las capas de revestimiento comprenden además agentes antiespumantes.
- 10 14.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las capas de revestimiento comprenden además agentes suavizantes y agentes filmógenos.
- 15 15.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa entérica comprende además agentes formadores de película entéricos.
- 16.- La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que los agentes tensioactivos se seleccionan del grupo consistente en polisorbatos y aceites de ricino polietoxilados y mezclas de los mismos.
- 20 17.- La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que los agentes antiespumantes se seleccionan del grupo consistente en dimeticona y simeticona y mezclas de los mismos.
- 25 18.- La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que los agentes suavizantes se seleccionan del grupo consistente en acetyl tributyl citrate, ftalato de dibutilo y polietilenglicol y mezclas de los mismos, y los agentes filmógenos se seleccionan del grupo consistente en polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa e hipromelosa y mezclas de los mismos.
- 30 19.- La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que los agentes formadores de la capa entérica se seleccionan del grupo consistente en polimetacrilatos, acetato ftalato de celulosa y ftalato de hipromelosa y mezclas de los mismos.
- 35

- 20.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa externa final comprende diluyentes seleccionados del grupo consistente en manitol, sacarosa y xilitol y mezclas de los mismos, y aromatizantes.
- 5 21.- Una composición como la definida en las reivindicaciones 1-20 para usar en el tratamiento de trastornos asociados con *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.
- 10 22.- La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el trastorno es un trastorno gástrico asociado con *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.
- 15 23.- Uso de una composición como se define en las reivindicaciones 1-20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con infecciones por *Helicobacter* en un mamífero humano o no humano.
- 24.- El uso de una composición de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el trastorno es un trastorno gástrico asociado con *Helicobacter*.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

IEA, BARLOCCI & NANNIVARDESEN, S.L.
 Attn: Barlocci, Anna
 C/. Balnear, 30 1^a B
 ES-08007 Barcelona
 ESPAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
 THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
 SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	28/03/2007
Applicant's or agent's file reference P566PC00	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2006/070129	International filing date (day/month/year) 21/12/2006
Applicant FERRER INTERNATIONAL, S.A.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer John De Bruijn
--	--------------------------------------

Form PCT/ISA/220 (October 2005)

(See notes on accompanying sheet)

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 26 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P666PC00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/070129	International filing date (day/month/year) 21/12/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/01/2006
Applicant FERRER INTERNATIONAL, S.A.		

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 4 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV: A61K9/50 A61K31/4439 A61K31/43 A61K31/7048 A61P1/04 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) 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, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/058282 A (KOREA UNITED PHARM) 30 June 2005 (2005-06-30) cited in the application page 4, line 13 - page 6, line 5 page 6, line 31 - page 7, line 28 page 14 - page 15; example 1	1-24
Y	US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) cited in the application page 2, paragraph 31 page 12, paragraph 134 page 13, paragraph 141 page 37, paragraphs 380, 381, 383, 387, 389 page 39; examples 5, 7, 8 claims 1-24 -/-	1-24
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
21 March 2007		28/03/2007
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.O. Box 5818, Patentlaan 2, NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Ex: 31 651 600 NL Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: GOMEZ GALLARDO, S

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058282	A	30-06-2005	KR 20050061647 A	23-06-2005
US 2003180352	A1	25-09-2003	US 2003215496 A1	20-11-2003
EP 1003487	B	30-11-2005	AT 311178 T	15-12-2005
			AU 756884 B2	23-01-2003
			AU 8252398 A	10-02-1999
			DE 69832621 D1	05-01-2006
			DE 69832621 T2	27-07-2006
			EP 1003487 A1	31-05-2000
			PL 338010 A1	25-09-2000
			SI 9700186 A	28-02-1999
			WO 9903453 A1	28-01-1999
			US 6576258 B1	10-06-2003
WO 9702020	A	23-01-1997	AT 324872 T	15-06-2006
			AT 232090 T	15-02-2003
			AU 6517496 A	05-02-1997
			CA 2232450 A1	23-01-1997
			CY 2459 A	03-06-2005
			DE 69626116 D1	13-03-2003
			DE 69626116 T2	23-10-2003
			DE 69636104 T2	30-11-2006
			DK 841903 T3	19-05-2003
			EP 0841903 A1	20-05-1998
			ES 2263700 T3	16-12-2006
			ES 2192226 T3	01-10-2003
			HK 1010836 A1	27-06-2003
			JP 11508577 T	27-07-1999
			PT 1213015 T	29-09-2006
			PT 841903 T	30-06-2003
			US 6068856 A	30-05-2000
			US 5945124 A	31-08-1999

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/EP2006/070129

International filing date (day/month/year)
21.12.2006

Priority date (day/month/year)
03.01.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/50 A61K31/4439 A61K31/43 A61K31/7048 A61P1/04 A61P31/04

Applicant
FERRER INTERNATIONAL, S.A.

