0026419

Industria y Comercio

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO Organización CSA Ltda INVENTARIO

División de Nuevas Creaciones

Royal

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 0026419 Nuevo título Folio 209.

54. **TÍTULO** Tabletas de Liberación Modificada que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/43 // 31/42 A61K 9/20, A 61P 31/04

71. **SOLICITANTE** Beecham pharmaceuticals (PTE) Limited

DOMICILIO singapur

74. **APODERADO** Germán Castillo Cano

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 00-04-11

20038
2020107.

02

55

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-26.419 -- Nuevo Título folio 209.

54. **TITULO** TABLETAS DE LIBERACION MODIFICADA QUE INCLUYEN AMOXICILINA Y CLAVULANATO DE POTASIO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/43 // 31/42 A61K 9/20 ; A61P 31/04

71. **SOLICITANTE** BECHAM PHARMACEUTICALS (PTE) LIMITED

DOMICILIO SINGAPUR

74. **APODERADO** GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 00 - 04 - 11

202038
20 20107

(FORMA P 10)

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

00 26419

Radicacion : 00026419 [illegible] Folios: 65
Fecha (AMD): [illegible]
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: [illegible]

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: BEECHAM PHARMACEUTICAIS (PTE) LIMITED

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio: SINGAPUR

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio: Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad: Santafé de Bogotá Teléfono: 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Kevin STORM - Creighton CONLEY
John ROUSH

Identificación:

Dirección: Bristol, Tennesse, Estados Unidos de América

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **NUEVO METODO DE TRATAMIENTO**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
E.U.A.	Abril 13,1999	60/129.074
E.U.A.	Agosto 25,1999	60/150.727
E.U.A.	Octubre 15,1999	60/159.813

Fuente : Convención de París.
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Infecciones bacterianas se pueden tratar empleando un alto régimen de dosis de amoxicilina y clavulanato potásico. Preferentemente, la dosis se proporciona mediante un comprimido con dos capas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☐
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	X
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU CC.17'017.671 Btá T.P.No. 2978

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00026419 00000000 Folios: 85
Fecha (AMD): 2000-04-11 14:40:32
Tracite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 23,585
FECHA : ABRIL 11 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOSCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	2000919258	2,432,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
			TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADURIA

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Nuevo método de tratamiento

La presente invención se refiere a un nuevo método de tratamiento que usa amoxicilina y clavulanato de potasio, y a nuevas formulaciones, en particular formulaciones de comprimidos, para el uso en tales métodos.

La amoxicilina y el clavulanato de potasio son, respectivamente, un antibiótico β-lactámico conocido y un inhibidor de β-lactamasa conocido. Los productos que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio se comercializan bajo el nombre comercial de "Augmentin" por SmithKline Beecham. Tales productos son particularmente eficaces para el tratamiento de infecciones adquiridas en comunidad, en particular infecciones del tracto respiratorio superior en adultos, y otitis media en niños.

Se han aprobado diversas formulaciones de comprimidos de amoxicilina y clavulanato de potasio para su comercialización, que comprenden diversos pesos y relaciones diferentes de amoxicilina y clavulanato de potasio, por ejemplo, los comprimidos para tragar convencionales que comprenden 250/125, 500/125, 500/62,5, y 875/125 mg de amoxicilina/ácido clavulánico (en forma de clavulanato de potasio). Tales comprimidos comprenden amoxicilina y ácido clavulánico en la relación 2:1, 4:1, 8:1 y 7:1, respectivamente. El comprimido de 875/125 mg fue desarrollado para proporcionar una formulación en comprimidos que pudiera ser administrada en un régimen de dosis bid (*bis in die*) (dos veces al día). También se comercializa para una dosificación tid (tres veces al día), en Italia y España. El comprimido de 500/62,5 mg también se desarrolló para proporcionar una formulación en comprimidos que pudiera ser administrada en un régimen de dosis bid, tomándose dos de tales comprimidos cada 12 h, con preferencia a un solo comprimido de 1000/125 mg. También se dispone de una dosis única de 1000/125 mg, en Fran-

sis, por ejemplo, cada 12 horas (bis, ql2h), antes que cada 8 horas (tid, q8h).

De este modo, por ejemplo, el documento WO 95/20946 (SmithKline Beecham) describe comprimidos en capas que comprenden amoxicilina y, opcionalmente, clavulanato de potasio, que tienen una primera capa que es una capa de liberación inmediata, y una segunda capa que es una capa de liberación lenta. La relación más amplia de amoxicilina a ácido clavulánico es 30:1 a 1:1, con un intervalo preferido de 8:1 a 1:1. La amoxicilina está adecuadamente en la forma de amoxicilina trihidratada. Los ejemplos proporcionados de tales comprimidos bicapa tienen amoxicilina trihidratada en la capa de liberación inmediata, y amoxicilina más clavulanato en la capa de liberación lenta. En el documento WO 94/06416 (Jagotec AG) se describen de forma más genérica los comprimidos multicapa. En el documento WO 98/05305 (Quadrant Holdings Ltd) se describen otros comprimidos bicapas que comprenden ácido clavulánico y amoxicilina. En tales comprimidos, una primera capa comprende amoxicilina, y una segunda capa comprende clavulanato y el excipiente trehalosa, para estabilizar el componente de clavulanato.

Además, el documento WO 95/28148 (SmithKline Beecham) describe formulaciones de comprimidos de amoxicilina/clavulanato de potasio que tienen un núcleo que contiene amoxicilina y clavulanato de potasio recubierto con un agente que retarda de la liberación, y rodeado de una capa funda externa de amoxicilina y clavulanato de potasio. El agente que retarda de la liberación es un recubrimiento entérico, de forma que hay una liberación inmediata de los contenidos del núcleo externo, seguido de una segunda fase desde el núcleo que se retrasa hasta que el núcleo alcanza el intestino. Además, el documento WO 96/04908 (SmithKline Beecham) describe formulaciones de comprimidos de amoxici-

lina/clavulanato de potasio que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio en una matriz, para liberación inmediata, y gránulos en una forma de liberación retardada que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio. Tales gránulos están recubiertos con un recubrimiento entérico, de forma que se retrasa la liberación hasta que los gránulos alcanzan el intestino. El documento WO 96/04908 (SmithKline Beecham) describe formulaciones de liberación retardada o sostenida de amoxicilina/clavulanato de potasio formadas a partir de gránulos que tienen un núcleo que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio, rodeado de una capa que comprende amoxicilina. El documento WO 94/27557 (SmithKline Beecham) describe formulaciones de liberación controlada de amoxicilina y ácido clavulánico preparadas usando un material ceroso hidrófobo que entonces se somete a infusión térmica.

Las formulaciones de liberación controlada que comprenden amoxicilina han sido descritas por varios grupos. De este modo, Arancibia *y col.*, (Int J of Clin Pharm, Ther and Tox, 1987, 25, 97-100) describe las propiedades farmacocinéticas y la biodisponibilidad de una formulación de liberación controlada que comprende 500 mg de amoxicilina. No se proporcionan detalles adicionales de la formulación. Sin embargo, la formulación fue diseñada para liberar 21 a 35% durante los primeros 60 minutos, 51 a 66% a las 4 horas, 70 a 80% a las 6 horas, 81 a 90% a las 8 horas y más del 94% a las 12 horas. Sin embargo, se encontró poca relación, si la hay, entre la velocidad de disolución *in vitro* y el comportamiento farmacocinético en el cuerpo. Hilton *y col.*, (International Journal of Pharmaceutics, 1992, 86, 79-88) describió un comprimido de liberación controlada alternativo que tiene una matriz de polímero hidrófoba y un sistema de liberación de gas, para proporcionar flotabili-

dad intergástrica, y aumentar el tiempo de retención gástrico. Esto no mostró ninguna ventaja sobre la formulación en cápsulas convencional, reduciéndose la biodisponibilidad. En contraste, Hilton *y col* (Journal of Pharmaceutical Sciences, 1993, 82, 737-743) describió un comprimido de liberación controlada de 750 mg que incorpora el polímero entérico acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, éste fracasó al no mostrar ninguna ventaja sobre un comprimido convencional. En particular, la biodisponibilidad se redujo en un 64,6% comparada con la misma dosis proporcionada en una cápsula. Más recientemente, Hoffman *y col* (Journal of Controlled Release, 1998, 54, 29-37 y el documento WO 98/22091) han descrito un comprimido que comprende 500 mg de amoxicilina en una matriz que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, diseñada para liberar el 50% de su contenido en las primeras tres horas, y completar el proceso de liberación del fármaco a lo largo de ocho horas. Se encontró que el tiempo por encima de MIC se prolongó significativamente, comparado con una formulación en cápsula, pero no fue suficiente para un intervalo de dosificación de 12 h. La exposición es en el contexto de un MIC teórico de 0,2 µg/ml.

Parte del reto para proporcionar formulaciones de amoxicilina en las que se modifique eficazmente la liberación del fármaco (y una fácil explicación para la falta de éxito en los estudios ya citados) es la ventana relativamente estrecha para la absorción del fármaco en el intestino delgado, y el período de semivida relativamente corto del fármaco. Además, la rápida eliminación de amoxicilina (la semivida de la excreción es 1,3 horas) hace difícil mantener niveles en el suero ya que el aclaramiento del cuerpo es muy rápida.

En las formulaciones de comprimidos que ya existen, que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio, la amoxicilina está presente en forma de amoxicilina trihidratada, ya que el uso de esta forma proporciona comprimidos con un mayor estabilidad en almacenamiento que aquellos en los que la amoxicilina está presente como amoxicilina de sodio (véase documento GB 2 005 538, Beecham Group Ltd). Sin embargo, la amoxicilina de sodio se usa como el componente de amoxicilina en las formulaciones existentes de amoxicilina y clavulanato de potasio adaptas para la administración IV. La forma de amoxicilina de sodio usada es una forma de pulverización en seco. Además, el documento EP 0 131 147-A1 (Beecham Group plc) describe otra forma de amoxicilina de sodio, denominada "amoxicilina de sodio cristalina". En el documento WO 99/62910 (SmithKline Beecham) se describe un procedimiento adicional para preparar sales de amoxicilina, incluyendo amoxicilina de sodio. La amoxicilina de sodio es relativamente soluble en agua, en comparación con amoxicilina trihidratada.

En el documento WO 96/07408 (SmithKline Beecham) se han descrito formulaciones que comprenden ácido clavulánico y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, o un derivado similar de sal del mismo, por ejemplo citrato de sodio. En tales formulaciones, se postula que la presencia de citrato de calcio ayudaría a suprimir la intolerancia gastrointestinal asociada con la dosificación oral de productos que contienen clavulanato.

Además, la patente de EE.UU. Nº 5 051 262 (Elan Corp) describe la incorporación de un ácido inorgánico en una formulación de liberación modificada, para proporcionar un microambiente en el que el pH localmente modificado ayuda a proteger al ingrediente activo de la degradación.

De interés es la resistencia creciente de organismos patógenos, tales como los que se encuentran en las infecciones del tracto respiratorio, a agentes antiinfecciosos tales como amoxicilina/clavulanato de potasio, en particular *S pneumoniae* resistente a fármacos. Se está desarrollando en todo el mundo una creciente resistencia de *S pneumoniae* a la penicilina (debido a proteínas que se unen a penicilina modificada), y está afectando a resultados clínicos (véase por ejemplo, Applebaum P C, Ped Inf Dis J, 1996, 15(10), 932-9). Estas *S pneumoniae* resistentes a penicilina (PRSP) también se han denominado "DRSP" puesto que, a menudo, exhiben una susceptibilidad decreciente no sólo a la penicilina sino también a un intervalo más amplio de clases antimicrobianas, incluyendo macrólidos, azalidas, beta-lactamas, sulfonamidas y tetraciclinas. La amoxicilina (con o sin clavulanato), junto con algunas de las quinolonas más recientes, ha permanecido entre los fármacos orales activos frente a los aislados, resistentes de forma creciente, de *S pneumoniae*, basado tanto en los niveles de MIC como en las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos. Sin embargo, las velocidades de resistencia (y MIC) han seguido creciendo. La resistencia a la penicilina de *S. pneumoniae* se puede determinar según los criterios desarrollados por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS), como sigue: las cepas susceptibles tienen MIC $\leq$ 0,06 µg/ml, la resistencia intermedia se define como un MIC en el intervalo de 0,12 a 1,0 µg/ml mientras que la resistencia a la penicilina se define como un MIC $\geq$ 2 µg/ml. Además, se ha encontrado que un 10% de neumococos tienen ahora un MIC a la amoxicilina de 2 µg/ml.

En consecuencia, existe la necesidad de proporcionar nuevas formulaciones de amoxicilina/clavulanato que combi-

nen el perfil de seguridad conocido, y el amplio espectro, con la actividad mejorada frente a DRSP, incluyendo PRSP, con mayores MIC en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias en las que *S pneumoniae*, *H influenzae* y *M catarrhalis* son probables patógenos.

Para β-lactamas, incluyendo amoxicilina, se reconoce que el tiempo anterior de concentración inhibidora mínima (T > MIC) es el parámetro farmacodinámico más estrechamente relacionado con la eficacia. Para una variedad de β-lactamas, se logra una velocidad de cura bacteriológica de 85 a 100% cuando las concentraciones del suero exceden la MIC por encima de alrededor de 40% del intervalo de dosificación (Craig y Andes, Ped Inf Dis J, 1996, 15, 255-259). Para un intervalo de dosificación de 12 horas, éste es de alrededor de 4,8 horas.

Un parámetro adicional que puede ser de importancia es la relación de la concentración máxima en el plasma (Cmax) al valor de MIC, puesto que ésta se puede relacionar con el potencial para seleccionar la resistencia. Una relación demasiado baja puede favorecer el desarrollo de cepas resistentes. Preferiblemente, el valor C_{max} del plasma está muy por encima del valor de MIC, por ejemplo, al menos dos veces, más preferiblemente al menos tres veces, mucho más preferiblemente al menos cuatro veces, el valor de MIC.

En un estudio clínico que usa el comprimido de 875/125 mg de Augmentin se encontró que, cuando se dosificaba a intervalos de 12 horas, el tiempo por encima de MIC fue de alrededor del 40% para un MIC de 2 µg/ml, pero sólo de alrededor del 30% para un MIC de 4 µg/ml. El comprimido de 875/125 mg de Augmentin tiene un valor de C_{max} de 11,6 ± 2,8 µg/ml (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52 edición, 1998, 2802).

Basándose en las consideraciones anteriores, existe una necesidad continuada de proporcionar nuevos regímenes de dosis para amoxicilina/clavulanato que de perfiles farmacocinéticos óptimos para la amoxicilina a la vez que no se comprometa la biodisponibilidad del clavulanato, de forma que se maximice la terapia, particularmente frente a bacterias más resistentes, a la vez que se minimice el desarrollo (adicional) de resistencia. Se ha encontrado ahora que eso se puede lograr usando dosis más elevadas de amoxicilina que las contempladas previamente.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en seres humanos que comprende administrarles oralmente una cantidad terapéuticamente eficaz de amoxicilina y clavulanato de potasio, de forma que la cantidad de amoxicilina esté en el intervalo de 1900 a 2600 mg, preferiblemente 1950 a 2550 mg, y la cantidad de clavulanato de potasio es tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato es de 2:1 a 20:1, preferiblemente 7:1 a 20:1, más preferiblemente 14:1 a 20:1, en intervalos de alrededor de 12 h.

Preferiblemente, el régimen de dosis proporciona una concentración media de amoxicilina en el plasma de 4 μg/ml durante al menos 4,4 h, preferiblemente al menos 4,6 h, más preferiblemente al menos 4,8 h, mucho más preferiblemente durante alrededor de 6 h o más.

Más preferiblemente, el régimen de dosis proporciona una concentración media de amoxicilina en el plasma de 8 μg/ml durante al menos 4,4 h, más preferiblemente al menos 4,6 h, mucho más preferiblemente al menos 4,8 h.

Preferiblemente, el régimen de dosis proporciona una concentración máxima media de amoxicilina en el plasma (C_{max}) que es al menos 8 μg/ml, preferiblemente al menos 12

μg/ml, aún más preferiblemente al menos 14 μg/ml, mucho más preferiblemente al menos 16 μg/ml.

Preferiblemente, la concentración media de amoxicilina en el plasma y la concentración máxima media de amoxicilina en el plasma se miden después de la administración oral de una formulación que comprende amoxicilina al comienzo de una comida ligera.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en seres humanos que comprende administrarles una cantidad terapéuticamente eficaz de amoxicilina y clavulanato de potasio de forma que la cantidad de amoxicilina esté en el intervalo de 1400 a 1900 mg, preferiblemente 1500 a 1900 mg, y la cantidad de clavulanato de potasio es tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato es de 2:1 a 14:1, preferiblemente 7:1 a 14:1, más preferiblemente 12:1 a 14:1, a intervalos de alrededor de 12 H, tal que el régimen de dosis proporcione una concentración media de amoxicilina en el plasma de 4 μg/ml durante al menos 4,4 h, preferiblemente al menos 4,6 h, más preferiblemente al menos 4,8 h, mucho más preferiblemente durante alrededor de 6 h o más; más preferiblemente una concentración media de amoxicilina en el plasma de 8 μg/ml durante al menos 4,4 h, más preferiblemente al menos 4,6 h, mucho más preferiblemente al menos 4,8 h, y una concentración máxima media de amoxicilina en el plasma (C_{max}) que es al menos 8 μg/ml, preferiblemente al menos 12 μg/ml, aún más preferiblemente al menos 14 μg/ml, mucho más preferiblemente al menos 16 μg/ml.

Las infecciones bacterianas susceptibles de ser curadas por la presente invención incluyen infecciones causadas por los microorganismos *S pneumoniae* (incluyendo *S pneumoniae* Resistente a Fármacos (DRSP), por ejemplo *S pneumoniae* Resistente a Penicilina (PRSP)), y/o los patógenos respira-

torios que producen β-lactamasa, más notablemente *H influenzae* y *M catarrhalis*, tales como infecciones del tracto respiratorio, incluyendo neumonía adquirida en comunidad (CAP), exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (AECB) y sinusitis bacteriana aguda (ABS), en las que los mayores puntos de ruptura, que se obtienen a través del perfil farmacocinético mejorado, serán especialmente ventajosos comparados con los agentes antibacterianos existentes. La mayoría de las infecciones respiratorias de pacientes externos están causadas bien por *S pneumoniae* y/o bien por las bacterias productoras de β-lactamasa, y se tratan empíricamente de forma que hay una necesidad continuada de un método de tratamiento, tal como la presente invención, que proporcione un espectro de actividad que cubra todos los patógenos mencionados. La duración de la terapia generalmente estará entre 7 y 14 días, típicamente 7 días para indicaciones tales como exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, pero de 10 días para sinusitis bacteriana aguda. Típicamente, los regímenes de dosis se diseñan para pacientes adultos, antes que para pacientes pediátricos.

El término "amoxicilina" se usa genéricamente para referirse a amoxicilina o una sal alcalina de la misma, en particular amoxicilina trihidratada y amoxicilina de sodio (cristalizada), sin distinción y excepto que se indique lo contrario.

Excepto que se indique lo contrario, los pesos de amoxicilina y clavulanato (de potasio) se refieren a los pesos equivalentes de los ácidos libres correspondientes. Además, se apreciará que en la práctica, los pesos de amoxicilina y clavulanato incorporados en una formulación se ajustarán posteriormente, de acuerdo con la práctica convencional, para tener en cuenta la potencia de la amoxicilina y del clavulanato.

En una primera realización, se puede suministrar una dosis de amoxicilina de 1900 a 2600 mg y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio desde una formulación de liberación inmediata. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en seres humanos que comprende administrarles una cantidad terapéuticamente eficaz de amoxicilina y clavulanato de potasio de forma que la cantidad de amoxicilina esté en el intervalo de 1900 a 2600, preferiblemente 1950 a 2550 mg, y la cantidad de clavulanato de potasio es tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato es de 2:1 a 20:1, preferiblemente 7:1 a 20:1, más preferiblemente 14:1 a 20:1, a intervalos de alrededor de 12 h, en el que la dosis se suministra a partir de una formulación inmediata.

Como se usa aquí, la expresión "liberación inmediata" se refiere a la liberación de la mayoría del contenido del material activo dentro de un período de tiempo relativamente corto, por ejemplo dentro de 1 hora, preferiblemente dentro de 30 minutos, después de la ingestión oral. Los ejemplos de tales formulaciones de liberación inmediata incluyen comprimidos tragables convencionales, comprimidos dispersables, comprimidos masticables, sobrecitos de dosis única, y cápsulas.

Las dosis representativas incluyen 2000/125, 2250/125 y 2500/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio, respectivamente. Una dosis preferida es 2000/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio.

La dosis en una formulación de liberación inmediata se puede proporcionar como un comprimido único, por ejemplo, un comprimido dispersable, un comprimido masticable, que también puede ser efervescente y/o dispersable, una cápsula de dosis única o un sobrecito de dosis única, que compren-

de, por ejemplo, 2000, 2250 ó 2500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio. Como alternativa, la dosis puede estar formada por un número de comprimidos o cápsulas más pequeños, a saber, 2, 3 ó 4, algunos de los cuales pueden ser iguales y algunos de los cuales puede comprender sólo amoxicilina y nada de clavulanato de potasio. Los ejemplos representativos de tales comprimidos más pequeños incluyen comprimidos masticables, comprimidos dispersables, y comprimidos masticables que también pueden ser efervescentes y/o dispersables. Por ejemplo, de este modo, se puede proporcionar una dosis de 2000 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio mediante una combinación de tres comprimidos, comprendiendo cada uno 500 mg de amoxicilina, y un comprimido que comprende 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio. Como alternativa, tal dosis se puede proporcionar mediante dos comprimidos, comprendiendo cada uno 1000/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio. Además, se puede proporcionar una dosis de 2250 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio mediante una combinación de cuatro comprimidos que comprenden 500 mg de amoxicilina y un comprimido que comprende 250 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio, o dos comprimidos que comprenden 875 mg de amoxicilina y un comprimido que comprende 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio. Además, se puede proporcionar una dosis de 2500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio mediante una combinación de cuatro comprimidos que comprenden 500 mg de amoxicilina y un comprimido que comprende 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio. Los comprimidos que comprenden 500 y 875 mg de amoxicilina y 250/125, 500/125 y 875/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio están ya comercialmente disponibles.

Se apreciará que los comprimidos de liberación inmediata que comprenden 1000/62,5 mg son nuevos. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en comprimidos que comprende 1000 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos de liberación inmediata que comprenden 1000/62,5 mg se pueden preparar fácilmente adaptando composiciones descritas previamente para comprimidos de 875/125 y 1000/125 mg (véase, por ejemplo, los documentos WO 95/28927 y WO 98/35672, SmithKline Beecham).

También se apreciará que los sobrecitos de dosis única, de liberación inmediata, que comprenden 2000/125 mg, 2250/125 mg o 2500/125 mg, o las semicantidades correspondientes de las mismas, son nuevas. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de un sobrecito de dosis única que comprende 2000, 2250 ó 2500 mg ± 5% de amoxicilina y 125 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 18:1 ó 20:1, respectivamente, o las semicantidades correspondientes de las mismas, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales sobrecitos se pueden preparar fácilmente adaptando composiciones descritas previamente para sobrecitos de 875/125 y 1000/125 mg (véase, por ejemplo, los documentos WO 92/19277 y WO 98/35672, SmithKline Beecham).

Se apreciará además que los comprimidos masticables de liberación inmediata, que comprenden 2000, 2250 ó 2500/125 mg, son nuevos. En consecuencia, en un aspecto adicional,

la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación inmediata en forma de un comprimido masticable, opcionalmente efervescente, que comprende 2000, 2250 ó 2500 mg de amoxicilina y 125 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 18:1 ó 20:1, respectivamente, o las semicantidades correspondientes de las mismas, en combinación con una base masticable y, si es efervescente, un par efervescente, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales comprimidos masticables se pueden preparar fácilmente adaptando composiciones descritas previamente para comprimidos masticables que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio (véase, por ejemplo, los documentos EP-A-0 396 335, Beecham Group y WO 98/35672, SmithKline Beecham).

En una segunda realización, se puede suministrar una dosis de amoxicilina de 1900 a 2600 mg y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio a partir de una formulación de liberación modificada. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en seres humanos que comprende administrarles una cantidad terapéuticamente eficaz de amoxicilina y clavulanato de potasio, de forma que la cantidad de amoxicilina esté en el intervalo de 1900 a 2600 mg, preferiblemente 1950 a 2550 mg, y el clavulanato de potasio está presente en una cantidad prorrateada tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 20:1, preferiblemente 7:1 a 20:1, más preferiblemente 14:1 a 20:1, en intervalos de alrededor de 12 h, en los que la dosis se suministrará a partir de una formulación de liberación modificada.

En una tercera realización, se puede suministrar una dosis de amoxicilina de 1400 a 1900 mg y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio a partir de una

formulación de liberación modificada. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en seres humanos que comprende administrarles una cantidad terapéuticamente eficaz de amoxicilina y clavulanato de potasio, de forma que la cantidad de amoxicilina esté en el intervalo de 1400 a 1900 mg, preferiblemente 1500 a 1900 mg, y el clavulanato de potasio está presente en una cantidad prorrateada tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 14:1, preferiblemente 7:1 a 14:1, más preferiblemente 12:1 a 14:1, en intervalos de alrededor de 12 h, en los que la dosis se suministrará a partir de una formulación de liberación modificada.

Como se usa aquí, la expresión "liberación modificada" se refiere a la liberación de la sustancia del fármaco a partir de una formulación farmacéutica que lo hace a velocidad más lenta que a partir de una formulación de liberación inmediata, tal como un comprimido masticable o cápsula convencionales, y puede incluir una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta. Las formulaciones de liberación modificada son bien conocidas en la técnica; véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Decimonovena edición, 1995, Mack Publishing Co, Pennsylvania, USA.

Preferiblemente, las formulaciones de liberación modificada de la presente invención se formulan de forma que la liberación de amoxicilina se efectúa predominantemente a través del estómago y del intestino delgado, tal que se maximice la absorción a través de la localización de absorción específica de la amoxicilina en el intestino delgado. Preferiblemente, el perfil de absorción de la amoxicilina está formado de la contribución a partir de un componente de liberación inmediata que se complementa entonces y se

extiende con una contribución en curso de un componente de liberación lenta. Preferiblemente, el clavulanato de potasio se libera de forma sustancialmente inmediata a partir de la formulación, cuando la formulación alcanza el estómago, y se absorbe allí, minimizando con ello el riesgo de degradación por una exposición prolongada al estómago. Tales formulaciones se formulan preferiblemente tal que la liberación de amoxicilina y clavulanato de potasio ocurre predominantemente dentro de las 3 horas de ingestión de la formulación.

Típicamente, una dosis proporcionará 125 mg de clavulanato de potasio, la cantidad aprobada en regímenes existentes en los que se administra una cantidad menor de amoxicilina.

Las dosis de liberación modificada representativas incluyen 1500/125, 1750/125 y 2000/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio, respectivamente. Una dosis preferida es 2000/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio.

La dosis en una formulación de liberación modificada se puede proporcionar convenientemente como un número de comprimidos o cápsulas masticables, por ejemplo dos, tres o cuatro, que pueden ser iguales, y algunos de los cuales puede comprender sólo amoxicilina y nada de clavulanato de potasio. De este modo, por ejemplo, se puede proporcionar una dosis de 2000 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio mediante dos comprimidos que comprenden, cada uno, 1000/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio; un comprimido que comprende 1000 mg de amoxicilina y un comprimido que comprende 1000/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio; dos comprimidos que comprenden, cada uno, 1000/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio; o cuatro comprimidos que comprenden, cada uno, 500/32,25 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio. Además,

se puede proporcionar una dosis de 1750 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio mediante dos comprimidos que comprenden, cada uno, 875/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio; o un comprimido que comprende875 mg de amoxicilina y un comprimido que comprende 875/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio. Un comprimido preferido comprende 1000/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio.

La dosis en una formulación de liberación modificada también se puede proporcionar como un comprimido único. Debido a las cantidades de sustancia del fármaco usada, aquél sería preferiblemente otro comprimido distinto de un comprimido tragable, por ejemplo, un comprimido dispersable o un comprimido masticable, que también puede ser efervescente y/o dispersable, o un comprimido dispersable. También se puede proporcionar convenientemente una dosis única unitaria como un sobrecito de dosis única. Se apreciará que la dosis también se puede proporcionar como un número de comprimidos o sobrecitos no tragables, más pequeños, por ejemplo, 2 x 1000/62,5 mg o 4 x 500/32,25 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio.

Preferiblemente, en la formulación de liberación modificada, todo el clavulanato de potasio se proporciona en una fase de liberación inmediata, mientras que la amoxicilina se proporciona tanto en una fase de liberación inmediata como en una fase de liberación lenta.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en la relación de 2:1 a 20:1, preferiblemente 7:1 a 20:1, más preferiblemente 12:1 a 20:1, mucho más preferiblemente 14:1 a 16:1, en la que todo el clavulanato de potasio y una primera parte de la amoxicilina se formulan

con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación inmediata del clavulanato de potasio y una primera parte de la amoxicilina, para formar una fase de liberación inmediata, y que comprende además una segunda parte de amoxicilina formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación lenta de la segunda parte de amoxicilina, para formar una fase de liberación lenta.

Como se usa aquí, la expresión "liberación lenta" se refiere a la liberación gradual pero continua o sostenida, a lo largo de un período relativamente prolongado, del contenido del material activo (en este caso, amoxicilina), después de la ingestión oral, y que comienza cuando la formulación alcanza el estómago y empieza a desintegrarse/disolverse. La liberación continuará a lo largo de un período de tiempo, y puede continuar hasta y después que la formulación alcanza el intestino. Esto se puede contrastar con la expresión "liberación retrasada" en la que la liberación del activo no comienza inmediatamente una vez que la formulación alcanza el estómago, sino se retrasa durante un período de tiempo, por ejemplo, hasta que la formulación alcanza el intestino, cuando el pH creciente se usa para liberar por disparo el activo a partir de la formulación.

Preferiblemente, la formulación de liberación modificada tiene un perfil de disolución *in vitro* en el que el 45 a 55% del contenido de la amoxicilina se disuelve en 30 min; adicionalmente, en el que el 50 a 75%, preferiblemente 55 a 65% del contenido de la amoxicilina se disuelve en 60 min; adicionalmente, en el que el 55 a 85%, preferiblemente el 60 a 70% del contenido de la amoxicilina se disuelve en 120 min; adicionalmente, en el que el 75 a 95%, preferiblemente 75 a 85% del contenido de la amoxicilina se disuelve en 180 min; y, adicionalmente, en el que el 70 a 100%, pre-

feriblemente 75 a 100% del contenido de la amoxicilina se disuelve en 240 min. En comparación, un comprimido convencional de amoxicilina, de liberación inmediata se disuelve de forma esencialmente completa en 30 minutos. El perfil de disolución se puede medir en un ensayo de disolución estándar, por ejemplo, la Prueba de Disolución <711>, Aparato 2, proporcionado en USP 23, 1995, a 37,0 ± 0,5°C, usando agua desionizada (900 ml) y una velocidad de paletas de 75 r.p.m.

Preferiblemente, la formulación de liberación modificada tiene un perfil bifásico *in vivo*, con respecto a amoxicilina, que es un arranque inicial a partir de la fase de liberación inmediata para proporcionar un valor de C_{max} aceptable, suplementado por una contribución adicional de la fase de liberación lenta, para extender el parámetro T>MIC hasta un valor aceptable.

Preferiblemente, la formulación modificada proporciona un valor de la "Curva Bajo el Área" (AUC) que es sustancialmente similar a, por ejemplo, al menos el 80%, preferiblemente al menos el 90%, más preferiblemente alrededor del 100%, del de la dosis correspondiente de amoxicilina tomada como una formulación convencional (de liberación inmediata), a lo largo del mismo período de dosificación, maximizando con ello la absorción del componente de amoxicilina a partir del componente de liberación lenta.

El perfil farmacocinético para la dosificación de la presente invención se puede determinar fácilmente a partir de un estudio de biodisponibilidad de la dosis única en voluntarios humanos. Entonces se pueden determinar fácilmente las concentraciones de amoxicilina en el plasma, según procedimientos bien conocidos y documentados en la técnica.

Las formulaciones de liberación modificada representativas incluyen un comprimido, incluyendo comprimidos traga-

bles, comprimidos dispersables, comprimidos masticables que también pueden ser efervescentes y/o dispersables, y una cápsula, gránulos o un sobrecito, típicamente un comprimido tragable.

Las formulaciones de liberación modificada representativas, que tienen una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta, proporcionan una dosis única en el intervalo de 700 a 1300 mg, preferiblemente 950 a 1300 mg de amoxicilina, por ejemplo, dosis unitarias de 1000, 875 y 750/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato. Como alternativa, y cuando el tamaño físico de la forma de dosificación no es un problema, la dosis unitaria puede proporcionar toda la dosis, por ejemplo, un sobrecito de dosis única, un comprimido masticable o un comprimido dispersable puede comprender 1400 a 2600 mg, preferiblemente 1900 a 2600 mg de amoxicilina, por ejemplo, dosis unitarias de 2000, 1750 y 1500/125 mg de amoxicilina/clavulanato. Se apreciará que tales formulaciones de 1000, 875 y 750/62,5 mg son nuevas.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que tiene una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta, y que comprende:

(a) una dosis unitaria en el intervalo de 700 a 1300 mg, preferiblemente 950 a 1300 mg de amoxicilina, y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 14:1 ó 12:1, por ejemplo, dosis unitarias de 1000, 875 o 750 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, respectivamente, o

(b) una dosis unitaria en el intervalo de 1400 a 2600 mg, preferiblemente 1900 a 2600 mg de amoxicilina, y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 14:1 ó 12:1, por

ejemplo, dosis unitarias de 2000, 1750 o 1500 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, respectivamente,

en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la relación de amoxicilina en las fases de liberación inmediata y lenta es de 3:1 a 1:3, más preferiblemente de 2:1 a 2:3, aún más preferiblemente 3:2 a 1:1. Las relaciones representativas incluyen alrededor de 2:1, 9:7 ó 1:1. Se encuentra útil emplear un exceso de amoxicilina en la fase de liberación inmediata, para asegurar un valor adecuado de $C_{máx}$.

En las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, la porción de amoxicilina que se libera inmediatamente se puede proporcionar como amoxicilina trihidratada, o una sal alcalina de la misma, por ejemplo, amoxicilina de sodio o de potasio, preferiblemente, amoxicilina de sodio (cristalizada), o una mezcla de las mismas, preferiblemente amoxicilina trihidratada; mientras que la porción de amoxicilina que se libera lentamente se proporciona como amoxicilina trihidratada, o una sal alcalina de la misma, por ejemplo, amoxicilina de sodio (cristalizada) o de potasio, o una mezcla de las mismas, preferiblemente, amoxicilina de sodio (cristalizada).

Preferiblemente, la formulación de liberación modificada es un comprimido. En un comprimido de liberación modificada preferido, que comprende 1000 mg de amoxicilina y 62,5 mg de clavulanato de potasio, la fase de liberación inmediata comprende alrededor de 563 mg ± 5% de amoxicilina trihidratada y alrededor de 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, y la fase de liberación lenta comprende alrededor

de 438 mg ± 5% de amoxicilina, preferiblemente como amoxicilina de sodio (cristalizada).

En un comprimido de liberación modificada representativo de la presente invención, la fase de liberación inmediata comprende alrededor de 438 mg de amoxicilina, preferiblemente amoxicilina trihidratada, y alrededor de 62,5 mg de clavulanato de potasio, y la fase de liberación lenta comprende alrededor de 438 mg de amoxicilina, preferiblemente como amoxicilina de sodio (cristalizada), proporcionando en conjunto un comprimido de 875/62,5 mg (14:1).

En un comprimido representativo adicional de la presente invención, la fase de liberación inmediata comprende alrededor de 500 mg de amoxicilina y alrededor de 62,5 mg de clavulanato de potasio, y la fase de liberación lenta comprende alrededor de 250 mg de amoxicilina, preferiblemente como amoxicilina de sodio (cristalizada), proporcionando en conjunto un comprimido de 750/62,5 mg (12:1).

Se apreciará que el uso de una mezcla de amoxicilina trihidratada y amoxicilina de sodio es generalmente más aplicable a otras formulaciones farmacéuticas que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en una relación de 1:1 a 30:1, preferiblemente 2:1 a 20:1, más preferiblemente 12:1 a 20:1, aún más preferiblemente 14:1 a 16:1, en la que la amoxicilina se proporciona como una mezcla de amoxicilina trihidratada y amoxicilina de sodio en una relación de 3:1 a 1:3, más preferiblemente de 2:1 a 2:3, aún más preferiblemente 3:2 a 1:1. Preferiblemente, la amoxicilina de sodio es amoxicilina de sodio cristalizada. Los tipos de formulación representativos incluyen comprimidos, incluyendo comprimidos de liberación modificada y de libe-

ración inmediata, como se describen aquí, así como otras formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, sobrecitos de dosis única y gránulos. Los comprimidos representativos incluyen aquellos que comprenden 1000, 875, 500 y 250 mg de amoxicilina y un peso correspondiente de clavulanato de potasio. Las relaciones representativas incluyen 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 y 16:1 (amoxicilina:clavulanato). Preferiblemente, en las formulaciones de liberación modificada de la presente invención, la amoxicilina en la fase de liberación inmediata consiste esencialmente en amoxicilina trihidratada, y la amoxicilina de la fase de liberación lenta consiste esencialmente en amoxicilina de sodio.

Para una formulación en comprimidos, las fases de liberación inmediata y lenta se pueden proporcionar en un número de formatos diferentes.

En un aspecto preferido, las fases de liberación inmediata y lenta se proporcionan como capas separadas de un comprimido en capas.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación en comprimidos, en capas, que comprende clavulanato de potasio y amoxicilina en una fase de capa de liberación inmediata , y amoxicilina en una capa de liberación lenta. El comprimido en capas puede tener dos capas, o dos capas más una o más capas barreras, así como una capa de recubrimiento. Como se usa aquí, el término comprimido "bicapa" se refiere a un comprimido que consiste en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, opcionalmente con una capa de recubrimiento.

Una capa de liberación inmediata puede ser, por ejemplo, una capa que se desintegra inmediata o rápidamente, y que tiene una composición similar a aquella de comprimidos conocidos que se desintegran inmediata o rápidamente. Por

28 AT

ejemplo, la capa puede comprender, además del contenido de material activo, excipientes, incluyendo diluyentes tales como celulosa microcristalina; agentes disgregantes tales como polivinilpirrolidona reticulada (CLPVP), glicolato de almidón sódico; auxiliares de la compresión tales como dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Tal capa de liberación inmediata puede comprender alrededor de 60 a 85% (todos los porcentajes dados aquí son porcentajes en peso, excepto que se establezca lo contrario), preferiblemente 70 a 85% del contenido de material activo, alrededor de 10 a 30%, preferiblemente 10 a 20%, de cargas/auxiliares de la compresión, y cantidades convencionales de agentes disgregantes y lubricantes, típicamente alrededor de 0,5 a 3%, etc.

Un tipo alternativo de capa de liberación inmediata puede ser una capa hinchable que tiene una composición que incorpora materiales poliméricos, que se hinchan inmediatamente y de forma extensa en contacto con agua o medios acuosos, para formar una masa hinchada permeable al agua pero relativamente grande. El contenido de material activo se puede lixiviar inmediatamente de esta masa.

Las capas de liberación lenta tienen una composición que comprende amoxicilina junto con un excipiente que retarda de la liberación, lo que permite la liberación lenta de amoxicilina. Los excipientes adecuados que retardan la liberación incluyen polímeros sensibles al pH, por ejemplo, polímero a base de copolímeros de ácido metacrílico, tales como Eudragit (marca registrada), que se pueden usar bien solos o con un plastificante; polímeros que retardan la liberación que tienen un alto grado de hinchamiento en contacto con agua o medios acuosos, tal como los contenidos del estómago; materiales poliméricos que forman un gel en

contacto con agua o medios acuosos; y materiales poliméricos que tienen tanto características de hinchamiento como gelantes en contacto con agua o medios acuosos.

Los polímeros que retardan la liberación, que tienen un alto grado de hinchamiento, incluyen, *entre otros*, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa de alto peso molecular, carboximetilamida, copolímero de metacrilato de potasio divinilbenceno, poli(metacrilato de metilo), polivinilpirrolidona reticulada, poli(alcoholes vinílicos) de alto peso molecular, etc.

Los polímeros gelables que retardan la liberación incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, poli(alcoholes vinílicos) de bajo peso molecular, polioxietilenglicoles, polivinilpirrolidona no reticulada, goma xantana, etc.

Los polímeros que retardan la liberación, que poseen simultáneamente propiedades de hinchamiento y gelantes, incluyen hidroxipropilmetilcelulosa de viscosidad media y poli(alcoholes vinílicos) de viscosidad media.

Un polímero preferido que retarda la liberación es la goma xantana, en particular un grado de malla fina de goma xantana, preferiblemente goma xantana de grado farmacéutico, malla 200, por ejemplo, el producto Xantural 75 (también conocido como Keltrol CR, marca registrada, Monsanto, 800 N Lindbergh Blvd, St Louis, MO 63167, USA). La goma xantana es un polisacárido que, con la hidratación, forma una capa de gel viscoso alrededor del comprimido a través del que se tiene que difundir el activo. Se ha mostrado que cuanto menor sea el tamaño de partícula, más lenta es la velocidad de liberación. Además, la velocidad de liberación de la sustancia fármaco depende de la cantidad de goma xantana usada, y se puede ajustar para dar el per-

fil deseado. En el documento EO 0 234 670-A (Boots Co plc) se describen formulaciones de liberación controlada que comprenden de 7,5 a 25% de goma xantana. La realización preferida es un comprimido que comprende ibuprofeno como la sustancia fármaco y 15-20% de goma xantana, que se toma una vez al día.

Los ejemplos de otros polímeros que se pueden usar incluyen Methocel K4M (marca registrada), Methocel E5 (marca registrada), Methocel E50 (marca registrada), Methocel E4M (marca registrada), Methocel K15M (marca registrada), y Methocel K100M (marca registrada). Un ejemplo de una mezcla de polímero adecuada es una mezcla de Methocel E5 y K4M, por ejemplo, 1:1 p/p.

Otros polímeros conocidos que retardan la liberación, que se pueden incorporar, incluyen hidrocoloides tales como gomas naturales o sintéticas, derivados de celulosa distintos de aquellos enumerados anteriormente, sustancia a base de hidrato de carbono tales como goma arábiga, goma de tragacanto, goma de algarrobilla, goma de guar, pectina, carrageenina, alginatos solubles e insolubles, carboxipolimetileno, caseína, zeína, y similares, y sustancias proteináceas tales como gelatina.

Tal capa de liberación lenta puede contener polímeros que se hinchan inmediatamente en contacto con agua o medios acuosos, de manera que forman una masa hinchada relativamente grande que no se descarga inmediatamente del estómago al intestino.

La capa de liberación lenta también puede incluir diluyentes tales como lactosa; auxiliares de la compresión tales como celulosa microcristalina; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. La capa de liberación lenta puede comprender adicionalmente agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada (CLPVP) y glico-

lato de almidón sódico; aglutinantes tales como povidona (polivinilpirrolidona); agentes secantes, tales como dióxido de silicio; y excipientes solubles tales como manitol u otros azúcares solubles. Típicamente, la capa de liberación lenta comprende de alrededor de 60 a 80% en peso de amoxicilina; de 10 a 20% en peso de diluyente/auxiliar de la compresión, y de 1 a 2,5% en peso de agente lubricante.

Cuando se usa goma xantana como polímero que retarda la liberación, la capa contiene de 60 a 80% de amoxicilina, de 1 a 25%, preferiblemente de 2 a 15%, más preferiblemente de 4 a 15% de goma xantana, de 10 a 30%, preferiblemente 10 a 20% de cargas/auxiliares de la compresión, y cantidades convencionales de agentes lubricantes, estando todos los % en peso de la capa. En una realización preferida, la capa de liberación lenta comprende de 70 a 80% de amoxicilina, de 4 a 10% de goma xantana, de 10 a 20% de celulosa microcristalina, y de 1 a 2,5% de estearato de magnesio, estando todos los % en peso de la capa.

Cuando se usan polímeros que retardan la liberación distintos de goma xantana, la capa de liberación lenta puede contener aproximadamente de 30 a 70%, preferiblemente de 40 a 60% de amoxicilina, de 15 a 45% de polímero que retarda la liberación, de 0 a 30% de cargas/auxiliares de la compresión, cantidades convencionales de agentes lubricantes, y de 5 a 20% de excipientes solubles, estando todos los % en peso de la capa.

Se ha encontrado también sorprendentemente que, cuando la amoxicilina en la capa de liberación lenta está en forma de una sal soluble de la misma, tal como amoxicilina de sodio, entonces la liberación de la misma se puede retardar por inclusión de un ácido orgánico.

En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un ácido orgánico farmacéu-

ticamente aceptable como un excipiente que retarda la liberación en una formulación que comprende una sal soluble, farmacéuticamente aceptable, de amoxicilina, por ejemplo, amoxicilina de sodio o de potasio, preferiblemente amoxicilina de sodio.

Se apreciará que el uso de un ácido orgánico como excipiente que retarda la liberación es aplicable de forma más general más allá de las formulaciones particulares descritas aquí en lo sucesivo.

En consecuencia, la presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende una sal soluble farmacéuticamente aceptable de amoxicilina, por ejemplo, amoxicilina de sodio, en una fase de liberación lenta, que comprende además un excipiente que retarda la liberación, que es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, presente en una relación molar de 100:1 a 1:10, preferiblemente 50:1 a 1:5, más preferiblemente 20:1 a 1:2 (amoxicilina a ácido orgánico).

Se cree que el contacto íntimo entre el ácido orgánico y la sal de amoxicilina, en la formulación farmacéutica, por ejemplo, como consecuencia de la formación de gránulo compacto o compresión directa en un comprimido, causa cierta forma de interacción que modifica la liberación del componente de amoxicilina a partir de la formulación.

Las sales solubles farmacéuticamente aceptables de amoxicilina incluyen sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio, y sal de ácido tales como hidrocloruro de amoxicilina. Preferiblemente la sal [illegible] de sodio, más preferiblemente amoxicilina de sodio cristalizada.

Como se usa aquí, la expresión "ácido orgánico farmacéuticamente aceptable" se refiere a ácidos orgánicos que

no tienen efectos farmacológicos *per se*, tienen propiedades organolépticas aceptables, tienen densidad aceptable, no tienen un pH extremo, y son preferiblemente sólidos. Los ejemplos de los mismos incluyen ácido monocarboxílicos y ácidos policarboxílicos que tienen de 2 a 25, preferiblemente de 2 a 10, átomos de carbono; ácidos aril monocíclicos y policíclicos tales como ácido benzoico; así como sales monohidrogenadas, dihidrogenadas, etc., metálicas de ácidos multivalentes. Se puede usar un único ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, o se pueden usar dos o más de ellos en combinación. Preferiblemente, el ácido orgánico es un ácido alquil o alquenil carboxílico de $C_{(2-10)}$ que tiene uno, dos o tres grupos ácido carboxílico; y opcionalmente con uno o más sustituyentes hidroxilo o un grupo CO adicional en la cadena de carbono, por ejemplo, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido adípico, ácido láctico, ácido levulínico, ácido sórbico, o un ácido de frutas tal como ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico o ácido cítrico, o una sal ácida de los mismos, más preferiblemente ácido cítrico anhidro.

El ácido orgánico se puede usar solo, o en combinación con un polímero que retarda la liberación, como se describe aquí anteriormente. Una combinación preferida comprende ácido cítrico y un polímero gelable que retarda la liberación, en particular goma xantana. En presencia del ácido orgánico, por ejemplo, ácido cítrico, se puede usar goma xantana en una cantidad más baja que cuando se incluye por sí sola, por ejemplo, de 0,5 a 8%, preferiblemente 1 a 5%, típicamente alrededor de 2% en peso de la capa de liberación lenta.

Cuando se usa un ácido orgánico como un excipiente que retarda la liberación, la capa de liberación lenta contiene de 60 a 80% de una sal soluble de amoxicilina, de 10 a 30%,

preferiblemente 10 a 20% de cargas/auxiliares de la compresión, y cantidades convencionales de agentes lubricantes, estando todos los % en peso de la capa. En una realización preferida, la capa de liberación lenta comprende de 60 a 70% de una sal soluble de amoxicilina, de 10 a 20% de celulosa microcristalina, y de 1 a 2,5% de estearato de magnesio, estando todos los % en peso de la capa.

En un ejemplo representativo, un comprimido en capas comprende, en la capa de liberación lenta, amoxicilina de sodio cristalizada y ácido cítrico, en una relación molar de alrededor de 50:1 a 1:2, preferiblemente 20:1 a 1:2, más preferiblemente 2:1 a 1:1,2, aún más preferiblemente alrededor de 1:1. En una realización preferida, la capa de liberación lenta comprende alrededor de 438 mg ± 5% de amoxicilina de sodio cristalizada, alrededor de 78 mg ± 10% de ácido cítrico y alrededor de 2% en peso de goma xantana.

En un comprimido en capas preferido, que comprende 1000 mg de amoxicilina y 62,5 mg de clavulanato de potasio, la capa de liberación inmediata comprende alrededor de 563 mg ± 5% de amoxicilina, preferiblemente amoxicilina trihidratada, y alrededor de 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, y la capa de liberación lenta comprende alrededor de 438 mg ± 5% de clavulanato de potasio, preferiblemente amoxicilina de sodio cristalizada, alrededor de 78 mg ± 10% de ácido cítrico y alrededor de 2% en peso de goma xantana.

Las formulaciones en comprimidos de la invención también pueden incluir una o más capas barrera, que pueden estar localizadas entre las respectivas primera y segunda capas, y/o en una o más de las superficies externas de las primera o segunda capas, por ejemplo, las caras extremas de las capas de un comprimido sustancialmente cilíndrico. Tales capas barrera pueden, por ejemplo, estar compuestas de

polímeros que bien son sustancial o completamente impermeables al agua o medios acuosos, o bien son erosionables lentamente en agua o medios acuosos o líquidos biológicos, y/o que se hinchan en contacto con agua o medios acuosos. Adecuadamente, la capa barrera debería ser tal que retenga estas características al menos hasta la transferencia completa, o sustancialmente completa, del contenido de material activo al medio que lo rodea.

Los polímeros adecuados para la capa barrera incluyen acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, celulosas y derivados de los mismos, tales como etilcelulosas, acetato propionato de celulosa, polietilenos y poli(alcoholes vinílicos), etc. Las capas barrera que comprenden polímeros, que se hinchan en contacto con agua o medios acuosos, pueden hincharse hasta tal extremo que la capa hinchada forma una masa hinchada relativamente grande, cuyo tamaño retrasa su descarga inmediata desde el estómago al intestino. La capa barrera puede tener ella misma contenido de material activo, por ejemplo, la capa barrera puede ser una capa de liberación lenta o retrasada. Las capas barrera pueden tener típicamente un espesor individual de 2 mm a 10 micras.

Los polímeros adecuados para capas barrera que son relativamente impermeables al agua incluyen las series Methocel (marca registrada) de polímeros mencionados más arriba, por ejemplo, Methocel K100M, Methocel K15M, Methocel E5 y Methocel E50, usados solos o combinados, u opcionalmente combinados con un polímero Ethocel (marca registrada). Tales polímeros se pueden usar adecuadamente en combinación con un plastificante, tal como aceite de ricino hidrogenado. La capa barrera también puede incluir aglutinantes, cargas, agentes lubricantes y auxiliares de la compresión, etc., convencionales, tales como Polyvidon K30 (marca re-

gistrada), estearato de magnesio, y dióxido de silicio, por ejemplo Syloid 244 (marca registrada).

La formulación en comprimidos de la invención se puede cubrir totalmente o en parte con una capa de recubrimiento, que puede ser una capa protectora, para prevenir la entrada de humedad o daño al comprimido. La capa de recubrimiento puede contener por sí sola contenido de material activo, y puede, por ejemplo, ser una capa de liberación inmediata, que se desintegra inmediatamente en contacto con agua o medios acuosos para liberar su contenido de material activo, por ejemplo, amoxicilina y clavulanato de potasio. Los materiales de recubrimiento preferidos comprenden hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol, con óxido de titanio como agente opacificante, por ejemplo, como se describe en el documento WO 95/28927 (SmithKline Beecham).

Así como el contenido de material activo, etc., el comprimido de la invención puede también incluir un agente que modifica el pH, tal como un tampón de pH, que puede estar contenido bien en la capa de liberación inmediata o bien en la capa de liberación lenta, o en un recubrimiento que rodea todo o parte del comprimido. Un tampón adecuado es hidrógenofosfato de calcio.

En un comprimido sin capa barrera, la capa de liberación inmediata comprende del 50 a 60%, y la capa de liberación lenta comprende del 40 a 50% del peso global del comprimido. Cuando está presente una capa barrera, la capa de liberación inmediata comprende típicamente de 40 a 50%, la capa de liberación lenta comprende de 35 a 45%, y la capa barrera comprende de 5 a 20% del peso global del comprimido.

Se ha encontrado que se puede obtener un perfil farmacocinético satisfactorio a partir de un comprimido en bicapa de la presente invención, sin la necesidad de incluir

una capa barrera. En consecuencia, se prefiere un comprimido bicapa. Esto también reduce la complejidad del procedimiento de fabricación.

Se apreciará que los comprimidos de 1000, 875 y 750/62,5 mg en capas, que tienen una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, son nuevos. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica en comprimidos en capas que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación lenta, y que comprende 700 a 1250 mg de amoxicilina y una cantidad prorrateada de clavulanato de potasio, preferiblemente 1000, 875 ó 750 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 14:1 ó 12:1, respectivamente, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, el comprimido en capas es un comprimido bicapa.

Adecuadamente, las formulaciones en comprimidos de la invención se pueden formar mediante técnicas conocidas de formación de comprimidos por compresión, por ejemplo, usando una prensa conocida para formar comprimidos multicapas. Preferiblemente, en una etapa preliminar se usa la compactación troceando y comprimiendo, o por rodillos, para formar granulados. Entonces se añaden los agentes lubricantes y auxiliares de la compresión (si se usan), para formar una mezcla de compresión para la compactación subsiguiente.

Los comprimidos bicapa preferidos de la presente invención se puede obtener mediante un procedimiento que comprende, como una fase más temprana, la formación de gránulos compactos de liberación lenta, que comprende las etapas de moler amoxicilina de sodio, una porción del agente diluyente/auxiliar de la compresión, tal como celulosa microcristalina (típicamente alrededor de 30%), una porción del

agente lubricante (típicamente alrededor de 70%) y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como un ácido de frutas, por ejemplo, ácido cítrico, y mezclar entonces con un polímero que retarda la liberación, tal como goma xantana, si está presente, y un auxiliar de la compresión, tal como dióxido de silicio coloidal, compactar la mezcla preparada, por ejemplo, en un compactador de rodillos, o troceando y comprimiendo, y entonces moler para formar gránulos de liberación lenta. Preferiblemente, tales gránulos tienen un tamaño en el intervalo de 100 a 1000 micras. La incorporación de goma xantana parece que también tiene un beneficio inesperado en la capacidad para ser tratados.

Tales gránulos compactos de liberación lenta se pueden mezclar entonces con otros excipientes, tales como el estearato de magnesio y la celulosa microcristalina que quedan, para formar una mezcla de compresión de liberación lenta.

Además, la amoxicilina trihidratada, el clavulanato de potasio (preferiblemente como una mezcla 1:1 con celulosa microcristalina), y la celulosa microcristalina (una porción del total usado), se muelen y se mezclan con un agente lubricante tal como estearato de magnesio (preferiblemente, alrededor de 5% del total), y entonces se compactan, por ejemplo, en un compactador de rodillos, o troceando y comprimiendo, y se muelen para formar gránulos compactos de liberación inmediata. Estos gránulos compactos de liberación inmediata se pueden mezclar entonces con otros excipientes, tales como el estearato de magnesio y la celulosa microcristalina que quedan (alrededor de 13%), un auxiliar de la compresión, tal como sílice coloidal, un agente disgregante, tal como glicolato de almidón, para formar una mezcla de compresión de liberación inmediata.

Las mezclas de compresión de liberación inmediata y de liberación lenta se pueden comprimir entonces como capas separadas en una prensa para comprimidos bicapa, para formar comprimidos bicapa.

Tales gránulos de liberación lenta son nuevos. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona gránulos compactos que comprenden una sal soluble de amoxicilina, por ejemplo, amoxicilina de sodio, un diluyente/auxiliar de compresión, y un ácido orgánico o un polímero que retarda la liberación, o una mezcla de los mismos, como se ha definido aquí anteriormente. Aún en otro aspecto, la presente invención también proporciona gránulos compactos que comprenden amoxicilina trihidratada, un diluyente/auxiliar de compresión, y un polímero que retarda la liberación, como se ha definido aquí anteriormente.

Como alternativa, se puede usar un procedimiento de densificación en seco, por ejemplo, fabricación de briquetas. Típicamente, el contenido de material activo, los modificadores del pH, tampones, cargas y/o diluyente, agentes que retardan la liberación, agentes disgregantes y los agentes aglutinantes, cuando se usan, se mezclan y entonces se añaden los lubricantes y los auxiliares de la compresión. La mezcla completa se puede comprimir entonces a elevada presión en una prensa para comprimidos. También se puede usar un procedimiento de granulación en húmedo, por ejemplo, con isopropanol como disolvente y Polyvidon K-30 (marca registrada) como el auxiliar de la granulación en húmedo.

La capa barrera, si está presente, se puede elaborar típicamente mediante una técnica de granulación en húmedo, o mediante técnicas de granulación en seco, tal como compactación por rodillos. Típicamente, el material barrera, por ejemplo Methocel (marca registrada), se suspende en un

disolvente, tal como etanol, que contiene un auxiliar de la granulación, tal como Ethocel o Polyvidon K-30 (marca registrada), seguido del mezclado, tamizado y granulación. Típicamente, se puede formar una primera capa, y entonces se deposita sobre ella una capa barrera, por ejemplo, mediante técnicas de compresión, pulverización o inmersión; entonces se puede formar la segunda capa de forma que la capa barrera está metida como en un sándwich entre las capas primera y segunda. Adicionalmente, o como alternativa, se pueden formar las capas primera y segunda, y entonces se forma una capa barrera, por ejemplo, mediante compresión, pulverización o inmersión, sobre una o más de las caras extremas del comprimido.

En el documento EP-A-0 131 147 (Beecham Group plc) se describe un procedimiento para la preparación de amoxicilina de sodio cristalizada.

Se sabe que el clavulanato de potasio es extremadamente sensible al agua. Por lo tanto, las formulaciones en comprimidos que contiene clavulanato de potasio deberían de elaborarse en condiciones secas, preferiblemente a humedad relativa del 30% o menos, y los ingredientes de la formulación se deberían secar previamente cuando fuese apropiado. Las formulaciones en comprimidos de la invención se debería almacenar en recipientes que sean herméticos a la entrada de humedad atmosférica.

Los núcleos de los comprimidos se pueden recubrir entonces con una capa de recubrimiento, que se puede aplicar desde un sistema acuoso o disolvente orgánico, preferiblemente un sistema disolvente acuoso, para proporcionar comprimidos recubiertos por película.

La invención también proporciona un método para la fabricación de una formulación en comprimidos, como se describe anteriormente, que comprende las etapas de formar di-

chas primera y segunda capas, y cualesquiera capas barrera y capa(s) de recubrimiento que puedan estar presentes.

Además del enfoque de los comprimidos en capas descrito anteriormente, se pueden usar otros tipos de comprimidos para proporcionar una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta, usando los excipientes descritos anteriormente, pero proporcionando las fases en diferentes formatos. De este modo, la fase de liberación lenta puede formar el núcleo de un comprimido, que entonces se rodea de una funda externa que forma la fase de liberación inmediata, opcionalmente con una capa de recubrimiento intermedio alrededor del núcleo y/o una capa de recubrimiento final alrededor de la funda externa (véase el documento WO 95/28148, SmithKline Beecham). La fase de liberación lenta también se puede proporcionar como gránulos que se dispersan en una matriz de amoxicilina y clavulanato de potasio, formando la matriz la fase de liberación inmediata (véase el documento WO 96/04908, SmithKline Beecham).

En una variante adicional, se puede preparar un comprimido monolito de liberación inmediata a partir de gránulos compactos de liberación lenta, que comprende amoxicilina, un diluyente/auxiliar de la compresión, tal como celulosa microcristalina, y un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como un ácido de frutas, por ejemplo, ácido cítrico (si la amoxicilina está presente como una sal soluble del mismo), o un polímero que retarda la liberación, tal como goma xantana, o una mezcla de los mismos, preferiblemente un polímero que retarda la liberación (como se describe aquí anteriormente); y gránulos compactos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio (como se ha descrito aquí anteriormente), o gránulos compactos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio, por ejemplo, en una re-

lación 2:1, y además gránulos compactos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina (como se describe en el documento WO 98/35672, SmithKline Beecham Laboratories Pharmaceutiques), combinándose los gránulos con excipientes extragranulares para formar comprimidos. Tales gránulos también se pueden convertir en otras formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, sobrecitos de dosis única, cápsulas o comprimidos masticables, que comprenden una dosis unitaria como se describe anteriormente.

Los comprimidos masticables según la presente invención comprenden típicamente una base masticable formada, por ejemplo, de manitol, sorbitol, dextrosa, fructosa o lactosa, sola o en combinación. El comprimido masticable también puede comprender excipientes adicionales, por ejemplo, disgregantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes. Tales excipientes adicionales preferiblemente comprenderán juntos de 3 a 10%, más preferiblemente 4 a 8%, aún más preferiblemente 4 a 7% en peso del comprimido. Los agentes disgregantes pueden estar presentes de 1 a 4%, preferiblemente de 1 a 3%, más preferiblemente de 1 a 2% en peso del comprimido. Los agentes disgregantes representativos incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, almidones, tales como almidón de maíz y almidón de arroz, croscarmelosa sódica y productos de celulosa, tal como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, usados bien solos o en mezcla. Preferiblemente, el agente disgregante es crospovidona. Los lubricantes pueden estar presentes de 0,25 a 2,0%, preferiblemente de 0,5 a 1,2% en peso del comprimido. Los agentes lubricantes preferidos incluyen estearato de magnesio. Preferiblemente, el agente edulcorante es un agente edulcorante artificial, tal como sacarina sódica o aspartamo, preferiblemente aspartamo, que

puede estar presente de 0,5 a 1,5% en peso del comprimido. Preferiblemente, un comprimido de la presente invención está sustancialmente libre de azúcar (sacarosa). Los agentes aromatizantes preferidos incluyen sabores de frutas, que pueden ser naturales o sintéticos, por ejemplo menta, cereza y plátano, o una mezcla de los mismos.

Los sobrecitos de una sola dosis según la presente invención comprenden, además de la sustancia fármaco, excipientes incluidos típicamente en una formulación en sobrecitos, tal como un agente edulcorante, por ejemplo, aspartamo, agentes aromatizantes, por ejemplo, sabores de frutas, opcionalmente un agente de suspensión, tal como goma xantana, así como gel de sílice, para actuar como un secante.

Las cápsulas según la presente invención comprenden, además de la sustancia fármaco, excipientes incluidos típicamente en una formulación en cápsulas, por ejemplo, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Se apreciará que, debido a la naturaleza higroscópica del clavulanato, se debería evitar el uso de materiales tales como gelatina para formar las cápsulas. Preferiblemente, las cápsulas se preparan a partir de materiales tales como HPMC o una combinación de gelatina/PEG.

En una realización adicional, se puede proporcionar la fase de liberación lenta como un componente separado, por ejemplo, como un comprimido separado, de forma que la dosis unitaria se proporciona como una combinación de un componente convencional en el que la amoxicilina y el clavulanato de potasio se liberan inmediatamente, opcionalmente con una formulación convencional de amoxicilina, tal como un comprimido, y una formulación adicional, por ejemplo, un comprimido, que comprende amoxicilina (sin clavulanato de potasio) a partir de la que se libera lentamente la amoxi-

cilina. El peso de clavulanato de potasio, y los pesos combinados de amoxicilina en las formulaciones de liberación convencional y lenta proporcionarán la dosis unitaria global. De este modo, por ejemplo, se puede proporcionar una dosis de 2000/125 mg mediante una combinación de un comprimido de 500/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio ya existente y un comprimido de 500 mg de amoxicilina en combinación con un comprimido de liberación lenta que comprende 1000 mg de amoxicilina. Además, se puede proporcionar una dosis de 1750/125 mg mediante un comprimido de 875/125 mg ya existente (como se describe en el documento WO 95/28927, SmithKline Beecham) en combinación con un comprimido de liberación lenta que comprende 875 mg de amoxicilina. Además, se puede proporcionar una dosis de 1500/125 mg mediante un comprimido de 500/125 mg ya existente y un comprimido de 500 mg ya existente de amoxicilina en combinación con un comprimido de liberación lenta que comprende 500 mg de amoxicilina. En consecuencia, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un estuche que comprende un comprimido convencional (de liberación inmediata) que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio, opcionalmente con un comprimido convencional (de liberación inmediata) que comprende amoxicilina, y un comprimido de liberación lenta que comprende amoxicilina (sin clavulanato de potasio).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica, preferiblemente un comprimido, que comprende amoxicilina (como el único ingrediente activo), formulada con un excipiente que retarda la liberación, que provoca una liberación lenta de la amoxicilina a partir de la formulación, y que excluye:

comprimidos que comprenden 750 mg o menos de amoxicilina, en los que la amoxicilina está presente esencialmente como amoxicilina trihidratada; o

comprimidos que comprenden 400 a 500 mg de amoxicilina, en los que la amoxicilina está presente como una mezcla que comprende al menos 70% de amoxicilina trihidratada y hasta 30% de amoxicilina de sodio, en combinación con hidroxipropilmetilcelulosa como excipiente que retarda la liberación.

Tales formulaciones pueden comprender de 100 a 1250 mg de amoxicilina, que puede ser amoxicilina trihidratada o amoxicilina de sodio (cristalizada), o una mezcla de las mismas, por ejemplo, 500, 875 o 1000 mg de amoxicilina. Los excipientes adecuados para la liberación lenta son los descritos aquí anteriormente para capas de liberación lenta. La formulación puede comprender de 1 a 25%, preferiblemente de 2 a 15%, más preferiblemente 4 a 10% de goma xantana, o de 10 a 25, preferiblemente 15 a 20% de una hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, Methocel K100LV o Methocel K4M. Como alternativa, tales formulaciones pueden comprender ácido cítrico, opcionalmente con goma xantana, como se describe aquí anteriormente.

Preferiblemente, las formas de dosis unitarias de la presente invención se envasan en recipientes que inhiben la entrada de humedad atmosférica, por ejemplo, envases burbuja (*blisters*), botellas herméticamente cerradas, o envases de bolsitas secas, etc., que son convencionales en la técnica. Preferiblemente, las botellas también incluyen un material secante, para conservar el clavulanato. Las botellas preferidas incluyen botellas de HDPE. Los envases de blisters preferidos incluyen envases de blister formados en frío, en los que cada blister contiene un comprimido, o dos, en los que la dosis unitaria es de dos comprimidos,

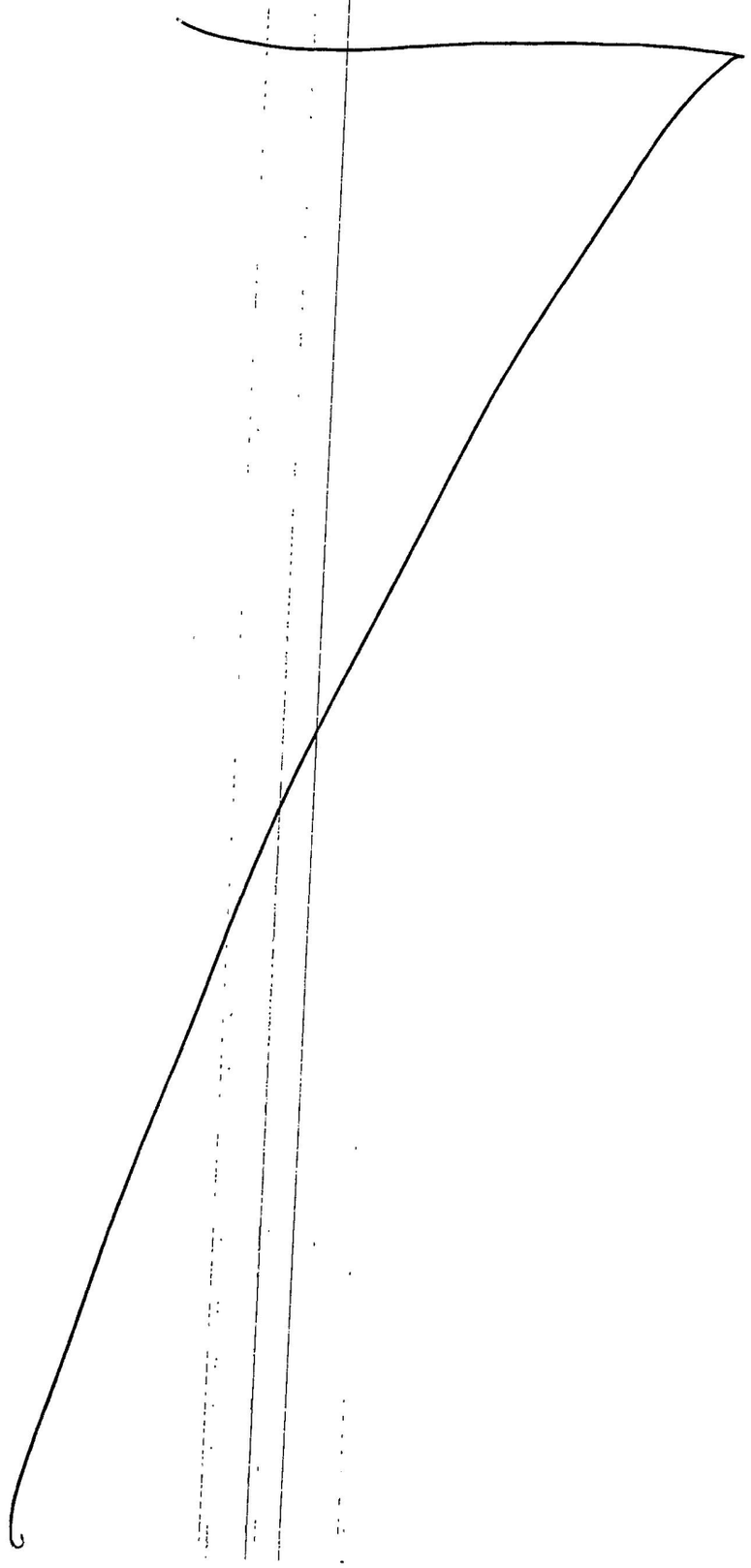
por ejemplo, 2 comprimidos de 1000/62,5 mg, para mejorar la aceptación del paciente.

La invención se describirá ahora a modo de ejemplo, sólo con referencia de los dibujos que se acompañan, en los que:

La Fig. 1 muestra la estructura de diversos tipos de comprimidos en capas de la presente invención; en particular se muestra la estructura de comprimidos compactados sustancialmente cilíndricos de sección longitudinal. En la Fig. 1A, el comprimido comprende una primera capa (1) y una segunda capa (2), sin capa barrera o capa de recubrimiento. En la Fig. 1B, el comprimido comprende una primera capa (1), una segunda capa (2), y una capa barrera (3) en forma de sándwich entre las capas primera y segunda (1) y (2). En la Fig. 1C, el comprimido comprende una primera capa (1), una segunda capa (2) y una capa barrera (3) localizada sobre la superficie extrema de la según capa (2). En la Fig. 1D, el comprimido comprende una primera capa (1), una segunda capa (2), una capa barrera (3) en forma de sándwich entre las capas primera y segunda (1) y (2), y una capa de recubrimiento (4) que cubre parcialmente el comprimido. La línea a trazos muestra la posibilidad de que la capa de recubrimiento (4A) cubra todo el comprimido. En la Fig. 1E, el comprimido comprende una primera capa (1), una segunda capa (2), y una tercera capa (3) intermedia entre las capas primera y segunda (1) y (2). Todas estas tres capas (1), (2) y (3) incluyen contenido de material activo.

Todas las publicaciones y referencias, incluyendo pero sin limitarse a las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria, se incorporan aquí como referencia en su totalidad, como si cada publicación o referencia individual se indicara específica e individualmente incorporada aquí como referencia, expuestas completamente. Cual-

quier solicitud de patente para la que esta solicitud reivindica prioridad también se incorpora aquí como referencia en su totalidad, en la manera descrita anteriormente para publicaciones y referencias.



48

Ejemplo 1 - Comprimido de 1000/62,5 mg de liberación modificada

Ingrediente	**mg/comprimido**	**% P/P**
Capa de liberación inmediata		
Amoxicilina trihidratada	654,1*	40,88
Clavulanato de potasio	76,2#	4,76
Celulosa microcristalina	136,4	8,52
Glicolato de almidón sódico	18,0	1,12
Dióxido de silicio coloidal	6,3	0,39
Estearato de magnesio	9,0	0,56
Total (Capa de liberación inmediata)	900,0	56,23
Capa de liberación lenta		
Amoxicilina de sodio cristalizada	480,8**	30,05
Celulosa microcristalina	113,2	7,08
Goma xantana	14,0	0,87
Ácido cítrico anhidro	78,0	4,87
Dióxido de silicio coloidal	1,50	0,08
Estearato de magnesio	14,0	0,87
Total (Capa de liberación sostenida)	700,0	43,74
Recubrimiento de película		
Opadry YS-1-7700- Composición:		
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6cp	11,6	
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 15cp	3,9	
Dióxido de titanio	15,1	
Polietilenglicol 3350	2,3	
Polietilenglicol 8000	2,3	
Peso total de comprimido recubierto	1635,2	

*Equivalente a 562,5 mg de amoxicilina basado en un ensayo de 86,0%

#Equivalente a 62,5 mg de ácido clavulánico basado en un ensayo de 82,0%

**Equivalente a 437,5 mg de amoxicilina basado en un ensayo de 91,0%

Ejemplo 2 - Comprimido de 1000/62,5 mg de liberación modificada La capa de liberación inmediata y el recubrimiento de película es igual que para el comprimido del Ejemplo 1

Ingrediente	**mg/comprimido**	**% p/p**
Capa de liberación lenta		
Amoxicilina de sodio cristalizada	480,8**	30,05
Celulosa microcristalina	127,2	7,95
Ácido cítrico anhidro	78,0	4,87
Dióxido de silicio coloidal	1,5	0,09
Estearato de magnesio	14,0	0,87
Total (Capa de liberación sostenida)	700,0	43,74
Peso total de comprimido recubierto	1635,2	

**Equivalente a 437,5 mg de amoxicilina basado en un ensayo de 91,0%

Preparación de comprimidos de liberación modificada

Los comprimidos de liberación modificada se prepararon a partir de mezclas de liberación inmediata y de liberación lenta, en un procedimiento por lotes a una escala de 900 y 700 Kg, respectivamente. Para la mezcla de liberación inmediata, se cargaron los recipientes con celulosa microcristalina (1), amoxicilina trihidratada (2) y (5) (en una relación 1:1), una mezcla de clavulanato de potasio/celulosa microcristalina seca (1:1), y estearato de magnesio (alrededor de 50% del total) (4). Los contenidos de los re-

cipientes (1) y (2) se hicieron pasar a través de una malla, se molieron en un "Fitzmill" que funciona a 1500 r.p.m., y se mezclaron con los contenidos del recipiente (3). Los contenidos del recipiente (4) se tamizan entonces y se muelen y mezclan con la mezcla inicial, y entonces se muelen con los contenidos del recipiente (5), que ha pasado por una etapa preliminar de tamizado y molienda. Esta mezcla se sometió entonces a compactación por rodillos, usando un Chilsonator que funciona a una presión de 6,8947 MPa ± 1,3789 MPa, y el producto se molió y se tamizó a través de un tamiz vibratorio con mallas 14 y 80, para proporcionar gránulos de liberación inmediata. Los excipientes restantes (dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina seca y glicolato de almidón sódico seco) se tamizaron entonces y se molieron y combinaron con una porción de los gránulos de liberación inmediata en una mezcladora, se mezclaron, y entonces se combinaron con los gránulos restantes y se mezclaron para formar la mezcla IR (liberación inmediata).

Para la mezcla de liberación lenta, se cargaron los recipientes con celulosa microcristalina seca (alrededor de 70%) y ácido cítrico anhidro (1), amoxicilina de sodio (2) y (4) (en una relación 1:1), y estearato de magnesio (alrededor de 70%), dióxido de silicio coloidal y goma xantana (3). Los contenidos de los recipientes (1) y (2) se tamizaron y molieron en un "Fitzmill", y entonces se mezclaron con los contenidos del recipiente (3), se mezclaron, y entonces los contenidos del recipiente (4) que se molió y tamizó en una etapa preliminar. Esta mezcla se sometió a compactación por rodillos en un aparato Chilsonator que funciona a una presión de 4,1368 MPa ± 6,8947 MPa, se molió y se tamizó, para proporcionar gránulos de liberación lenta. Los excipientes restantes (estearato de magnesio, celu-

losa microcristalina seca) se tamizaron y combinaron con una porción de los gránulos de liberación lenta, se mezclaron y entonces se añadieron los gránulos de liberación lenta restantes y se mezclaron, para proporcionar la mezcla SR (liberación lenta).

Las mezclas IR y SR se comprimieron entonces como capas separadas en una prensa para hacer comprimidos bicapa, equipada con troqueles que miden 0,1031 centímetros por 2,217 centímetros, y que tiene una forma de cápsula modificada. Para la primera capa (liberación inmediata), no hubo compresión previa, y la compresión principal fue menor que 10 KN. Para la segunda capa, hubo compresión previa menor que 20 KN, y una compresión principal menor que 60 KN. Los comprimidos producidos de este modo tuvieron un peso total de 1600 mg ± 48 mg, una dureza en el intervalo de 8 a 18 SCU y una friabilidad menor que 0,5%. Finalmente, los núcleos del comprimido se recubrieron con un recubrimiento de película acuosa en una bandeja de recubrimiento de 1,524 metros, que funciona en un sublote de 300 Kg. La bandeja estaba equipada con 4 pistolas de pulverización y giraba de 3 a 5 r.p.m. El aire de entrada se deshumidificó con la temperatura en el intervalo de 56 a 60°C, mientras que la humedad del aire de escape estaba en el intervalo de 4 a 12%, y la temperatura en el intervalo de 43 a 50°C. La velocidad de pulverización fue de 80 a 120 ml/min/pistola de pulverización.

Ejemplo 3 - Comprimido de liberación lenta (875 mg)

(a) Comprimido de amoxicilina de sodio

	mg/comprimido	**%**
Amoxicilina sódica cristalizada al 91%*	961,54	73,96
Celulosa microcristalina seca	273,46	21,04

Estearato de magnesio	13,0	1,00
Goma xantana malla 200**	52,0	4,00
Total	1300	100

(b) Comprimido de amoxicilina de sodio con ácido cítrico

	mg/comprimido	%
Amoxicilina sódica cristalizada al 91%*	961,54	66,31
Celulosa microcristalina seca	288,96	19,92
Estearato de magnesio	14,50	1,00
Ácido cítrico	156	10,75
Goma xantana malla 200**	29,0	2,00
Total	1450	100

(c) Comprimido de amoxicilina trihidratada

	mg/comprimido	%
Amoxicilina trihidratada al 86%*	1017,4	78,26
Celulosa microcristalina seca	217,6	16,74
Estearato de magnesio	13,0	1,00
Goma xantana, malla 200**	52,0	4,00
Total	1300	100

*ajustada para la potencia del componente de amoxicilina, y correspondiente a 875 mg de amoxicilina

**Xantural 75

Ejemplo 4 - Comprimido de liberación modificada 875/62,5 mg

Capa de liberación lenta

Ésta se puede formar usando la mitad de las cantidades dadas anteriormente, para una capa de liberación lenta que comprende alrededor de 438 mg de amoxicilina.

Capa de liberación inmediata-1

Amoxicilina trihidratada	507 mg
(equiv. a ácido libre de amoxicilina)	(438)
Clavulanato de potasio	71,8
(equivalente a ácido clavulánico)	(62,5)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	125
Glicolato de almidón sódico (Explotab)	26
Estearato de magnesio	6,5

La capa de liberación inmediata comprende nominalmente 438/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio.

Capa de liberación inmediata-2

Amoxicilina trihidratada	507 mg
(equiv. a ácido libre de amoxicilina)	(438)
Clavulanato de potasio	71,8
(equivalente a ácido clavulánico)	(62,5)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	135
Glicolato de almidón sódico (Explotab)	34
Talco	67
Estearato de magnesio	25
Sílice (coloidal)	17

La capa de liberación inmediata comprende nominalmente 438/62,5 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio.

Capas barrera

Las capas barrera y los métodos para su preparación se describen en el documento WO 95/20946 (SmithKline Beecham).

Preparación de comprimidos

Se mezclan los ingredientes activos, cargas y diluyentes (celulosa microcristalina), agentes de control de la

liberación (si están presentes), agentes disgregantes (crospovidona, glicolato de almidón sódico), etc. Se añaden los agentes lubricantes (talco, estearato de Mg) y dióxido de silicio coloidal (Syloid 244), y se continúa el mezclado durante otro minuto. La mezcla completa se trocea y comprime en una prensa para hacer comprimidos, o se compacta por rodillos (etapa de formación de briquetas), seguido de la reducción en el tamaño (Apex, Fitzmill, Frewitt) y se hace pasar a través de una tamiz oscilatorio o clasificador del tamaño de partícula (Kason , Sweco). Si las propiedades de circulación son insatisfactorias, se repite la etapa de formación de briquetas. Se preparan mezclas comprimidas separadas para las capas de liberación inmediata y lenta, y la capa barrera, si está presente.

En algunos casos, cuando la densidad másica se más bien baja, se puede necesitar una etapa de densificación (preformación de comprimido y tamizado, como en el método de formación de briquetas), a fin de lograr el peso nominal de una capa particular.

Las mezclas se comprimen entonces como capas separadas, en una prensa para hacer comprimidos en capas, para formar comprimidos bicapas. Los comprimidos se recubren entonces con un recubrimiento blanco opaco, por ejemplo el producto Opadry, Opaspray (Colorcon).

Ejemplo 5 - Métodos de prueba de disolución

La liberación de amoxicilina y clavulanato, a partir de los comprimidos, en medios estáticos se midió usando la Prueba de Disolución <711>, Aparato 2, proporcionado en USP 23, 1995.

Especificaciones de la prueba:

acetonitrilo. La amoxicilina se extrajo del plasma humano (50 µl) por medio de precipitación de proteínas, usando acetonitrilo que contiene el patrón interno, y se cuantificó mediante LC/MS/MS. Específicamente, se pipeteó plasma humano (50 µl) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml, seguido de adición de acetonitrilo que contiene el patrón interno ([$^{13}C_6$]-amoxicilina, 200 µl). El tubo se cerró con tapón, se mezcló con vórtice y se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Después de centrifugar la muestra (aproximadamente 11.000 x g, durante 15 minutos), el sobrenadante se transfirió a un vial automuestreador con tapón biselado de 1,1 ml silanizado, que contiene 200 µl de disolución de acetato de amonio 5 mM. Se inyectó una parte alícuota del extracto sobre el sistema HPLC/MS/MS para el análisis. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo ion positivo, empleando un interfaz Turbo IonSpray. Se usó un seguimiento por reacción múltiple (MRM) para detectar los componentes, amoxicilina y [$^{13}C_6$]-amoxicilina. El procedimiento de MRM implica: (1) la selección por masa de un ion característico del fármaco requerido o del patrón interno en el primer analizador de masas cuadrupolar, (2) la fragmentación del ion seleccionado en la célula de colisión del instrumento, (3) la detección de un ion fragmento que es característico del compuesto de interés. La cuantificación se realiza por comparación de las áreas de los picos cromatográficos del fármaco con relación al área del patrón interno. Se observaron las respuestas lineales en las relaciones de áreas de los picos del analito/patrón interno, para concentraciones del analito que oscilan de 0,05 µg/ml (límite inferior de la cuantificación; LLQ) a 10 µg/ml (límite superior de cuantificación; ULQ).

Las muestras se ensayaron para determinar clavulanato, usando un método a base de precipitación de proteínas con acetonitrilo. El clavulanato se extrajo del plasma humano por medio de líquido/líquido usando patrón interno, y se cuantificó mediante LC/MS/MS. Específicamente, se pipeteó plasma humano (50 µl) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml, seguido de acetato de amonio 0,2 mM (200 µl) antes de la adición de acetonitrilo que contiene el patrón interno (ácido 6-aminopenicilánico, 400 µl). El tubo se cerró con tapón, se mezcló con vórtice y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Después de centrifugar la muestra (aproximadamente 14.500 x g, durante 15 minutos), el sobrenadante se transfirió a un tubo Eppendorf limpio, y se añadió diclorometano. Después de mezclar y centrifugar adicionalmente (aproximadamente 14.500 x g durante 10 minutos), el sobrenadante (no más de 150 µl) se transfirió a un vial automuestreador con tapón biselado de 1,1 ml cerrado, y se dejó sin tapar durante al menos 20 minutos para dejar que se evaporara cualquier resto de diclorometano. Se inyectó una parte alícuota del extracto sobre el sistema HPLC/MS/MS para el análisis. El espectrómetro de masas se hizo funcionar en modo ion positivo, empleando un interfaz Turbo IonSpray. Se usó un seguimiento por reacción múltiple (MRM) para detectar los componentes, clavulanato y ácido 6-aminopenicilánico. El procedimiento de MRM implica: (1) la selección por masa de un ion característico del fármaco requerido o del patrón interno en el primer analizador de masas cuadrupolar, (2) la fragmentación del ion seleccionado en la célula de colisión del instrumento, (3) la detección de un ion fragmento que es característico del compuesto de interés. La cuantificación se realiza por comparación de las áreas de los picos cromatográficos del fármaco con re-

lación al área del patrón interno. Se observaron las respuestas lineales en las relaciones de áreas de los picos del analito/patrón interno, para concentraciones del analito que oscilan de 0,05 µg/ml (límite inferior de la cuantificación; LLQ) a 10 µg/ml (límite superior de cuantificación; ULQ).

Las muestras QC se ensayaron con cada lote de muestras frente patrones de calibración preparados de forma separada. Los resultados de las muestras QC se usaron para determinar el comportamiento día a día del ensayo.

Se analizaron los datos de concentración en el plasma - tiempo para cada paciente, en cada régimen, mediante métodos no compartamentales, usando el programa de análisis farmacocinético no compartamental WinNonlin Professional Versión 1.5. Todos los cálculos se basan en tiempos de muestreo reales. Los parámetros farmacocinéticos determinados incluyeron la concentración máxima (C_{max}) observada en el plasma, y el tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma (T_{max}). La constante de velocidad de eliminación terminal aparente (lz) se obtuvo del log de la fase de disposición lineal de la curva concentración - tiempo, usando regresión lineal de mínimos cuadrados con inspección visual de los datos para determinar el número de puntos apropiados para calcular lz. La semivida de eliminación terminal aparente (T1/2) se calculó como ln(2)/lz.

Se determinó el área bajo la curva de concentración en el plasma - tiempo, desde tiempo cero hasta la última concentración en el plasma cuantificable [AUC(0-t)], usando la regla trapezoidal lineal para cada trapezoide incremental y el log de la regla trapezoidal para cada trapezoide decremental [Chiou WL, J. Pharmacokinet. Biopharm., 1978, 6, 539-547]. El área bajo la curva de concentración en el plasma - tiempo, extrapolada hasta el infinito [AUC(0-

inf)], se calculó como la suma de AUC(0-t) y C(t)/lz, en la que C(t) fue la concentración predicha a partir del log del análisis de regresión lineal en el último punto de tiempo medible.

El tiempo por encima de la concentración inhibidora mínima en el plasma (T>MIC) se calculó manualmente mediante interpolación gráfica, en la que la concentración inhibidora mínima en el plasma se define como 4 ug/ml para la amoxicilina.

Los perfiles de concentración media - tiempo para la amoxicilina y para el clavulanato se obtuvieron a cada tiempo de muestreo nominal, para cada formulación. En los casos en los que no era cuantificable el valor post-dosis, se asignaba un valor de ½ de LLQ (0,050 ug/ml) para determinar el valor medio. Cuando el valor medio calculado fue menor que la LLQ, o se basaba en valores mayores que NQ 50%, se asignaba un valor de NQ para ese tiempo de muestreo.

Se analizó el $\log_e$ de $C_{máx}$ transformada y T>MIC transformada para cada una de las formulaciones, usando Análisis de Covarianza (ANCOVA) ajustando un único término para la formulación, y ajustando los datos a partir de la formulación de referencia como covariado. Los intervalos de confianza del 95% para las medias de cada formulación se construyeron usando la varianza residual a partir del modelo. Para $C_{máx}$, los estimados del intervalo de confianza en la escala logarítmica se volvieron a transformar para obtener los intervalos de confianza del 95% de la media geométrica. Estos resultados se representaron gráficamente.

Se determinaron los supuestos subyacentes a los análisis por inspección de las gráficas residuales. La homogeneidad de la varianza se determinó representando gráficamente los residuos sometidos a t de Student frente a los

valores predichos a partir del modelo, mientras que la normalidad se determinó usando gráficas de probabilidad normales. Se debe prestar especial atención a cualquier valor alejado observado con la formulación de referencia.

Estudio A

El primer estudio comparó tres dosis de liberación modificada de 1750/125 mg (formulaciones I a III) y una cuarta dosis de liberación modificada de 1500/125 mg (formulación IV) frente a una dosis de liberación inmediata de 1750/125 mg (formulación V), como sigue:

(a) una dosis de 1750/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con una combinación de un comprimido de liberación modificada que comprende 875/125 mg de amoxicilina trihidratada/clavulanato y 4% de goma xantana, y un comprimido de liberación inmediata que comprende 875 mg de amoxicilina trihidratada (formulación I);

(b) una dosis de 1750/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con una combinación de un comprimido de liberación modificada que comprende 875/125 mg de amoxicilina de sodio cristalizada/clavulanato y 4% de goma xantana, y un comprimido de liberación inmediata que comprende 875 mg de amoxicilina trihidratada (formulación II);

(c) una dosis de 1750/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con una combinación de un comprimido de liberación modificada que comprende 875/125 mg de amoxicilina de sodio cristalizada/clavulanato, ácido cítrico (156 mg) y 2% de goma xantana, y un comprimido de liberación inmediata que comprende 875 mg de amoxicilina trihidratada (formulación III);

(d) una dosis de 1500/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio (elaborada a partir de un comprimido de liberación modificada que comprende 500/125 mg de amoxicilina de sodio

cristalizada/clavulanato y dos comprimidos de liberación inmediata que comprenden 500 mg de amoxicilina trihidratada (Amoxyl, SmithKline Beecham) (formulación IV); y

(e) una dosis de 1750/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con una combinación de un comprimido de liberación inmediata que comprende 875/125 mg de amoxicilina trihidratada/clavulanato (Augmentin, SmithKline Beecham) y un comprimido de liberación inmediata que comprende 875 mg de amoxicilina trihidratada (Amoxyl, SmithKline Beecham) (formulación V).

Resultados

Formulación	n	Cmax[1]	T>MIC[1,2]	AUC[1,3]
I	8	12,75 (4,96)	4,5 (1,8)	47,83
II	8	18,56 (4,72)	4,4 (1,0)	57,46
III	8	13,03 (2,34)	5,73 (2,54)	54,93
IV	8	17,33 (4,66)	4,8 (0,9)	56,71
V	40	20,21 (6,09)	4,2 (0,9)	56,33

() desviación estándar

1 valor de media aritmética

2 T>MIC es el tiempo (h) por encima de una concentración de amoxicilina de 4 µg/ml

3 Área bajo la curva (0 a 12 h, µg.h/ml)

El perfil farmacocinético se muestra en la Figura 3.

Estudio B

El segundo estudio investigó dos dosis de liberación modificada diferentes de 2000/125 mg (formulaciones VI y

VII) frente a una dosis de liberación inmediata de 2000/125 mg (formulación VIII), como sigue:

(a) una dosis de 2000/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con dos comprimidos bicapa según el Ejemplo 1 (formulación VI);

(b) una dosis de 2000/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con dos comprimidos bicapa según el Ejemplo 2 (formulación VII);

(c) una dosis de 2000/125 mg de amoxicilina/clavulanato de potasio, elaborada con una combinación de tres comprimidos comprendiendo cada uno 500 mg de amoxicilina (Amoxyl, SmithKline Beecham) y un comprimido que comprende 500 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio (Augmentin, SmithKline Beecham) (formulación VIII).

Resultados

Formulación	N	Cmax[1]	T>MIC[1,2]	T>MIC[1,3]	AUC[1,4]
VI	7	17,41 (1,93)	6,0 (1,3)	4,8 (1,2)	74,9
VII	8	17,46 (6,02)	5,9 (1,3)	4,0 (1,3)	71,5
VIII	12	23,75 (5,73)	4,9 (1,1)	3,5 (1,0)	69,2

() desviación estándar

1 valor de media aritmética

2 T>MIC es el tiempo (h) por encima de una concentración de amoxicilina de 4 µg/ml

3 T>MIC es el tiempo (h) por encima de una concentración de amoxicilina de 8 µg/ml

4 Área bajo la curva (0 a 12 h, µg.h/ml)

La comparación de los valores de AUC para las formulaciones VI y VII (comprimidos bicapa) frente a VIII (comprimidos de liberación inmediata) muestra que la absor-

ción del componente de amoxicilina no se ha visto comprometido formulando una parte de él en una capa de liberación lenta. Esto significa que no hay amoxicilina extra, sin absorber, que puede causar, de otro modo, problemas más abajo en el tracto GI, por ejemplo, debido a la falta de absorción y destrucción de bacterias simbióticas.

También se ha encontrado que, para la formulación VI, hubo menos variabilidad entre pacientes en las concentraciones de amoxicilina en el plasma que para la formulación VII. Estas formulaciones fueron las mismas, excepto que la formulación VI también comprendió goma xantana (2%) en la capa de liberación lenta.

En la Figura 4 (en la que A es la formulación VI, B es la formulación VII, D es la formulación VIII), se muestra el perfil farmacocinético para la concentración de amoxicilina en el plasma.

El perfil farmacocinético para el componente de clavulanato fue sustancialmente el mismo para los comprimidos bicapa y los comprimidos de liberación inmediata, mostrando que la biodisponibilidad de los mismos no estaba comprometida por la incorporación de un comprimido bicapa en la capa de liberación inmediata.

La presente invención también se extiende a formulaciones que son bioequivalentes a los comprimidos de las formulaciones VI y VII, en términos tanto de velocidad como de extensión de la absorción, por ejemplo, como se define por la Food and Drug Administration de los EE.UU. y expuestas en el llamado "Libro Naranja" (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, Dept. de EE.UU. de Sanidad y Recursos Humanos, 19ª de., 1999).

Datos de referencia

El comprimido de Augmentin de 875/125 mg existente tiene un valor C_{max} de 11,6 ± 2,8 µg/ml (Physicians Desk Reference, Medical Economics Co, 52ª edición, 1998, 2802). El tiempo por encima de MIC fue de alrededor de 40% del intervalo de dosificación de 12 h para un MIC de 2 µg/ml, y alrededor de 30% para un MIC de 4 µg/ml (datos de SmithKline Beecham).

REIVINDICACIONES

1. El uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas en seres humanos, tal que la administración del medicamento proporciona de 1900 a 2600 mg de amoxicilina y una cantidad de clavulanato de potasio tal que la relación en peso amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 20:1, a intervalos de alrededor de 12 h.

2. El uso según la reivindicación 1, en el que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 14:1 a 20:1.

3. El uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que la administración proporciona una concentración media de amoxicilina en el plasma de 4 µg/ml durante al menos 4,4 h, y una concentración máxima ($C_{máx}$) media de amoxicilina en el plasma de al menos 12 µg/ml.

4. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la administración proporciona una concentración media de amoxicilina en el plasma de 4 µg/ml durante al menos 4,8 h, y una concentración máxima ($C_{máx}$) media de amoxicilina en el plasma de al menos 16 µg/ml.

5. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la administración proporciona una concentración media de amoxicilina en el plasma de 8 µg/ml durante al menos 4,4 h.

6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el medicamento es una formulación de liberación inmediata.

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el medicamento es una formulación de liberación modificada.

8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medicamento proporciona 2000/125, 2250/125 ó 2500/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio, respectivamente.

9. El uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas en seres humanos, cuyo medicamento proporciona de 1400 a 1900 mg de amoxicilina y una cantidad de clavulanato de potasio tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 14:1, a intervalos de alrededor de 12 h, tal que el régimen de dosis proporcione una concentración máxima (C_{max}) media de amoxicilina en el plasma de al menos 12 µg/ml.

10. El uso según la reivindicación 9, en el que la relación de amoxicilina a clavulanato de potasio es 12:1 a 14:1.

11. El uso según la reivindicación 9 ó 10, en el que el medicamento proporciona una concentración media de amoxicilina de 4 µg/ml durante al menos 4,8 h, y una concentración máxima (C_{max}) media de amoxicilina en el plasma de al menos 16 µg/ml.

12. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el medicamento es una formulación de liberación modificada.

13. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el medicamento proporciona 1500/125 ó 1750/125 mg de amoxicilina y clavulanato de potasio.

14. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el medicamento se proporciona como un número de comprimidos, algunos de los cuales pueden ser iguales y algunos de los cuales pueden comprender amoxicilina sola y nada de clavulanato de potasio.

15. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la infección está causada por los organismos *S pneumoniae* (incluyendo *S pneumoniae* Resistente a Fármacos y Resistente a Penicilina), *H influenzae* y/o *M catarrhalis*.

16. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende 950 a 1300 ó 1900 a 2600 mg de amoxicilina y una cantidad de clavulanato de potasio tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 14:1 a 20:1, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

17. Una formulación farmacéutica de liberación inmediata según la reivindicación 16, que es:
(a) un comprimido que comprende 100 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1;

(b) un sobrecito de dosis única que comprende 2000, 2250 ó 2500 mg ± 5% de amoxicilina y 125 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 18:1 ó 20:1, respectivamente, o las semicantidades correspondientes de las mismas; o

(c) un comprimido dispersable o un comprimido masticable, que puede ser efervescente y/o dispersable, que comprende 2000, 2250 ó 2500 mg de amoxicilina y 125 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 18:1 ó 20:1, respectivamente, o las semicantidades correspondientes de las mismas, en combinación con una base masticable y, si es efervescente, un par efervescente;

en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

18. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en una relación de 2:1 a 20:1 en la que todo el clavulanato de potasio y una primera parte de amoxicilina se formulan con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación inmediata del clavulanato de potasio y la primera parte de amoxicilina, para formar una fase de liberación inmediata, y que comprende además una segunda parte de amoxicilina formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación lenta de la segunda parte de amoxicilina, para formar una fase de liberación lenta.

19. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la relación de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 14:1 a 16:1.

20. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 18 ó 19, que tiene un perfil bifásico respecto a la amoxicilina.

21. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, que tiene un valor AUC que es al menos 80% de aquel de la dosis correspondiente de amoxicilina tomada como un(os) comprimido(s) convencional(es) (liberación inmediata), durante el mismo periodo de dosificación.

22. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en la que la relación de amoxicilina en las fases de liberación inmediata y lenta es de 3:1 a 1:3.

23. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, que comprende una dosis unitaria en el intervalo de 770 a 1300 mg o 1400 a 2600 mg de amoxicilina y una cantidad correspondiente de clavulanato de potasio.

24. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en la que la dosis unitaria es: 1000, 875 ó 750 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio; o 2000, 1750 ó 1500 mg ± 5% de amoxicilina y 125 mg ± 5% de clavulanato de potasio; en una relación nominal de alrededor de 16:1, 14:1 ó 12:1, respectivamente, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25, que es una formulación en comprimidos.

26. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende 1000 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, en la que la fase de liberación inmediata comprende alrededor de 563 mg ± 5% de amoxicilina y alrededor de 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, y la fase de liberación lenta comprende alrededor de 438 mg ± 5% de amoxicilina.

27. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, en la que la amoxicilina de la fase de liberación lenta consiste esencialmente de amoxicilina de sodio cristalizada.

28. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 27, que es un comprimido en capas, y en el que las fases de liberación inmediata y lenta se proporcionan como capas separadas del comprimido en capas.

29. Un comprimido en capas según la reivindicación 28, en el que la capa de liberación lenta comprende un excipiente que retarda la liberación que se selecciona de polímeros sensibles al pH; un polímero que retarda la liberación que tienen un alto grado de hinchamiento en contacto con agua o medios acuosos; un material polimérico que forma un gel en contacto con agua o medios acuosos; y un material polimérico que tiene tanto características de hinchamien-

como gelantes en contacto con agua o medios acuosos, o una mezcla de los mismos.

30. Un comprimido en capas según la reivindicación 29, en el que el polímero gelable que retarda la liberación se selecciona de metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, poli(alcoholes vinílicos) de bajo peso molecular, polioxietilenglicoles, y polivinilpirrolidona no reticulada, o goma xantana.

31. Un comprimido en capas según la reivindicación 29 ó 30, en el que el excipiente que retarda la liberación es goma xantana.

32. Un comprimido en capas según la reivindicación 31, en el que la goma xantana está presente de 1 a 25% en peso de la capa.

33. Un comprimido en capas según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en el que la capa de liberación lenta comprende de 70 a 80% de amoxicilina, de 1 a 25% de goma xantana, de 10 a 20% de cargas/auxiliares de la compresión, y cantidades convencionales de agentes lubricantes.

34. Un comprimido en capas según la reivindicación 28, en el que la fase de liberación lenta comprende amoxicilina de sodio, y en el que la capa de liberación lenta comprende un excipiente que retarda la liberación que es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, presente en una relación molar de 100:1 a 1:10 (sal de amoxicilina a ácido orgánico).

35. Un comprimido en capas según la reivindicación 34, en el que el ácido farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico presente en una relación molar de alrededor de 50:1 a 1:2.

36. Un comprimido en capas según la reivindicación 34 ó 35, que comprende además un polímero gelable que retarda la liberación.

37. Un comprimido en capas según la reivindicación 36, en el que el polímero gelable que retarda la liberación es goma xantana.

38. Un comprimido en capas según la reivindicación 37, en el que la goma xantana está presente de 0,5 a 8% en peso de la capa de liberación lenta.

39. Una formulación farmacéutica en comprimidos en capas según una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 38, que comprende de 700 a 1250 mg de amoxicilina y una cantidad prorrateada de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, 14:1 ó 12:1, respectivamente, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

40. Un comprimido en capas según la reivindicación 39, que comprende 1000 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, y que comprende en la capa de liberación lenta alrededor de 483 mg ± 5% de amoxicilina de sodio cristalizada, alrededor de 78 mg ± 10% de ácido cí-

trico, y opcionalmente alrededor de 2% en peso de goma xantana.

41. Una formulación farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 18, en la que la fase de liberación inmediata está formada por gránulos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio, o gránulos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina y clavulanato de potasio y además gránulos de liberación inmediata que comprenden amoxicilina, y la fase de liberación lenta está formada por gránulos de liberación lenta que comprenden amoxicilina.

42. Una formulación farmacéutica de liberación modificada según la reivindicación 41, que es un sobrecito de dosis única, una cápsula, un comprimido monolito, un comprimido dispersable, o un comprimido masticable que puede ser efervescente y/o dispersable.

43. Una formulación farmacéutica de liberación modificada según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 42, que comprende 1000 mg ± 5% de amoxicilina y 62,5 mg ± 5% de clavulanato de potasio, en una relación nominal de alrededor de 16:1, en combinación con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

44. Una formulación farmacéutica que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en una relación de 1:1 a 30:1, en la que la amoxicilina se proporciona como una mezcla de amoxicilina trihidratada y amoxicilina de sodio en una relación de 3:1 a 1:3.

45. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 44, en la que la relación de amoxicilina trihidratada y amoxicilina de sodio es de 3:2 a 2:3.

46. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende una sal soluble farmacéuticamente aceptable de amoxicilina en una fase de liberación inmediata, que comprende además un excipiente que retarda la liberación, que es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable presente en una relación molar de 100:1 a 1:10 (sal de amoxicilina a ácido orgánico).

47. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 46, en la que la relación molar es de 50:1 a 1:5.

48. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 46 ó 47, en la que el ácido orgánico es ácido cítrico.

49. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, en la que la sal soluble de amoxicilina es amoxicilina de sodio.

50. Un equipo que comprende una formulación de liberación inmediata, que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio, opcionalmente con una formulación convencional (liberación inmediata) que comprende amoxicilina, y una formulación de liberación lenta que comprende amoxicilina (y nada de clavulanato de potasio).

51. Una formulación farmacéutica de liberación lenta que comprende amoxicilina (como el único ingrediente activo), formulada con un excipiente que retarda la liberación que provoca una liberación lenta de la amoxicilina a partir

de la formulación, y que excluye comprimidos que comprenden de 400 a 500 mg de amoxicilina trihidratada o una mezcla que comprende al menos 70% de amoxicilina trihidratada y hasta 30% de amoxicilina de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa.

52. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 51, que comprende 100 a 1250 mg de amoxicilina.

53. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 51 ó 52, en la que el excipiente que retarda la liberación es goma xantana.

54. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 53, en la que la goma xantana es goma xantana grado farmacéutico, malla 200.

55. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 53 ó 54, en la que la goma xantana está presente de 0,5 a 25% en peso.

56. Gránulos compactos para usar en una formulación farmacéutica, que comprenden amoxicilina, un diluyente/auxiliar de la compresión, y un ácido orgánico (si la amoxicilina está presente como una sal soluble de la misma) o un polímero que retarda la liberación, o una mezcla de los mismos.

57. Gránulos compactos para usar en una formulación farmacéutica, que comprenden amoxicilina de sodio, celulosa microcristalina, y un ácido orgánico o un polímero que retarda la liberación, o una mezcla de los mismos.

58. Un procedimiento para preparar gránulos compactos según la reivindicación 55, cuyo procedimiento comprende las etapas de mezclar juntos a la amoxicilina de sodio, la celulosa microcristalina, y el ácido orgánico o el polímero que retarda la liberación, o una mezcla de los mismos, compactar la mezcla y entonces molerla.

59. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 42, que comprende gránulos compactos de liberación lenta como se definen en la reivindicación 55.

60. Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 55, que tiene un AUC, C_{max} y t_{max} sustancialmente según la Figura 4 (formulación VI o VII).

61. Una formulación que es bioequivalente a la formulación de la reivindicación 59.

RESUMEN

Infecciones bacterianas se pueden tratar empleando un alto régimen de dosis de amoxicilina y clavulanato potásico. Preferentemente, la dosis se proporciona mediante un comprimido con dos capas.

Figura 1

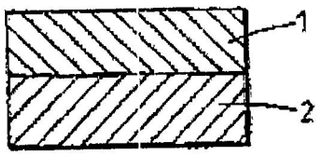


Fig. 1A

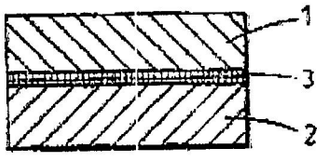


Fig. 1B

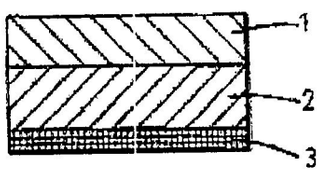


Fig. 1C

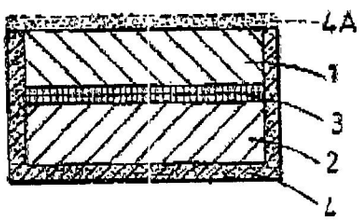


Fig. 1D

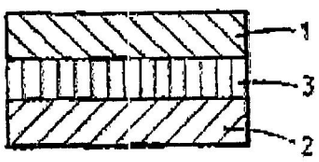
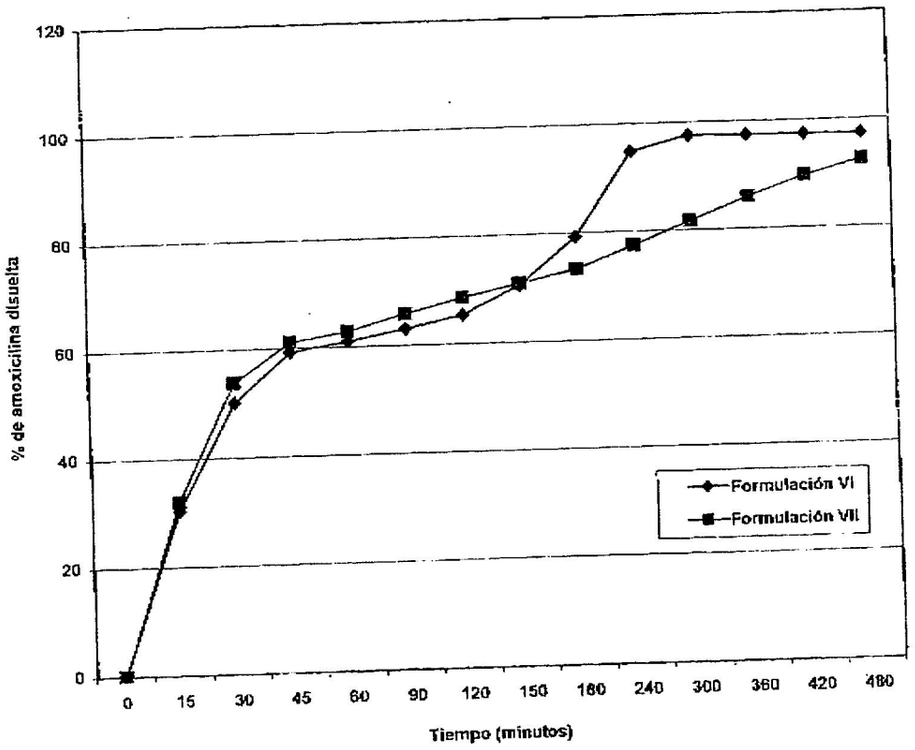


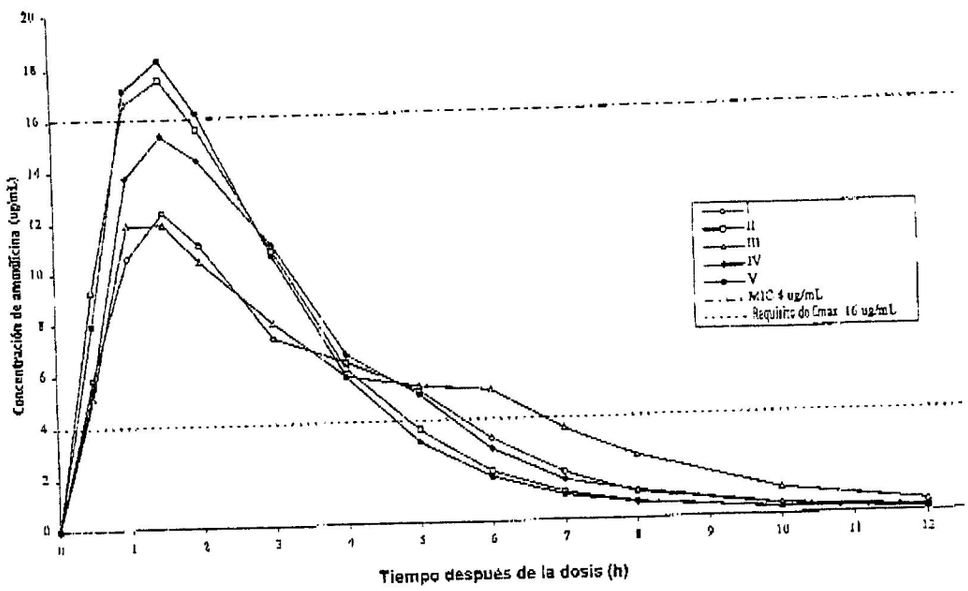
Fig. 1E

Figura 2 - Perfil de disolución para comprimidos de los Ejemplos 1 y 2



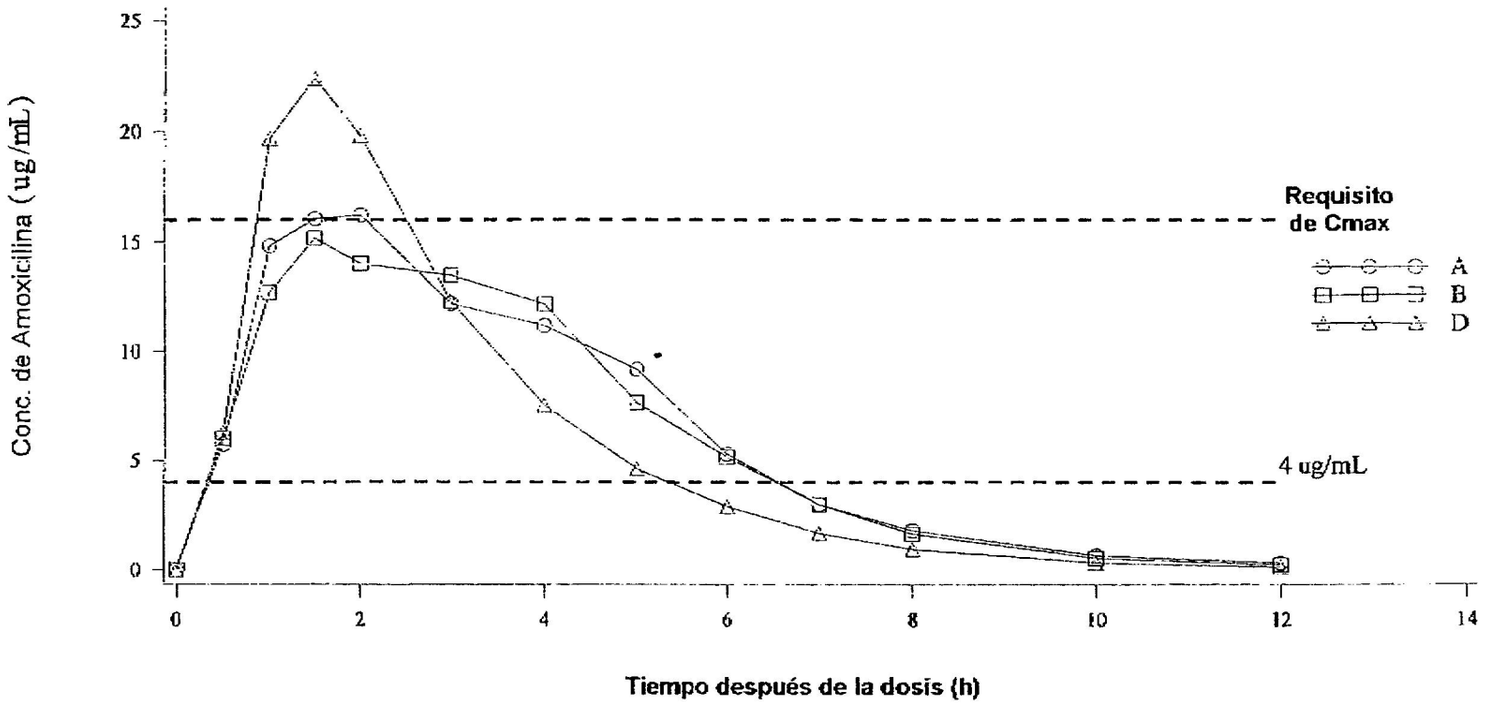
79

Figura 3 - Perfiles de Concentración Media de Amoxicilina en el Plasma para el Estudio A



5

Figura 4 - Perfiles de Concentración Media de Amoxicilina en el Plasma para el Estudio B



Se adjuntan los folios 83
y 83 correspondientes a la
tarjeta para el archivo técnico.
y la tarjeta para el archivo de
propietario

cod 20110

Junio 20/00

82

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-26419

(51) INT. CL.: A61K 31/43// 31/42

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 00-04-11

(71) SOLICITANTE:
BEECHAM PHARMACEUTICALS (PTE) LIMITED

(30) PRIORIDAD: si

(31) No. DE SOLICITUD: 60/129.074-60/150.727 60/159.813

(72) INVENTOR/ES:
Kevin STORM - Creighton CONLEY
John ROUSH

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Ab.13/99-Ag.25/99-Oct.15/99

(33) PAÍS: E.U.A.

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: **NUEVO METODO DE TRATAMIENTO**

(57) RESUMEN:

1. El uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas en seres humanos, tal que la administración del medicamento proporciona de 1900 a 2600 mg de amoxicilina y una cantidad de clavulanato de potasio tal que la relación en peso amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 20:1, a intervalos de alrededor de 12 h.

9. El uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas en seres humanos, cuyo medicamento proporciona de 1400 a 1900 mg de amoxicilina y una cantidad de clavulanato de potasio tal que la relación en peso de amoxicilina a clavulanato de potasio es de 2:1 a 14:1, a intervalos de alrededor de 12 h, tal que el régimen de dosis proporcione una concentración máxima (C_{max}) media de amoxicilina en el plasma de al menos 12 µg/ml.

18. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en una relación de 2:1 a 20:1 en la que todo el clavulanato de potasio y una primera parte de amoxicilina se formulan con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación inmediata del clavulanato de potasio y la primera parte de amoxicilina, para formar una fase de liberación inmediata, y que comprende además una segunda parte de amoxicilina formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables que permiten la liberación lenta de la segunda parte de amoxicilina, para formar una fase de liberación lenta.

84 76

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 4 [ ]
- Reivindicaciones 65 [ ]
- Resumen 27 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha: 2000.04.11

Carrera 13 No. 27 00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 11 21 2 3 4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

87

2000-04-12
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-026342
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.
En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

88
86

1° EXAMEN DE FORMA

2000-06-20
430

Radicación no 00-26419

Concepto Técnico no 950 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/43 // 31/42

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X]	NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X]	NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [ ]	NO [X]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
* SI [ ]	NO [X]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [ ]	NO [X]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X]	NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X]	NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [ ]	NO [X]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
* SI [ ]	NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [-]	NO [-]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
* SI [ ]	NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
* SI [X]	NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ]	**NO [X]**	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 20/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

87
~~89~~

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 450

EXPEDIENTE Nº 0-26419 IPC A61K 31/43 // 31/42

Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención y debe estar de acuerdo al capítulo descriptivo y al capítulo reivindicatorio. Por este motivo, el título de la solicitud debe corregirse ya que es muy general y además, en el capítulo reivindicatorio no se hace referencia a un método de tratamiento.

Debe tenerse en cuenta que el resumen con el objeto y finalidad de la invención debe indicar en una forma clara y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el resumen con el objeto y solicitud de la invención de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se indique claramente en que consiste la invención.

Revisar y corregir el texto de la solicitud, ya que aparecen algunos folios con renglones, palabras, letras y/o números que no son nítidos; por ejemplo el folio 32.

Debe tenerse en cuenta que el capítulo reivindicatorio debe conservar unidad de invención entre sus reivindicaciones, de forma tal que dicho capítulo reivindicatorio esté dirigido a un mismo objeto de invención. Como puede observarse en el capítulo reivindicatorio se desea proteger los siguientes grupos de invenciones diferentes:
-Uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la fabricación de un medicamento.
-Una formulación farmacéutica de liberación inmediata que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en relación 14:1 a 20:1.
-Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en relación de 2:1 a 20:1.
-Un comprimido en capas.
-Una formulación farmacéutica que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio en relación 1:1 a 30:1.
-Un equipo que comprende una formulación de liberación inmediata, que comprende amoxicilina y clavulanato de potasio.
-Una formulación farmacéutica de liberación lenta que comprende amoxicilina (como único ingrediente activo).
-Gránulos compactos para usar en una formulación farmacéutica, que comprenden amoxicilina.
-Un procedimiento para preparar gránulos compactos de liberación lenta.
Dichos grupos de invenciones tienen sus propias características individuales y no conservan entre si, cada una de las características técnicas especiales aportadas como nuevas a la tecnología. Además, no puede precisarse el objeto fundamental de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el término: "alrededor de" resulta ambiguo ya que no permite precisar y delimitar el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 17 se establece: "alrededor de 16" puede entenderse que sea 13, 15, 17, 18, etc. Por este motivo, debe suprimirse dicho término. Principalmente del capítulo reivindicatorio.

En la reivindicación 17, inciso (a), debe revisarse y corregirse la concentración indicada para la

amoxicilina; ya que en la reivindicación 1 se establece: "100 mg + 5%" y en el capítulo descriptivo (folio 17) aparece: "1000 mg+ 5%". Esto se presta para confusión.

En la reivindicación 29 se desea proteger un comprimido en capas según la reivindicación 28, pero en dicha reivindicación se hace referencia a una formulación farmacéutica que es un comprimido en capas. Por este motivo, la redacción de dicha reivindicación debe corregirse.

Debe tenerse en cuenta que cuando se establece que determinado grupo es de bajo peso molecular, no puede delimitarse y precisarse claramente la cantidad que se desea indicar. Por ejemplo, cuando en la reivindicación 30 se establece: "hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular".

Debe tenerse en cuenta que en la reivindicación 43 se desea proteger una formulación farmacéutica de liberación modificada según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 42. Pero debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones 18 a 28, 39 y 41 hacen referencia a una formulación farmacéutica , pero las reivindicaciones 29 a 38 y 40 hacen referencia a un comprimido en capas. Esto se presta para confusión. Por lo tanto debe corregirse dicha reivindicación.

Debe tenerse en cuenta que en la reivindicación 50 se desea proteger un equipo, pero este no esta definido como tal con sus características técnicas, sino que se define por los componentes que se encuentran dentro de el. además, debe tenerse en cuenta que el equipo como tal, no conservaría unidad de invención con el objeto de la solicitud, y por lo tanto sería objeto de otra solicitud.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones 56 a 58 desean proteger gránulos compactos para usar en una formulación farmacéutica y el procedimiento para preparar dichos gránulos, pero como puede observarse, dichas reivindicaciones no se encuentran ligadas directamente a lo que parece ser el objeto de la invención a través de la solicitud (composiciones farmacéuticas que contienen amoxicilina y clavulanato de potasio). Por este motivo, dichas reivindicaciones no conservan unidad de invención con el resto del capítulo reivindicatorio y por lo tanto serían objeto de otra solicitud.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 59; ya que en ella se desea proteger una formulación farmacéutica según la reivindicación 42, que comprende gránulos compactos de liberación lenta como se define en la reivindicación 55. Pero en la reivindicación 55, no se hace referencia a gránulos compactos de liberación lenta y por lo tanto se presta a confusión.

Debe tenerse en cuenta que en el capítulo reivindicatorio no se debe hacer referencia al capítulo descriptivo. Por este motivo, es necesario que en la reivindicación 60 se establezca la figura y las formulaciones a las cuales se hace referencia.

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y precisas de forma tal que permitan delimitar el alcance de la invención. Por este motivo, en la reivindicación 61 debe especificarse la formulación a la cual se hace referencia cuando se establece: "Una formulación que es bioequivalente a la formulación de la reivindicación 59".

Al corregir las reivindicaciones debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Al modificar el capítulo reivindicatorio se debe corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación. Por lo tanto debe adjuntarse nuevo extracto para publicación.

El resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático es muy general y no suministra gran

89
91

información sobre la invención. Se recomienda utilizar el mismo resumen que aparezca en el extracto de publicación. Por este motivo, debe anexarse nueva tarjeta para el archivo temático.

* Al corregir el título de la solicitud, debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático, nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Santa Fe de Bogotá D.C., 20 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

90

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

92

2000-07-06

430

EXPEDIENTE 00-26419

AUTO 1080

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor xxxxx, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia