

275 768

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Ciudad

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00026419 00000005
Fecha (AMD): 2005-08-03 16:00:44
Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 8

Re.: Expediente No. 00 – 26.419
Solicitud de Patente

Por el presente escrito me permito manifestarle que descorro el traslado que se me ha hecho del Concepto Técnico No. 509 y, al respecto del mismo y siguiendo instrucciones de mi cliente, procedo a presentarle mis consideraciones al mismo.

Previamente debo comentar que mi cliente se encontró contrariado al observar que el Señor Examinador rechazaba las reivindicaciones de la solicitud citando los documentos WO 95 28148, WO 95 20946 y WO 94 06416.

Desde que se presentó esta solicitud y con base en la experiencia que hemos obtenido de ella, se ha podido establecer lo que se necesitaba de la misma y, por tanto, se responderá a las objeciones presentando un conjunto de reivindicaciones mucho menos amplio, con base en los resultados del producto comercial. Esta es la tableta de liberación modificada 1000/62,5 (proporción 16:1) descrita a manera de ejemplo 1, para ser usada en un régimen de dosificación de 2000/12,5 mg tomada cada 12 horas.

Anexamos un conjunto de reivindicaciones en el cual la principal reivindicación es una de formulación, basada en la reivindicación 18, pero con limitaciones adicionales tomadas de las reivindicaciones originales 19 (proporción 16:1), 22 (proporción de las capas de liberación inmediata y lenta), y 24 (dosis unitaria de 1000/62,5 mg).

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Las reivindicaciones originales 1 a 17 han sido eliminadas junto con las reivindicaciones 19 a 25, 39 y 44 hasta el final.

Consideraremos los documentos citados en relación con la nueva reivindicación 1, como una forma de seguir adelante, en lugar de referirnos a las reivindicaciones originales.

WO 95 28148

Este antecedente no describe una formulación que tenga una proporción específica 16:1. Se contempla un intervalo más amplio (30:1 a 1:1), (página 2, línea 10) con un intervalo típico de 12:1 a 2:1 (página 2, línea 11) y una proporción preferida de alrededor de 8:1 a 4:1. El ejemplo revela una tableta que comprende 875/125 mg (proporción 7:1). Esto no describe una tableta que tiene amoxicilina / clavulanato en proporción 1000/62,5. Además, el principal impulso de la enseñanza es una fase de liberación modificada que es una fase de liberación RETARDADA, porque el núcleo interno está recubierto con un polímero entérico (página 3, líneas 22 a 25). En contraste, la presente reivindicación requiere de una fase de liberación lenta, es decir una liberación que comienza más o menos al mismo tiempo de la liberación inmediata, y de forma gradual y continua en lo sucesivo, antes que requerir un retardo.

Así las cosas, el antecedente WO 95 28148 enseña un tipo diferente de formulación de liberación modificada, y por ende no obra en perjuicio de la novedad o el nivel inventivo del nuevo conjunto de reivindicaciones.

WO 95 20946

Este antecedente describe tabletas de doble capa que también tienen una capa de barrera, para modificar aún más el perfil de liberación. Sin embargo, no se hace revelación específica en este antecedente de una formulación que tiene una capa de liberación inmediata que contiene todo el ácido clavulánico más algo de amoxicilina y una capa de liberación lenta que tiene el resto de la amoxicilina (véanse varias opciones en la página 7, líneas 19 a 26). Se centra más en las formulaciones en las cuales al menos parte del ácido clavulánico

fol 252

272

2005-08-25

375

283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****Expediente** 00 026 419**Título de la solicitud:** "Tabletas de liberación modificada que incluyen amoxicilina y clavulanato".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 - 64 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 279 - 282 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 21 se refieren a formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio. Algunas son de liberación inmediata, otras de liberación modificada y otras tienen las dos capas: de liberación inmediata y de liberación lenta. El polímero de liberación retardada es metilcelulosa (MC), carboxi metilcelulosa (CMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), polioxietilenglicol (POEG), polivinilpirrolidona (PVP) ó goma xantan.

Las reivindicaciones 22 -23 se refieren al uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la manufactura de un medicamento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un método para tratar infecciones bacterianas del tracto respiratorio.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio. Algunas son de liberación inmediata, otras de liberación modificada y otras tienen las dos capas: de liberación inmediata y de liberación lenta.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/43 // 31/42.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos US 60 129 074 de abril 13 de 1999, US 60 150 727 de agosto 25 de 1999, US 60 159 813 de octubre 15 de 1999 con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Usos

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que establece: "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el

estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial”.

Las reivindicaciones 22 -23 se refieren al uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la manufactura de un medicamento.

Se aclara que el uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la manufactura de un medicamento reivindicado no puede ser objeto de nueva patente, porque estos se conocían originalmente en D2 (ver folio 264, reivindicación 32); donde se mencionaba el uso de una formulación de las reivindicaciones 1 -29 (es decir de amoxicilina y clavulanato de potasio) en la manufactura de un medicamento.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 13 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 95 28148	Formulación farmacéutica	Oct 26, 1995
D2	WO 95 20946	Tabletas de amoxicilina con dos capas	Ag 10, 1995
D3	WO 94 06416	Tabletas farmacéuticas capaces de liberar una o más drogas a diferentes velocidades de liberación	Mar 31, 1994

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 a 21 se refieren a formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio. Algunas son de liberación inmediata, otras de liberación modificada y otras tienen las dos capas: de liberación inmediata y de liberación lenta. El polímero de liberación retardada es metilcelulosa (MC), carboxi metilcelulosa (CMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), polioxietilenglicol (POEG), polivinilpirrolidona (PVP) ó goma xantan.

D1 enseña una formulación de tableta **que contiene amoxicilina y clavulanato de potasio**. La tableta comprende un **núcleo** que contiene un compuesto activo recubierto con una **cubierta de liberación retardada que contiene a su vez otro compuesto activo**. La reivindicación 5 enseña una tableta en la cual todo el clavulanato está contenido en la capa exterior. **La amoxicilina puede estar en el núcleo o en la cubierta.**

D2 enseña tabletas que tienen:

- una capa de liberación rápida (que contiene amoxicilina y/o clavulanato)
- una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o clavulanato)

pero sin capa de barrera.

Enseña que los polímeros de liberación retardada pueden ser metilcelulosa (MC), carboxi metilcelulosa (CMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), polioxietilenglicol (POEG), polivinilpirrolidona (PVP). Enseña **proporciones (amoxicilina:clavulanato) que varían dentro de límites tan amplios como 30:1 - 1:1.**

D3 enseña tabletas farmacéuticas capaces de liberar una o más drogas a diferentes velocidades de liberación. Las tabletas tienen **una capa de liberación inmediata o controlada** que contiene una o más drogas con formulación y **otra capa de liberación controlada**, igual o diferente que la primera capa y **una capa de baja permeabilidad** que recubre la segunda capa ó esta colocada entre las primera y la segunda capa, y si es necesario, contiene una droga. Enseña polímeros de liberación retardada como metilcelulosa (MC), carboxi metilcelulosa (CMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), polioxietilenglicol (POEG), polivinilpirrolidona (PVP), goma xantan.

Se observa que a partir de la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D1 que enseña una formulación de tableta **que contiene amoxicilina y clavulanato de potasio**. La tableta comprende un **núcleo** que contiene un compuesto activo recubierto con una **cubierta de liberación retardada que contiene a su vez otro compuesto activo**. La reivindicación 5 enseña una tableta en la cual todo el clavulanato está contenido en la capa exterior. **La amoxicilina puede estar en el núcleo o en la cubierta;** D2 que enseña tabletas que tienen: - una capa de liberación rápida (que contiene amoxicilina y/o clavulanato) - una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o clavulanato) pero sin capa de barrera. Y enseña también tabletas que tienen: - una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o clavulanato) - una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o

clavulanato) y - una capa de barrera (de un polímero impermeable ó un polímero de erosión lenta colocada como un sándwich entre las dos capas anteriores). Y enseña proporciones (amoxicilina:clavulanato) que varían dentro de límites tan amplios como 30:1 - 1:1 ; D3 que enseña tabletas farmacéuticas capaces de liberar una o más drogas a diferentes velocidades de liberación. Las tabletas tienen una capa de liberación inmediata o controlada que contiene una o más drogas con formulación y otra capa de liberación controlada, igual o diferente que la primera capa y una capa de baja permeabilidad que recubre la segunda capa ó esta colocada entre las primera y la segunda capa, y si es necesario, contiene una droga; sugieren las formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio, de liberación inmediata, de liberación modificada ó de dos capas: una de liberación inmediata y otra de liberación lenta, que son objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las formulaciones, así que estas son obvias y evidentes para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) la conformación de las formulaciones de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidas las formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio, de liberación inmediata, de liberación modificada y las de dos capas: una de liberación inmediata y otra de liberación lenta, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar las composiciones de esta solicitud de manera similar, teniendo en cuenta estos compuestos; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las formulaciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio, de liberación inmediata, de liberación modificada y las de dos capas: una de liberación inmediata y otra de liberación lenta, así que son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar un método para tratar infecciones bacterianas del tracto respiratorio y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona formulaciones en forma de tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio, de liberación inmediata, de liberación modificada y las de dos capas: de liberación inmediata y de liberación lenta, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 275 que adjunta nuevas reivindicaciones.

Se aclara al solicitante que se aceptan estas nuevas reivindicaciones.

2. Dice el solicitante en el folio 276 que D1 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de esta solicitud porque no menciona la proporción específica 16:1, pero sí el intervalo 30:1 a 1:1. Agrega que D1 enseña una fase de liberación RETARDADA y en contraste, esta solicitud menciona una fase de liberación lenta.

Se aclara al solicitante que una fase de liberación RETARDADA es lo mismo que una fase de liberación lenta. Como se observa, los excipientes que dan la característica de liberación lenta ó RETARDADA, son los polímeros

metilcelulosa (MC), carboxi metilcelulosa (CMC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alcohol polivinílico (PVA), polioxietilenglicol (POEG), polivinilpirrolidona (PVP) ó goma xantan, que se mencionan tanto en esta solicitud como en las anterioridades. Y el rango 16:1 está contenido dentro del rango 30:1 – 1:1. Porque decir “rango 30:1 – 1:1” significa decir “...29:1, 28:1 ... 17:1, **16:1**, 15:1, 14:1 ...” De manera que no hay nivel inventivo.

3. Dice el solicitante en el folio 276 que D2 enseña tabletas de doble capa, pero no revela específicamente una formulación que tenga: una capa de liberación inmediata (que contiene todo el ácido clavulánico y parte de la amoxicilina) y otra capa de liberación lenta que contiene el resto de la amoxicilina). Aclara que esta solicitud requiere que **todo el ácido clavulánico** se encuentre en la **capa de liberación inmediata**. Dice que D2 no menciona la proporción específica 16:1, pero sí el intervalo 30:1 a 1:1. Y que no revela una tableta que contenga 1000 mg de amoxicilina. Por lo cual considera que esta anterioridad no afecta la novedad ni el nivel inventivo de esta solicitud.

Se reitera al solicitante que D2 enseña tabletas que tienen:

- una capa de liberación rápida (que contiene amoxicilina y/o clavulanato)
 - una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o clavulanato)
- pero sin capa de barrera. De manera que en esta definición está considerada una formulación que tiene: una **capa de liberación inmediata (ó rápida)** (que contiene **todo el ácido clavulánico** y parte de la amoxicilina) y otra capa de liberación lenta que contiene el resto de la amoxicilina). Así que no hay nivel inventivo. Y el rango 16:1 está contenido dentro del rango 30:1 – 1:1. Porque decir “rango 30:1 – 1:1” significa decir “...29:1, 28:1 ... 17:1, **16:1**, 15:1, 14:1 ...”. De manera que no hay nivel inventivo. Se observa que D2 menciona la proporción amoxicilina:clavulanato (expresado como ácido libre equivalente) 875:125 (en mg), la cual si bien no es igual a la proporción 1000:62.5 mencionada en la reivindicación 1 de esta solicitud, deriva de forma evidente del estado de la técnica conocido. De otro lado, esta variación corresponde al régimen de dosificación prescrito a un paciente, lo cual está relacionado con experiencias clínicas y terapéuticas y por lo tanto no corresponde a un avance técnico en materia de elaboración de tabletas. Así que no hay nivel inventivo.

4. Dice el solicitante en el folio 277 que D3 no revela específicamente composiciones que contienen amoxicilina y ácido clavulánico en una proporción de 16:1 y que contenga 1000 mg de amoxicilina. Por lo cual considera que esta anterioridad no afecta la novedad ni el nivel inventivo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que D3 no afecta novedad, pero sí nivel inventivo, porque combinando lo enseñado aquí, bien sea con lo enseñado en D1 (tableta **que contiene amoxicilina y clavulanato de potasio**; un principio activo dentro del núcleo, otro dentro de la **cubierta de liberación retardada**) ó con lo enseñado en D2 (tableta que tiene: - una capa de liberación rápida (que contiene amoxicilina y/o clavulanato) y - una capa de liberación lenta (que contiene amoxicilina y/o clavulanato), cualquier persona versada en la materia hubiera llegado a la composición que aquí se reivindica (tabletas que incluyen amoxicilina y clavulanato de potasio. Estas tabletas son de liberación inmediata, otras de liberación modificada y otras tienen las dos capas: una de liberación inmediata y otra de liberación lenta).

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 95 28148	1 - 21	Nivel inventivo
D2	WO 95 20946	1 - 21	Nivel inventivo
D3	WO 94 06416	1 - 21	Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 21, folios 279 a 282.

Bogotá, D. C., Agosto 25 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1310	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------

Reivindicaciones P32276

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que es una tableta que contiene $1000 \text{ mg} \pm 5\%$ de amoxicilina y $62,5 \text{ mg} \pm 5\%$ de clavulanato de potasio en una proporción nominal de 16:1 (expresada como el peso de los ácidos libres correspondientes), en la cual todo el clavulanato de potasio y una primera parte de amoxicilina están formulados con excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales dan lugar a la liberación inmediata del clavulanato de potasio y la primera parte de la amoxicilina, para formar una fase de liberación inmediata, y que además comprende una segunda parte de amoxicilina formulada con excipientes farmacéuticamente aceptables que dan lugar a la liberación lenta de la segunda parte de la amoxicilina, para formar una fase de liberación lenta, y en la cual la proporción de amoxicilina en unas fases de liberación inmediata y lenta es de 3:1 a 1:3.
2. Una formulación farmacéutica de liberación modificada como se define en la reivindicación 1 en la cual la proporción de amoxicilina en las fases de liberación inmediata y lenta es de 3:1 a 2:3.
3. Una formulación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la cual la proporción de amoxicilina en las fases de liberación inmediata y lenta es de 3:2 a 1:1.
4. Una formulación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la cual la fase de liberación inmediata comprende $563 \text{ mg} \pm 5\%$ de amoxicilina y $62,5 \text{ mg} \pm 5\%$ de clavulanato de potasio y la fase de liberación lenta comprende $438 \text{ mg} \pm 5\%$ de amoxicilina.
5. Una formulación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la cual la amoxicilina de la fase de liberación lenta está compuesta esencialmente de amoxicilina sódica cristalizada.

6. Una formulación farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 la cual es una tableta de varias capas que comprende clavulanato de potasio y amoxicilina en una capa de liberación inmediata y amoxicilina en una capa de liberación lenta.
7. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 6 en la cual la capa de liberación lenta comprende un excipiente que retarda la liberación que se selecciona de entre polímeros sensibles al pH; un polímero retardante de la liberación que tiene un alto grado de distensión en contacto con agua o un medio acuoso; un material polimérico que forma un gel al contacto con el agua o un medio acuoso; y un material polimérico que tiene tanto características de distensión y conversión en gel en contacto con el agua o un medio acuoso, o una mezcla de los mismos.
8. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 7 en la cual el polímero gelificable retardante de la liberación se selecciona de entre metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, alcoholes polivinílicos de bajo peso molecular, polioxietileno glicoles, y polivinilpirrolidona sin enlaces cruzados, o goma xantán.
9. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicaciones 7 u 8 en la cual el excipiente retardante de la liberación es goma xantán.
10. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 6 en la cual la goma xantán está presente en 1 a 25% por peso de la capa.
11. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicaciones 6 a 10 en la cual la capa de liberación lenta comprende de 70 a 80% de amoxicilina, de 1 a 25% de goma xantán, de 10 a 20% de rellenos / ayudas de compresión, y cantidades convencionales de lubricantes.
12. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicación 6 en la cual la fase de liberación lenta comprende amoxicilina sódica y en la cual la capa de liberación lenta comprende un excipiente retardante de la

liberación el cual es un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable presente en una proporción molar de 100:1 a 1:10, siendo la proporción de sal de amoxicilina a ácido orgánico.

13. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 12 en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable está presente en una proporción molar de 50:1 a 1:5.
14. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 12 en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable está presente en una proporción molar de 20:1 a 1:6.
15. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 12 en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable está presente en una proporción molar de 20:1 a 1:2.
16. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicaciones 12 a 15 en la cual el ácido orgánico farmacéuticamente aceptable es ácido cítrico.
17. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 16 en la cual el ácido cítrico está presente en una proporción molar de 2:1 a 1:1,2.
18. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicaciones 12 a 17 que además comprende un polímero gelificable retardante de la liberación.
19. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 18 en la cual el polímero gelificable retardante de la liberación es goma xantán.
20. Una tableta de varias capas como la definida en la reivindicación 16 en la cual la goma xantán se encuentra presente en 0,5 a 8% por peso de la capa de liberación lenta.
21. Una tableta de varias capas como la definida en las reivindicaciones 16 a 20 que comprende en la capa de liberación lenta 438 mg $\pm$ 5% de

amoxicilina sódica cristalizada, 78 mg $\pm$ 10% de ácido cítrico y opcionalmente 2% en peso de goma xantán.

22. El uso de amoxicilina y clavulanato de potasio en la manufactura de un medicamento como se define en la reivindicación 1 para el tratamiento de infecciones bacterianas en seres humanos a una dosis de 2000 mg de amoxicilina y 125 mg de clavulanato de potasio, en un intervalo de dosificación de 12 horas.
23. El uso como se define en la reivindicación 23 en la cual la infección está causada por los organismos *S. pneumoniae*, incluidos los organismos *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *M. catarrhalis* resistentes a fármacos y resistentes a penicilina.