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") except that 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 56.1bis(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 3 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 - P.O. 5018 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tr. +31 651 600 01
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

GOMEZ GALLARDO, S

Telephone No. +31 70 340 9546



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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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:

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

1. CITED DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/058282 A (KOREA UNITED PHARM) 30 June 2005 (2005-06-30)

D2: US 2003/180352 A1 (PATEL MAHESH V ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25)

2. NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

The subject-matter of the present application is new because no pellet composition comprising (a) a core comprising a proton pump inhibitor, (b) a protective layer, (c) a polymethacrylate enteric layer, (d) a pH stabilised coating layer comprising a blend of clarithromycin and amoxicillin or two pH stabilised coating layers comprising each the clarithromycin and amoxicillin compounds independently and (e) a final external layer has been disclosed in the prior art (Art. 33(2) PCT).

3. INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

The attention of the applicant is drawn to the fact that the expression "***pH stabilised coating layer***", in claim 1, does not disclose the technical features necessary to perform the stated function of stabilisation against the effect of the pH. Therefore, this expression is construed in its broadest sense when assessing the inventive step of the present application.

Document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1 and discloses (cf. page 14 - page 15, example 1) a pellet composition comprising (a) a core comprising omeprazole, (b) a protective layer, (c) a polymethacrylate enteric layer, (d) a coating layer comprising clarithromycin and (e) a final external layer.

The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that the antibiotic-containing coating layer includes both amoxicillin and clarithromycin or in that the pellet comprises a further coating

layer containing amoxicillin.

The effect of this difference is a more effective treatment of *Helicobacter pylori*-mediated infections.

The objective technical problem to be solved by the present application may therefore be regarded as to provide an improved pellet composition which is more effective in the treatment of *Helicobacter pylori*-mediated infections, said pellet composition comprising (a) a core comprising omeprazole, (b) a protective layer, (c) a polymethacrylate enteric layer, (d) a coating layer comprising clarithromycin and (e) a final external layer.

Document D2 discloses pellets comprising a core with a proton pump inhibitor, a protective layer and a polymethacrylate enteric layer (cf. page 39, examples 5, 7 and 8). These pellets may contain anti-microbial agents (preferably a combination of clarithromycin and amoxicillin) that are active against *Helicobacter pylori* (cf. page 12, paragraph 134; page 37, paragraphs 387 and 389).

In view of D2, the skilled person would consider the addition of amoxicillin to the clarithromycin-containing coating layer of the formulation of D1 in order to solve the problem posed.

Therefore, the subject-matter of claims 1-24 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

Claims 1-24 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

20,204

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

Colombia 60

PODER

Yo (nosotros) FERRER INTERNACIONAL, S.A.

domiciliado(s) en Gran Vía Carlos III nº 94
ES-08028-Barcelona, España

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Barcelona (España)

hoy 6 de Octubre de 2004

Firma

Nombre Jorge Ramentol
Cargo Director General

POWER OF ATTORNEY

I (We)

domiciled in

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this day of 200_

Signature

Name
Title

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

On this day of of personally
appeared before me

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

Hoy treintadeciembre de dos mil cuatrocientos
compareció ante mí DON JORGE RAMENTOL MASSANA, mayor
de edad, casado, vecino de Barcelona, calle Lleo XIII
numero 2, provisto DNI, numero 37 648 007-G, --- of
a quien conozco, y de quien me consta que firmo el anterior
documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es
Secretario del Consejo de Administración y Di-
rector General.
de "FERRER INTERNACIONAL, S.A.", (cargo para el
que fué designado por dicho Consejo el 08.02.02
elevado a público en escritura por mí autoriza-
da el 21 de marzo de 2002, inscripción 91ª, del
Registro Mercantil.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this
Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Corporation is
the corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the corporate
purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por
la compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y
representación de la expresada compañía, es el sello oficial de
ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas
de la existencia de la sociedad.

Estado de España
con fecha 30-12-04.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney
is its Representative.

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Gabriel Suau Rosselló
Notario de Barcelona

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
grant(s) the document for the uses and purposes therein
expressed.

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es)
declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos
que en él se expresan.

Notary Public (Seal)

Notario Público (sello)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

0,15
€

SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



NIHL PRIUS FIDE

A10413448

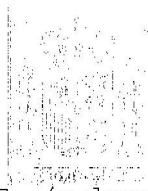
FE PÚBLICA
NOTARIAL



0068362911

[Handwritten signature]

10/2004



APOSTILLE (o legalización única)
(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,
de 2 de octubre)

1. Pais ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Gabriel Suau Rosselló-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D. Jorge Ramentol Massan, puesta en un poder, en repre-
sentación de Ferrer Internacional, S.A., libro indicador--
nº. 1582, de fecha 30 de diciembre de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

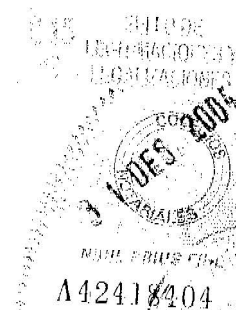
6. El 31 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

8. Con el N° : -56533-

9. Sello/timbre:

10. Firma:



[Handwritten signature]

Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079827-00000-0000

Fecha: 2008-07-31 16:48:00 Dep: 2020 NUI ORLACIONE
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 69



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ 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. [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. [X]

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

Diego

Fecha

31-07-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PALACIO EASTMAN CARLOS HUMBERTO
Apoderado(a) y/o Representante de
FERRER INTERNATIONAL, S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 79827
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/070129
	Fecha inicio fase nacional	03/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12169

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall