



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING CORPORATION

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

Estado de New Jersey

Dirección

Kemilworth

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R OLARTE

Dirección

CALLE 35 No 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285 14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

WING-KEE PHILIP CHO

Identificación

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPOSICION PARA DOSIS ORAL DE LIBERACION EXTENDIDA

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Diciembre 20 1999

(31) No Solicitud

60/172,752

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 k 9/22

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Valores debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina:
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:
- 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 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

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

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00096726 00000000 Folios: 75
Fecha (AMB): 2000-12-20 17:15:59
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,720
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS SONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3118627	12,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
	TOTAL :	\$ 600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re Nueva solicitud de Patente de Invención
Títulada COMPOSICION PARA DOSIS ORAL DE
LIBERACION EXTENDIDA"
Solicitante SCHERING-CORPORATION

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,
D C identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad -de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R. OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No 79 782 747 de Bogotá y con
la Tarjeta Profesional No 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Atentamente

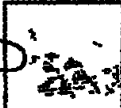
ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C C No 79 143 366 de Usaquén
T P 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circuito de Santa Fe de Bogotá, compareció

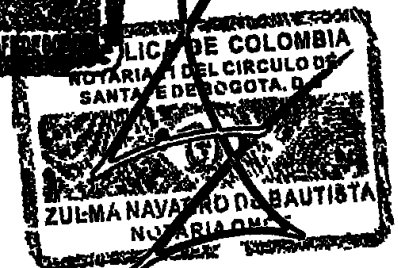
Quién exhibió la C.C. No. 1129467 expedida en 1129467 T.P. 20161 y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son tuyas y que el contenido del mismo es cierto. Memorial dirigido a Interesado

Santa Fe de Bogotá, D.F. 12 Dic 2011

Firma del Declarante  HUELLA 

Autorizó la anterior diligencia

NOTA: ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ



Patentes
TRADUCCION OFICIAL No. 754/99 de un documento escrito en Inglés, el cual para su Identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de diciembre de 1999 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SCHERING CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad Industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Marguerite Lacorte, Notario Público del Estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

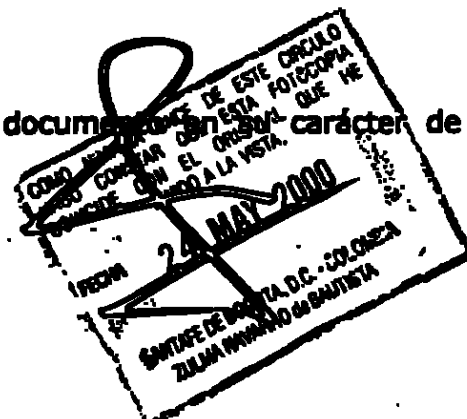
EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre de 1999, la suscrita Notario

DA FE

1. Que Carl W. Battle, mayor y domiciliado en 53 South Mountain Avenue, Maplewood, Nueva Jersey 07040 E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento.



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Funcionario Debidamente Autorizado de la persona jurídica SCHERING CORPORATION.

4. Que la persona jurídica SCHERING CORPORATION, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, E.U.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Constitución, según ha sido modificado, fechado el 4 de abril de 1996

Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

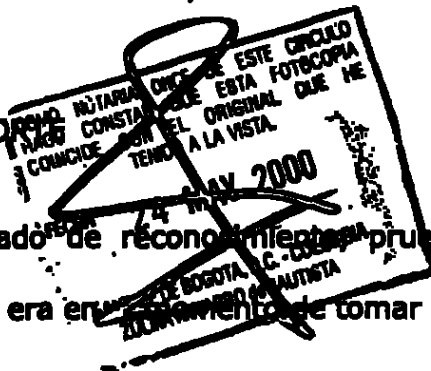
Marguerite La Corte
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003

(Sello notarial
en relieve)

EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, CERTIFICO POR EL PRESENTE QUE

MARGUERITE LA CORT

la funcionaria cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento prueba o testimonio que acompaña el instrumento adjunto, era en el momento de tomar dicho



reconocimiento, prueba o testimonio una NOTARIO PUBLICO, en y para el Estado de Nueva Jersey, debidamente comisionada y juramentada, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial en Trenton, a los 15 días del mes de octubre de 1999.

(Fdo.) Roland M. Machold

TESORERO

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 61016
DE MINISTROS

No. 0021819-1

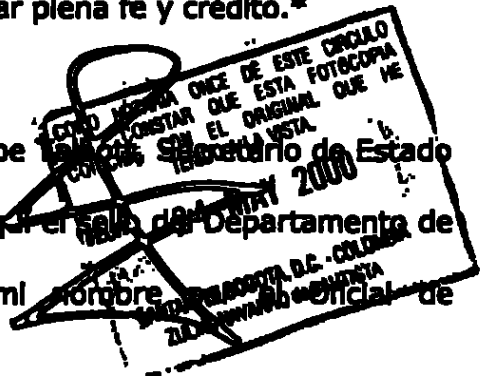
Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Nueva Jersey y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Strobe
Encargado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de
Estado y he hecho suscribir mi nombre



Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los cuatro días del mes de noviembre de 1999.

(Firmado) Strobe Talbott
Secretario de Estado Encargado

(Firmado) Patrick O. Hatchett
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

*** Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad**

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

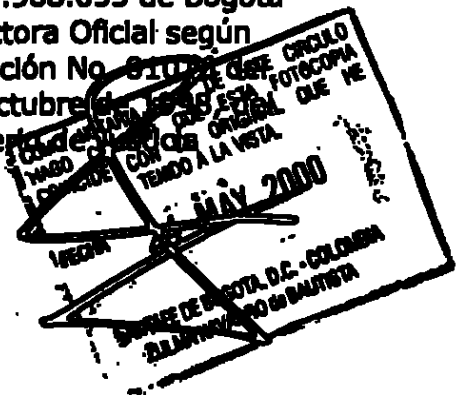
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 81016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 426110 de fecha 10 de diciembre de 1999.

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

Maria Teresa Lara R.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 81016 de 1999
2 de octubre de 1999
Ministerio de Justicia



INSTRUMENTOS DE VERIFICACIONES
EXTENDIDOS

341754

TERCERA ALA

Y EN EL

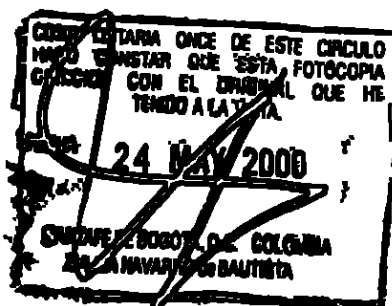
COMUNICADO DE SEÑAL

EN LUGAR INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DIC 13 A 11-00

DEPT DE LEGALIZACIONES
SANTIAPO DE LOS RIOS



91

92

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 266-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in

2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.
declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Kenilworth, New Jersey, USA

On the 29th day of September

19 99



Carl W. Battle
Duly Authorized Officer

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en

2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.
declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE

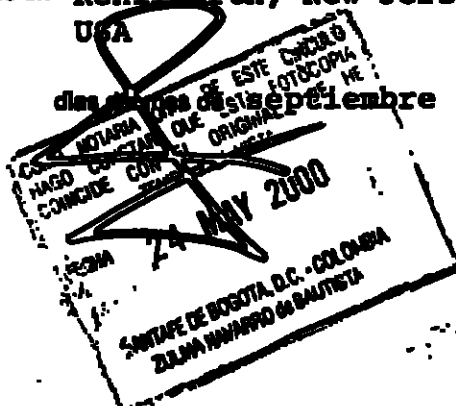
poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre,
traspasos, solicitud y presentación de
oposiciones, cambio de domicilio

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

A los 29 días del mes de Septiembre

1999.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 288-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this **29th** day of **September**

19 99, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Carl W. Battle**

of legal age and domiciled in

**53 South Mountain Avenue
Maplewood, New Jersey 07040, U.S.A.**
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Duly Authorized Officer

of the juridical person

SCHERING CORPORATION

4. That the juridical person

SCHERING CORPORATION

having its home office in

**2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation, as amended, dated
April 4, 1996

Certificate of Restated Incorporation, filed
June 16, 1997

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

CERTIFICACION NOTARIAL

A los **29** días del mes de **Septiembre**

de **19 99**, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica

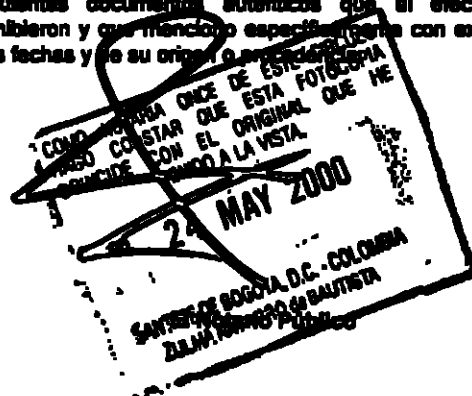
4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o fuente:





CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

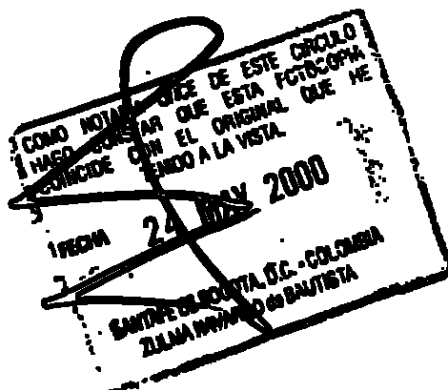
Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatéhet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Podar

Dado en Washington, D.C. a los doce (12) días del mes de Diciembre mil novecientos noventa y nueve (1999).

Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 18=
Total 25=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

CONSUELO SANCHEZ DURAN
Consul



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

426110

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
ASÍ COMO LAS INICIALES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 DEC 10 A 9 22

JEFE DE LEGALIZACIONES
CALLE DE LA JUSTICIA 100

Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 81618
DE MINJUSTICIA

1996/99

COMO NOTARIA DICE DE ESTE CIRCULO
DEBE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENDIDO A LA VISTA.
24 MAR 2000
DIRECCION DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
SALA ADMINISTRATIVA

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of New Jersey, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

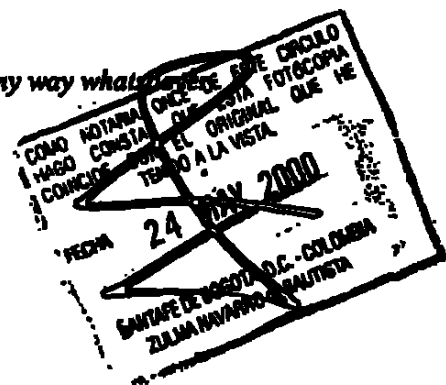
In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of November, 1999.

Strobe Talbott
Acting Secretary of State
By Rene J. Hunt
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2637; 22 USC 2631a; 5 USC
301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever



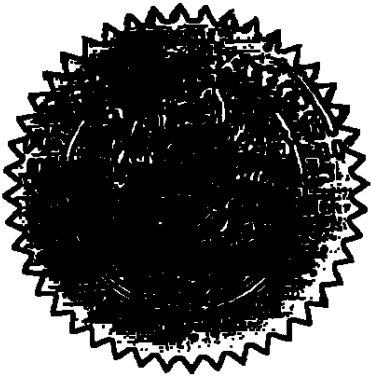
17

I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

MARGUERITE LA CORTE

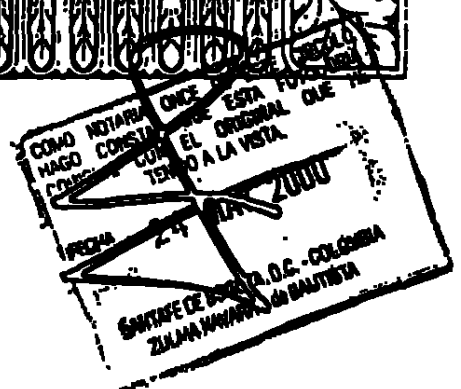
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
15TH DAY OF OCTOBER
A.D. 1999.



Roland M Machold

Roland M Machold
TREASURER



COMPOSICIÓN PARA DOSIS ORAL DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a una composición para dosis oral de liberación sostenida bicapa que contiene un descongestivo nasal por ejemplo, pseudoefedrina en una capa y la anti-histamina no sedativa, desloratadina, en una segunda capa, y que tiene menos que alrededor del 2 % de productos de la degradación de desloratadina. Las composiciones para dosis oral de esta invención son útiles para tratar pacientes que muestran signos y síntomas asociados con las condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel y vías aéreas como por ejemplo, dermatitis, rinitis alérgica, rinitis alérgica de estación y congestión nasal, enfermedades respiratorias superiores, rinitis alérgica y congestión nasal.

La desloratadina, también llamada descarbetoxiloratadina, se describe en la Patente estadounidense N° 4.659.716 como una antihistamina no sedativa útil como agente anti-alérgico. La Patente estadounidense N° 5.595.997 describe los métodos y composiciones para tratar los síntomas de rinitis alérgica de estación usando desloratadina.

La Patente estadounidense N° 4.990.535 y la Patente estadounidense N° 5.100.675 describe una tableta revestida de liberación sostenida que se toma dos veces al día donde el contenido de la tableta comprende descarbetoxiloratadina y un polímero hidrofílico y polietilén glicol, y el núcleo de la tableta comprende acetaminofeno, pseudoefedrina o su sal, un polímero hidrofílico que se dilata y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La Patente estadounidense N° 5.314.697 describe una tableta de liberación extendida que contiene un núcleo matriz que comprende sulfato de pseudoefedrina y un revestimiento que contiene loratadina.

La técnica anterior no describe la composición de dosis oral sólida que no está revestida con una película para tomar dos veces al día de esta invención.

Sería conveniente el desarrollo exitoso de una formulación de un producto de desloratadina-pseudoefedrina para ingerir dos veces al día, pero requeriría lograr (1) un perfil de liberación para el componente de pseudoefedrina de un período extendido mayor a doce horas manteniendo, al mismo tiempo, la seguridad y efectividad de la desloratadina, y (2) minimizar la formación de impurezas debido a la interacción entre la desloratadina y excipientes en la capa de pseudoefedrina que son incompatibles con la desloratadina.

Sería conveniente para lograr una mejor adecuación del paciente, conseguir un producto de desloratadina-pseudoefedrina de liberación prolongada estable sustancialmente libre de impurezas de la desloratadina y las formas polimórficas adicionales que sea efectivo y seguro cuando se lo utiliza para un tratamiento sobre la base de una o dos tomas diarias, para el tratamiento, control y/o alivio de los signos y síntomas asociados con el resfrío común, así como también, las condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel o vías aéreas superiores e inferiores como por ejemplo, la rinitis de estación, rinitis alérgica y congestión nasal.

Síntesis de la invención

Hemos descubierto que la desloratadina se decolora y descomponen ante la presencia de los excipientes descritos en la técnica anterior. Hemos descubierto que estos problemas se resuelven sustancialmente (a) cuando se evita el uso de un excipiente ácido en la capa de desloratadina y cuando la desloratadina se combina con un medio portador farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad protectora de desloratadina de una sal básica farmacéuticamente aceptable, o (b) cuando una cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable está presente en al menos una capa y

preferentemente, al menos uno de dichos antioxidantes está presente en cada capa de la tableta bicapa.

De este modo, esta invención provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa de liberación inmediata que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, o una cantidad protectora de la desloratadina de al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y (2) una segunda capa de liberación sostenida que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal, y un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, una cantidad protectora de desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

De este modo, en una realización preferida, esta invención provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una capa -una primer capa de liberación inmediata- que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y (2) otra capa -una segunda capa de liberación sostenida- que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal, y un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen menos que alrededor del 2,0 % de productos de la descomposición de desloratadina como por ejemplo, N-formíldesloratadina (ver Cuadro I) cuando estas composiciones se almacenan a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % durante períodos extendidos de tiempo, por ejemplo, alrededor de 18 meses.

En una realización preferida, esta invención provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende:

(a) una primer capa de liberación inmediata que comprende:

INGREDIENTE	Mg / composición
Desloratadina, micronizada	2,5
Almidón de maíz	11,0
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	53,0
Celulosa microcristalina	30,22
Talco	3,0
Tintura azul FD & C Nr 2 Aluminium Lake 5627	0,28
TOTAL EN LA PRIMER CAPA	100,00

y

(b) una segunda capa de liberación sostenida que comprende:

INGREDIENTE	Mg / composición
Sulfato de pseudoefedrina	120,0
Hidroxipropil metilcelulosa	105,0
Celulosa microcristalina	100,0
Povidona	18,0
Dióxido de silicio	5,0
Estearato de magnesio	2,0
TOTAL DE LA SEGUNDA CAPA	350,0

La composición bicapa comprimida preferida listada anteriormente contiene menos que alrededor del 2,0 % de productos de la descomposición de desloratadina como por ejemplo, N-formildesloratadina (ver Cuadro I) cuando estas composiciones se almacenan a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % durante períodos extensos de tiempo de alrededor de 18 meses.

De este modo, en otra realización preferida, la presente invención también provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa de liberación inmediata que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva

de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y (2) una segunda capa de liberación sostenida que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal, un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable y una cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable. La composición bicapa comprimida preferida mencionada contiene menos que alrededor del 2,0 % de productos de descomposición de la desloratadina como por ejemplo, N-formildesloratadina (ver Cuadro I) cuando estas composiciones se almacenan a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % durante períodos extendidos de alrededor de 18 meses.

La presente invención provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende (a) una primer capa de liberación inmediata que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una segunda capa de liberación sostenida que comprende una cantidad efectiva de un descongestivo nasal y un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, la composición sólida bicapa comprimida contiene menos que alrededor del 2,0 % de productos de la descomposición de desloratadina como por ejemplo, N-formil desloratadina después de almacenar durante alrededor de 18 meses, y donde al menos alrededor del 80 % de la desloratadina se disuelve en 0,1 N HCL a 37 °C en alrededor de 45 minutos.

En otra realización preferida, la presente invención también provee una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa de liberación inmediata que comprende 5 mg de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básicas insolubles en agua farmacéuticamente aceptable, y (2) una segunda capa de liberación sostenida que comprende 120 mg de sulfato de pseudoefedrina, y un

agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable. Esta composición preferida provee una dosis de 24 horas de desloratadina y una dosis de 12 horas de sulfato de pseudoefedrina.

De este modo, la presente invención también provee un método para tratar y/o prevenir las condiciones alérgicas e inflamatorias de las vías aéreas superiores e inferiores y de la piel que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad efectiva de una composición sólida bicapa comprimida de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Durante el transcurso del desarrollo de las composiciones de la presente invención, se encontró que la desloratadina era inestable y se decoloraba cuando se almacenó combinada con varios excipientes como por ejemplo, aquellos descritos en la Patente estadounidense N° 5.314.697, como parte del núcleo matriz que contiene sulfato de pseudoefedrina. Los excipientes que producen la decoloración e inestabilidad de la desloratadina incluyen a los excipientes ácidos que tienen un pH menor a 7 en agua, como por ejemplo, los ácidos orgánicos, como por ejemplo, ácido esteárico, povidona, crospovidona así como también, ácido hidroxicarboxílico, ácido ascórbico y materiales que contienen carbonilo como por ejemplo, lactosa, y etil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los aglutinantes tipo povidona y polímeros como por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa son útiles como matriz polimérica para la liberación sostenida del sulfato de pseudoefedrina del núcleo matriz polimérico interno.

También hemos descubierto que los iones de metal catalizados estaban involucrados en la formación de los productos de la degradación de la desloratadina.

Hemos descubierto dos soluciones para inhibir y/o prevenir la formación de productos de la degradación de desloratadina. En una realización preferida, una

cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable debe estar presente en al menos una de las bicapas, preferentemente, una de dicho antioxidante en cada capa.

En una segunda realización preferida, también hemos descubierto que es posible preparar una tableta bicapa que contiene desloratadina en una primer capa de liberación inmediata en contacto íntimo con una segunda capa de liberación sostenida que contiene un descongestivo nasal y excipientes incompatibles con la desloratadina incorporando una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable dentro de la capa de desloratadina de liberación inmediata.

El término "en contacto íntimo" como se usa aquí con respecto a las dos capas que conforman la tableta bicapa se refiere a que no existe una interfaz de película entre las dos capas.

El término "antioxidante farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí con respecto a la desloratadina (fórmula I en el Cuadro) se refiere a un agente quelante farmacéuticamente aceptable que protege a la desloratadina de la formación de productos de la degradación incluyendo, pero no limitándose a aquellos de las fórmulas II-V ilustrados en el Cuadro, por ejemplo, N-formil-desloratadina o N-formil DL (fórmula II en el Cuadro), N-hidroxiclorhidrato de DL (fórmula V en el Cuadro), N-óxido de DL (Fórmula IV en el Cuadro), y 3'-hidroxil N-óxido de DL (fórmula III en el cuadro). Las estructuras mencionadas en el cuadro se determinaron por medio de las técnicas fisicoquímicas por ejemplo, LC-MS, y LC-RMN.

Típicamente, los antioxidantes farmacéuticamente aceptables adecuados para DL son los agentes quelantes farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, aquellos descritos en "Chelating Agents" ("Agentes quelantes"), páginas

764-794, Vol 5 de la Enciclopedia de tecnología química de Kirth-Othmer, Cuarta Edición, 1993, John Wiley and Sons Inc., NY, y preferentemente, incluyendo, pero no limitándose a, ácidos hidroxicarboxílicos, como por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico y ácido glucónico, y sus sales farmacéuticamente aceptable, ácidos aminocarboxílicos como por ejemplo, ácido edético (ácido etilendiamina tetraacético) y sus sales farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, edetato cálcico disódico, edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico. El edetato disódico y ácido cítrico son los antioxidantes farmacéuticamente aceptables. Debe evitarse el uso del ácido hidroxicarboxílico, ácido ascórbico.

La cantidad protector de desloratadina del antioxidante farmacéuticamente aceptable en la capa de liberación inmediata DL está dentro de un rango entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 10 % en peso, preferentemente, entre alrededor del 1 % y el 8 % o entre alrededor del 1% y alrededor del 6 %, más preferentemente, entre alrededor del 4 % y alrededor del 8 %, o entre alrededor del 4% y alrededor del 6 %, preferentemente, entre alrededor del 5 % y alrededor del 6 %. La cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable en la capa de liberación sostenida PES está dentro de un rango entre el 0 % y alrededor del 10 %, preferentemente, entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 10 %, o entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 3 %, más preferentemente, entre alrededor del 1 y alrededor del 2 %, y más preferentemente, es alrededor del 1 %. En una realización preferida de la presente invención, está presente en la capa de liberación sostenida PES alrededor del 1,0 % en peso de un antioxidante farmacéuticamente aceptable por ejemplo, edetato disódico. EN otra realización preferida, alrededor del 6 % en peso de una mezcla de dos antioxidantes farmacéuticamente aceptable por ejemplo, edetato disódico y ácido cítrico, está presente en la capa de liberación inmediata DL en una relación entre alrededor de 5 : 1 y alrededor de 1 : 5,

preferentemente, alrededor de 5 : 1 y está presente alrededor del 1 % del antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, edetato disódico en la capa de liberación sostenida. En otra realización preferida, está presente alrededor del 5 % en peso de un antioxidante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, edetato disódico, en la capa de liberación inmediata DL.

En otra realización preferida, está presente entre alrededor de 5,0 mg (una provisión de 24 horas) de DL en la capa de liberación inmediata DL y 120 mg (una provisión de 12 horas) del descongestivo nasal, sulfato de pseudoefedrina, en la capa de liberación sostenida (ver los Ejemplo 4, 5 y 6). EN una realización preferida, la sal de fosfato dibásica preferentemente, fosfato de calcio dibásico dihidratado, está presente en la capa de liberación inmediata DL y no está presente el antioxidante farmacéuticamente aceptable en ninguna de las capas, está presente 5,0 g (una provisión de 24 horas) de DL y alrededor del 0,1 al 10 % de al menos un antioxidante en la capa de liberación intermedia DL, está presente preferentemente, entre alrededor del 4 % y alrededor del 6 % de una mezcla de dos antioxidantes, por ejemplo, edetato disódico y ácido cítrico en una relación de 5:1 a 1:1, preferentemente, en una relación de 5:1, y entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 10 %, preferentemente, entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 5 %, más preferentemente, entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 3%, más preferentemente, alrededor del 1,0 % de un antioxidante, por ejemplo, edetato disódico, está presente en la capa de liberación sostenida PES (ver los Ejemplos 5 y 6).

Se descubrió que la desloratadina tenía un perfil de liberación intermedia aceptable desde la segunda capa (80 % de liberación en 0,1N HCL en menos que alrededor de 45 minutos) y contiene menos que alrededor del 2 % de productos de la degradación de desloratadina incluso después de almacenar durante al menos 18 meses a 25 °C y alrededor el 60 % de humedad relativa ("HR").

La frase "condiciones alérgicas e inflamatorias de la piel y vías aéreas" se refiere a aquellas condiciones alérgicas e inflamatorias y síntomas encontrados en la piel y en las vías aéreas superiores e inferiores desde la nariz hasta los pulmones. Las condiciones alérgicas e inflamatorias típicas de la piel y las vías aéreas superiores e inferiores incluyen a las rinitis alérgica de estación y crónica, rinitis no alérgica, asma incluyendo al asma alérgico y no alérgico, sinusitis, resfrios (combinados con NSAID, por ejemplo, aspirina, ibuprofeno o APAP) y/o un descongestivo por ejemplo, pseudoefedrina), dermatitis, especialmente dermatitis alérgica y atópica, y urticaria y demografismo sintomático así como también retinopatía y enfermedades de los vasos pequeños asociadas con la diabetes mellitus.

La cantidad de desloratadina efectiva para tratar o prevenir las condiciones alérgicas e inflamatorias de la piel y vías aéreas superiores e inferiores variará con la edad, el sexo, el peso corporal y severidad de la condición alérgica e inflamatoria del paciente. Típicamente, la cantidad de desloratadina efectiva para tratar o prevenir estas condiciones alérgicas e inflamatorias está dentro de un rango entre alrededor de 2,5 mg/día y alrededor de 60 mg/día, preferentemente, entre alrededor de 2,5 mg/día y alrededor de 20 mg/día, o entre alrededor de 4,0 mg/día y alrededor de 15 mg/día, o entre alrededor de 5,0 mg/día y alrededor de 10 mg/día, más preferentemente, entre alrededor de 5,0 mg/día y alrededor de 10,0 mg/día, y más preferentemente, entre alrededor de 5,0 mg/día en una sola dosis o en dos dosis divididas de 2,5 mg/dosis.

La desloratadina es un antagonista de histamina de larga duración no sedativo con una actividad potente antagonista del receptor H1 periférico selectivo. Luego de la administración oral, la loratadina se metaboliza rápidamente en descarboetoxiloratadina o desloratadina, un metabolito farmacológicamente activo. Se han llevado a cabo estudios farmacológicos en

animales *in vitro* e *in vivo* para evaluar varios efectos farmacodinámicos de la desloratadina y loratadina. Al evaluar la actividad anti-histamínica en ratones (evaluación del valor ED₅₀), la desloratadina estaba relativamente libre de producir alteraciones en el comportamiento, la función neurológica o autónoma. El potencial de la desloratadina o loratadina para ocupar los receptores H1 del cerebro se evaluaron en cobayos luego de la administración i. p., y los resultados sugieren un acceso pobre a los receptores de histamina centrales para la desloratadina o loratadina.

Además de la actividad anti-histamínica, la desloratadina demostró actividad anti-alérgica y anti-inflamatoria para numerosas pruebas *in vitro* e *in vivo*. Estas pruebas *in vitro* (principalmente llevadas a cabo sobre células de origen humano) han demostrado que la desloratadina puede inhibir muchos eventos en la cascada de inflamación alérgica. Estos efectos anti-inflamatorios de la desloratadina son independientes del efecto H1-antagonista de la desloratadina e incluyen:

La liberación de mediadores inflamatorios, histamina, truptasa, leucotrieno y prostablandina D2 de los mastocitos;

La liberación de citocinas inflamatorias incluyendo IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13;

La liberación de la quimiocinas infamatorias como por ejemplo, RANTES (reguladas luego de la activación, células T normales expresadas y presumiblemente secretadas);

Producción de anión de superóxido de neutrófilos polimorfonucleares;

La expresión de moléculas de adhesión celular como por ejemplo, moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y P-selectina en las células endoteliales; y

Migración y adhesión de eosinófilo.

Los estudios *in vivo* también sugieren que se puede esperar un efecto inhibidor de la desloratadina sobre el broncoespasmo alérgico y tos.

La eficacia y seguridad clínica de la desloratadina ha sido documentada en 3.200 pacientes con rinitis alérgica de estación en 4 pruebas clínicas doble ciegas, aleatorias. Los resultados de estos estudios químicos demostraron la eficacia de desloratadina en el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con rinitis de estación.

Los descongestivos nasales útiles en la presente invención incluyen a fenilpropanolamina, fenilefrina y pseudoefedrina. La pseudoefedrina, así como también, las sales adicionales ácidas farmacéuticamente aceptables por ejemplo, aquellas de HCl o H₂SO₄ son una droga simpatomimética reconocida por los conocedores de la técnica como un agente terapéutico seguro efectivo para tratar la congestión nasal y, se administra normalmente de manera oral y concomitantemente con una anti-histamina para el tratamiento de la congestión nasal asociada con la rinitis alérgica. Se prefiere el uso de pseudoefedrina como descongestivo nasal en la presente invención; el más preferido es el uso de 120 mg de sulfato de pseudoefedrina en la capa de liberación extendida.

En el transcurso del desarrollo de la composición para dosis oral bicapa comprimida de esta invención, se descubrió que la selección de polímeros para la capa de liberación extendida fue crítica para lograr el período de liberación extendida deseado de al menos 12 horas para el sulfato de pseudoefedrina. Por ejemplo, el uso de hidroxipropil metilcelulosa de 4.000 cps o 15.000 cps como polímeros en el núcleo matriz no proveyó este período de liberación extendida más preferido de al menos 16 horas para la dosis de sulfato de pseudoefedrina. Hemos descubierto que sólo seleccionando la inclusión en el núcleo matriz de relaciones específicas de peso de los tres polímeros específicos, se logra el perfil de liberación de pseudoefedrina deseado. Sólo combinando (1) alrededor de 1 parte en peso, preferentemente, 1,05 partes en peso de hidroxipropil metilcelulosa 2208 USP, 100.000 cps con (2) alrededor de una parte en peso, preferentemente,

1,0 parte en peso de celulosa microcristalina junto con (3) alrededor de 0,15-0,20 partes en peso, preferentemente, 0,17-0,18 partes en peso de povidona (por 1,05 partes en peso de hidroxipropil metilcelulosa) como aglutinante secundario, se logra el perfil más preferido de liberación extendida de 12 horas para el sulfato de pseudoefedrina desde la capa de liberación extendida. La capa de liberación extendida además contiene cantidades específicas de dióxido de silicio como deslizante y estearato de magnesio como lubricante. La dureza de la tableta 20 ± 4 Unidades Strong-Cobb (SCU) no se ve muy afectada por el mayor nivel de lubricante (6 mg / tableta), pero se prefiere mantener el nivel del lubricante en 1/9 partes en peso del lubricante para una parte en peso de povidona como aglutinante secundario.

El término "lubricante" como se utiliza aquí se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosis para permitir la forma de dosis, por ejemplo, una tableta, después de haber sido comprimida para ser liberada del molde o matriz.

Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferentemente, se utiliza estearato de magnesio o talco.

El término "deslizantes" como se usa aquí se refiere a una sustancia, como por ejemplo, un agente anti-aglutinante, que mejora las características de flujo de la mezcla en polvo.

Los deslizantes adecuados incluyen al dióxido de silicio y talco. Preferentemente, se utiliza el dióxido de silicio.

El término "aglutinantes" como se usa aquí se refiere a cualquier material que se agrega a las composiciones farmacéuticas para ayudar a mantener juntas a estas composiciones y liberar de allí el medicamento.

Los aglutinantes adecuados son aquellos que se encuentran en NF XVII, página 2206 (1995) e incluyen a povidonas, almidones, celulosa, alginatos y

gomas e hidroxipropil metil celulosa de bajo peso molecular, especialmente hidroxipropil metil celulosa 2910.

El término "sales de calcio, magnesio y aluminio básicas insolubles en agua farmacéuticamente aceptables" como se usa aquí, se refiere a los carbonatos, fosfatos, silicatos de calcio, magnesio y aluminio o sus mezclas. Típicamente, las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen al sulfato de calcio anhidro, hidratos de sulfato de calcio, como por ejemplo, sulfato de calcio dihidratado, sulfato de magnesio anhidro, hidratos de sulfato de magnesio, fosfato cálcico dibásico, silicato de calcio dibásico, trisilicato de magnesio, fosfato de magnesio, silicato de aluminio, e hidratos de fosfato de magnesio, fosfato de aluminio; el más preferido es el fosfato de calcio. Se prefiere aún más el uso del fosfato de calcio bibásico dihidratado.

La cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable está dentro de un rango entre alrededor de 50-60 % de la capa de liberación inmediata DL, y la relación p/p de la sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable con respecto a DL está dentro de un rango entre alrededor de 8:1 y alrededor de 40:1, más preferentemente, está dentro de un rango entre alrededor de 10:1 y alrededor de 20:1, y más preferentemente, está dentro de un rango entre 10:1 y alrededor de 11:1.

En la realización preferida de la presente invención donde está presente la cantidad protectora de la desloratadina del antioxidante farmacéuticamente aceptable, no está presente la sal de calcio básica insoluble en agua en la capa de liberación inmediata que contiene desloratadina; en su lugar, al menos uno, preferentemente, dos antioxidantes farmacéuticamente aceptable están presente, por ejemplo, edetato de sodio y ácido cítrico y se aumenta la cantidad de celulosa microcristalina. Además, cuando se utiliza el antioxidante farmacéuticamente

aceptable en lugar de la sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua, se reemplaza la povidona en la capa de liberación sostenida por otro aglutinante, preferentemente una hidroxipropil metil celulosa de bajo peso molecular ("HPMC"), preferentemente HPMC 2910.

La composición de dosis oral de esta invención proporciona también una vida útil de hasta 18 meses en tanto que las tabletas sean almacenadas en envases estándares y entre 2° y 30°C en un medio ambiente de 60% de humedad relativa.

En la preparación de la tableta bicapa, la capa de liberación sostenida se compacta primero. La segunda capa de liberación inmediata se agrega sobre la parte superior y se aplica una fuerza de compresión suficiente para formar una tableta bicapa en el rango de 8-12 kilo Newtons, preferentemente alrededor de 9 kilo Newtons (kN).

La granulación seca de liberación sostenida es molida y mezclada con las cantidades requeridas de dióxido de silicona y estearato de magnesio. En una realización preferida, un colorante azul farmacéuticamente aceptable que contiene EDTA como agente quelante se incorpora dentro de la capa de liberación inmediata de desloratadina. Se prefiere la utilización de un colorante azul farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, colorante azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627.

EJEMPLO I

Este ejemplo ilustra la preparación de la composición para dosis oral preferida de esta invención. Los ingredientes y las cantidades específicas de ésta están listados a continuación.

A. Método de Fabricación de la Capa de Liberación Inmediata

1. Preparar una pasta de almidón por medio de la dispersión de una porción de pasta de almidón de maíz dentro de agua purificada en un contenedor apropiado equipado con un agitador.

2. Mientras se mezcla, calentar el contenido hasta aproximadamente 95°C y mantener la temperatura durante aproximadamente 30 minutos.

3. Luego de completar la Etapa 2, agregar agua purificada adicional y dejar que la pasta de almidón se enfríe hasta aproximadamente 50°C.

4. Mientras se mezcla, agregar desloratadina a la pasta de almidón. Continuar mezclando durante el paso de granulación.

5. Pasar el azul FD&C N° 2 Aluminum Lake que contiene EDTA como un quelante, por ejemplo, Spectra Spray Med Blue, con la cantidad requerida de fosfato de calcio dibásico a través de un tamiz o molino apropiado.

6. Cargar en un cuenco de procesamiento de lecho fluido apropiado el dihidrato de fosfato de calcio dibásico restante, el material molido de la Etapa 5, una porción del almidón de maíz, y una porción de celulosa microcristalina. Ubicar el cuenco de procesamiento dentro del equipo de lecho fluido.

7. Fluidizar el lecho de polvo hasta que la temperatura del producto alcance aproximadamente 29°C.

8. Comenzar a granular el polvo por medio del bombeo de la pasta de almidón de la Etapa 4 dentro del lecho fluidizado a una velocidad de pulverización apropiada y una temperatura del lecho de aproximadamente 22°C.

9. Continuar con el secado de la granulación con aire incorporado a una temperatura de aproximadamente 60°C hasta que se alcanza una pérdida final de secado (LOD) de 2% o menos.

10. Pasar la granulación secada a través de un tamiz o molino apropiado.

11. Cargar la granulación en un mezclador apropiado y agregar las cantidades requeridas de la porción restante de celulosa microcristalina, almidón de maíz, y talco. Mezclar durante 5 minutos.

B. Fabricación de la Mezcla de Liberación sostenida

1. Cargar agua purificada y alcohol a un contenedor apropiado equipado con un agitador.
2. Disolver povidona en la mezcla agua/ alcohol. Continuar mezclando durante un mínimo de 10 minutos.
3. Mezclar hidroxipropil metil celulosa, sulfato de pseudoefredina y celulosa microcristalina en un granulador apropiado.
4. Granular la mezcla con la solución de povidona, usando mezcla de agua/ alcohol adicional si es necesario para lograr la consistencia de granulación apropiada.
5. Secar la granulación húmeda a aproximadamente 50°C en un secador adecuado hasta que la pérdida por secado (LOD) sea de entre 1% y 3%.
6. Pasar la granulación seca a través de un tamiz o molino adecuado.
7. Cargar la granulación molida en un mezclador apropiado.
8. Pasar el dióxido de silicona a través de una criba de tamiz N° 30 dentro del mezclador.
9. Mezclar la cantidad requerida de dióxido de silicona cribado con la granulación durante aproximadamente 10 minutos en un mezclador apropiado.
10. Pasar el estearato de magnesio a través de una criba de tamiz N° 30.
11. Mezclar la cantidad requerida de estearato de magnesio requerida con la mezcla de la Etapa 9 durante 5 minutos.

C. Compresión

Comprimir las dos mezclas según las especificaciones como tabletas bicapas usando una prensa de tabletas de doble capa adecuada utilizando una fuerza de compresión de 9 k Newtons. Comprimir primero la capa de liberación sostenida.

Peso de la tableta: 450 mg $\pm$ 5%

- Capa de liberación sostenida: 350 mg $\pm$ 5%
- Capa de liberación inmediata: 100 mg $\pm$ 5%

31

Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb)

La siguiente tableta bicapa fue preparada utilizando el procedimiento anterior.

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	2,5
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	11.0
Dihidrato de Fosfato de Calcio Dibásico USP/ Ph..Eur.	53.0
Celulosa Microcristalina NF/ Ph.Eur./JP	30.22
Talco USP/ Ph.Eur.	3.0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,28
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Total	100.00

y

Capa de Liberación sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa USP/ Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina 2208, 100.000 cps NF/Ph.Eur./JP	100,0
Povidona USP/Ph.Eur./JP	18,0
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2.0
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	450.0

Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades de Dureza Cobb)

22

EJEMPLO 2

Se usó el procedimiento del Ejemplo 1; se utilizó edetato de disodio en lugar de la sal dibásica de calcio y se aumentó la cantidad de celulosa microcristalina en la capa de desloratadina. Se utilizó edetato de disodio en la capa de liberación sostenida y se utilizó hidroxipropil metil celulosa 2910 en lugar de povidona.

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	2,5
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	8,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	71,35
Edetato de Disocio	5,0
Talco USP/Ph.Eur.	3,0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,15
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Total	100,00

y

Capa de Liberación Sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208, USP/ Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	103,5
Edetato de Disodio	3,5
Hidroxipropil Metil Celulosa 2910 USP/Ph.Eur./JP	10,5
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2,5

Agua Purificada USP/Ph.Eur.	—
Alcohol USP/ 3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	450,0

Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb)

EJEMPLO 3

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 2, pero se agregó 1 mg de ácido cítrico a la capa de desloratadina y se disminuyó la cantidad de celulosa microcristalina en 1 mg.

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	2,5
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	18,0
Edetato de Disodio	5,0
Ácido Cítrico	1,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	70,35
Talco USP/Ph.Eur.	3,0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,15
Agua Purificada USP/Ph.Eur.	—
Total	100,00

y

Capa de Liberación Sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208, 100.000 cps USP/Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	103,5
Edetato de Disodio	3,5

Hidroxipropil Metil Celulosa 2910	10,5
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2,5
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	450,0

Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb)

EJEMPLO 4

Se utilizó el procedimiento del Ejemplo 1. La tableta bicapa del Ejemplo 1 se modificó mediante la inclusión de 5,0 mg de desloratadina en la capa de liberación inmediata (una dosis de 24 horas) con los cambios correspondientes en las cantidades de los otros ingredientes y utilizando la capa de liberación sostenida de pseudoefedrina de la dosis de 12 horas del Ejemplo 1.

Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb)

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	5,0
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	11,0
Dihidrato de Fosfato de Calcio Dibásico USP/Ph.Eur.	53,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	27,72
Talco USP/Ph.Eur.	3,0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,28
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Total	100,0

y

35

Capa de Liberación Sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208, 1000,00 USP/ Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	100,0
Povidona USP/Ph.Eur./JP	18,0
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2.0
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	450,0

EJEMPLO 5

Se utilizó el procedimiento del Ejemplo 1 y se modificó la tableta bicapa del Ejemplo 4 mediante el reemplazo del dihidrato de fosfato de calcio dibásico en la capa de liberación inmediata por 10 mg de edetato de disodio y se aumentó la cantidad de celulosa microcristalina en 2,7 mg. Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb).

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	5,0
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	36,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	142,7
Edetato de Disodio	10,0
Talco USP/Ph.Eur.	6,0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,30
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—

Total 200,0

y

Capa de Liberación Sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208, 1000,00 USP/ Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	103,5
Edetato de Disodio	3,5
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2,5
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	550,0

EJEMPLO 6

La tableta bicapa del Ejemplo 5 se modificó mediante el agregado de 2,0 mg de ácido cítrico a la capa de liberación inmediata y la disminución de la cantidad de celulosa microcristalina a 2,7 mg y la utilización de la capa de liberación sostenida de pseudoefedrina del Ejemplo 1. Dureza: 20 ± 4 SCU (Unidades Strong Cobb).

Capa de Liberación Inmediata de Desloratadina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Desloratadina, micronizada	5,0
Almidón de maíz NF/Ph.Eur.	36,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	140,7
Edetato de Disodio	10,0
Ácido Cítrico	2,0

77

Talco USP/Ph.Eur.	6,0
Colorante Azul FD&C N° 2 Aluminum Lake 5627	0,30
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Total	200,00

y

Capa de Liberación Sostenida de Sulfato de Pseudoefedrina

<u>INGREDIENTE</u>	<u>Mg/ composición</u>
Sulfato de Pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208, 1000,00 cps USP/ Ph.Eur.	105,0
Celulosa Microcristalina NF/Ph.Eur./JP	103,5
Edetato de Disodio	3,5
Dióxido de Silicona NF	5,0
Estearato de Magnesio NF/Ph.Eur.JP (No Bovino)	2,5
Agua Purificada USP/ Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3 A Alcohol	—
Total	350,0
Total de la Tableta	550,0

El perfil de disolución *in vitro* de las tabletas de los Ejemplos 1-6 fueron medidos en una solución agitada de HCl 0,1 N a 37°C (1° hora) y luego en una solución reguladora agitada de fosfato que tenía un pH de 7,5 a 37°C. El 80% de desloratadina en las capas de liberación inmediata se disolvió dentro de los primeros 30 minutos y el total de la dosis de sulfato de pseudoefedrina de las capas de liberación sostenida se liberaron lentamente por mecanismos de erosión y disolución durante un período de al menos 12 horas (30-45% en 1 hora, 50-65% en 2 horas y ≥ 80% en 6 horas).

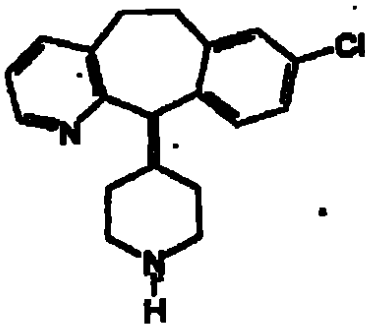
85

Se esperarían resultados similares si se utiliza una cantidad efectiva de descongestivo de otra sal de pseudoefedrina farmacéuticamente aceptable, por ejemplo hidrocloreto de pseudoefedrina en lugar del sulfato de pseudoefedrina.

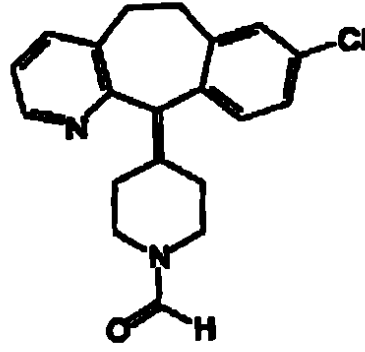
Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel (por ejemplo, urticaria) y las vías respiratorias superiores o inferiores incluyendo los síntomas nasales y no nasales de las rinitis alérgicas de estación incluyendo la congestión nasal en un paciente que necesita tal tratamiento. El régimen para dosis preciso puede variar según la prescripción médica de acuerdo con lo aquí descrito dependiendo de los requerimientos del paciente, por ejemplo, la edad, sexo y la severidad de la condición alérgica y/o inflamatoria del paciente que se trata. La determinación de la dosis o régimen para dosis apropiado para un paciente particular estará dentro de las habilidades del médico clínico que lo atienda.

En tanto que se han presentado más arriba un número de realizaciones preferidas de esta invención a modo de ejemplo, se hace aparente que el alcance de la invención se definirá por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

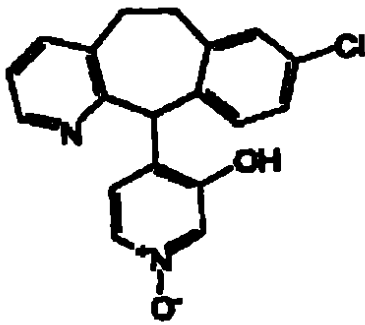
CUADRO



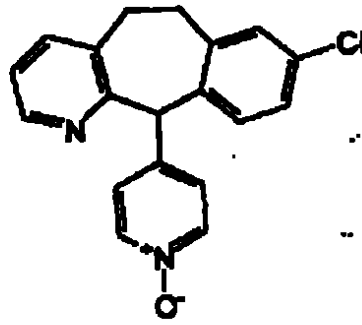
I



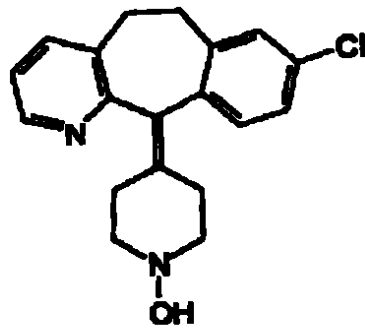
II



III



IV



V

REIVINDICACIONES

1) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa que comprende una cantidad efectiva anti-alérgica de desloratadina y una cantidad protectora de la de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, o una cantidad protectora de la desloratadina de al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y (2) una segunda capa que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, una cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

2) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y (2) una segunda capa que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

3) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable; y (2) una segunda capa que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal.

4) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa de liberación inmediata que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva

de desloratadina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una segunda capa de liberación sostenida que comprende una cantidad efectiva de un descongestivo nasal y un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad total de productos de la degradación de desloratadina es menor que alrededor del 2 %.

5) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes donde la primer capa es una capa de liberación inmediata y donde la segunda capa es una capa de liberación sostenida que contiene un agente para la liberación sostenida farmacéuticamente aceptable.

6) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 5 donde el descongestivo nasal es pseudoefedrina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

7) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes donde al menos alrededor del 80 % de la desloratadina se disuelve en una solución 0,1 N HCL a 37 °C en alrededor de 45 minutos.

8) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la cantidad de N-formildesloratadina es menor que alrededor del 0,5 % después de almacenar a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % durante un período extendido de tiempo.

9) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 2 donde está presente entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 10 % de un antioxidante farmacéuticamente aceptable en cada capa.

10) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera reivindicación precedente donde la cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina en la primer capa es de alrededor de 2,5 mg.

11) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes donde la cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina en la primer capa es de alrededor de 5,0 mg.

12) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 2 donde dos antioxidantes farmacéuticamente aceptable están presente en la capa de desloratadina.

13) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 3 donde la primer capa de liberación inmediata comprende:

INGREDIENTE	Mg / composición
Desloratadina micronizada	2,5
Almidón de maíz	11,0
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	53,0
Celulosa microcristalina	30,22
Talco	3,0
Tintura FD+C Azul Nr 2 Aluminium Lake	0,28
TOTAL	100,00

y donde la capa de liberación sostenida comprende:

INGREDIENTE	Mg / composición
Sulfato de pseudosfedrina	120,0
Hidroxipropil metilcelulosa	105,0
Celulosa microcristalina	100,0
Povidona	18,0
Dióxido de silicio	5,0
Estearato de magnesio	2,0
TOTAL	350,0

14) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 3 donde la primer capa de liberación inmediata comprende:

43

INGREDIENTE	Mg / composición
Desloratadina micronizada	2,5
Almidón de maíz	18,0
Celulosa microcristalina	70,35 – 7,135
Edetato disodio	5,0
Ácido cítrico	0-1,0
Talco	3,0
Tintura FD + C Azul NR 2 Aluminium Lake	0,28
TOTAL	100,00

y donde la capa de liberación sostenida comprende:

Ⓢ

INGREDIENTE	Mg / composición
Sulfato de pseudoefedrina	120,0
Hidroxipropil metilcelulosa 2208	105,0
Celulosa microcristalina	103,5
Edetato disódico	3,5
Hidroxipropil metilcelulosa 2910	10,5
Dióxido de silicio	5,0
Estearato de magnesio	2,0
TOTAL	350,0

Ⓢ

15) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende (1) una primer capa que comprende 2,5 o 5 mg de desloratadina y una cantidad protectora de la desloratadina de una sal de calcio, magnesio o aluminio básica insoluble en agua farmacéuticamente aceptable, y (2) una segunda capa que comprende 120 mg de pseudoefedrina o su sal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16) Una composición sólida bicapa comprimida que comprende una primer capa que comprende 2,5 mg o 5,0 mg de desloratadina y una cantidad protectora

11

de la desloratadina de al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y
(2) una segunda capa que comprende 120 mg de pseudoefedrina o su sal, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad protectora de la desloratadina de un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

17) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 15 o 16 donde la cantidad de desloratadina en la primer capa es de alrededor de 2,5 mg.

18) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes 15 o 16 donde la cantidad de desloratadina en la primer capa es de alrededor de 5,0 mg.

19) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 3 donde la primer capa de liberación inmediata comprende:

Capa de liberación inmediata de desloratadina:

INGREDIENTE	Mg / composición
Desloratadina micronizada	5,0
Almidón de maíz, NF/Ph. Eur.	11,0
Fosfato de calcio bibásico dihidratado USP/Ph.EUR.	53,0
Celulosa microcristalina NF/PH.Eur./ JP	27,72
Talco USP/PH. Eur.	3,0
Tintura FD+C Azul NR 2 Aluminium Lake	0,28
Agua purificada USP/PH. Eur.	—
TOTAL	100,0

y

Capa de liberación sostenida de sulfato de pseudoefedrina:

INGREDIENTE	Mg / composición
Sulfato de pseudoefedrina USP	120,0
Hidroxipropil metilcelulosa 2208, 1000,00 cps	105,0

45

USP / pH. Eur.	
Celulosa microcristalina NF/PH.Eur./ JP	100,0
Povidona USP /Ph. Eur. /JP	18,0
Dióxido de silicio NF	5,0
Estearato de magnesio NF/Ph. Eur. JP (no bovino)	2,0
Agua purificada USP/PH. Eur.	—
Alcohol USP/3A Alcohol	—
TOTAL	350,0
TOTAL DE LA TABLETA	450,0

20) La composición sólida bicapa comprimida de la Reivindicación 1 o 2 donde la primer capa de liberación inmediata comprende:

Capa de liberación inmediata de desloratadina:

INGREDIENTE	Mg / composición
Desloratadina micronizada	5,0
Almidón de maíz, NF/Ph. Eur.	36,0
Celulosa microcristalina NF/PH.Eur./ JP	140,7 – 142,7
Edetato disódico	10,0
Ácido cítrico	0 – 2,0
Talco USP/PH. Eur.	6,0
Tintura FD+C Azul NR 2 Aluminium Lake	0,30
Agua purificada USP/PH. Eur.	—
TOTAL	200,0

y

Capa de liberación sostenida de sulfato de pseudoefedrina:

INGREDIENTE	Mg / composición
Sulfato de pseudoefedrina USP	120,0

7h

Hidroxiopropil metilcelulosa 2208, 1000,00 cps	105,0
USP / pH. Eur.	
Celulosa microcristalina NF/PH.Eur./ JP	103,5
Hidroxiopropil metilcelulosa 2910	10,5
Edetato disódico	3,5
Dióxido de silicio, NF	5,0
Estearato de magnesio NF/Ph. Eur. JP (no bovino)	2,5
Agua purificada USP/PH. Eur.	—
Alcohol USP/3A Alcohol	—
TOTAL	350,0
PESO TOTAL DE LA TABLETA	550,0

21) La composición sólida bicapa comprimida de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes donde al cantidad total de los productos de la degradación de desloratadina es menor que alrededor del 2 %.

RESUMEN

Se describe una composición sólida bicapa comprimida que comprende (a) una primer capa de liberación inmediata que comprende una cantidad anti-alérgica efectiva de desloratadina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) una segunda capa de liberación sostenida de una cantidad efectiva de un descongestivo nasal y un agente de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable donde la composición contiene menos del 2 % de productos de la descomposición de la desloratadina.





THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 20, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/172,752

FILING DATE: *December 20, 1999*



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

12-21-99

1/20/99

01/20/99

54/05/E1

05

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐Approved for use through 01/31/2001. CMB 0851-0027
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person is required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)					
Given Name (last and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and other State or Foreign Country)			
Wing-Kee Philip	Chen	Princeton, New Jersey 08540			
☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)					
EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number		→ Place Customer Number Bar Code Label here			
OR					
☒ Firm or Individual Name		THOMAS D. HOFFMAN			
Address		Patent Dept. K-6-1, 1990 Schering-Plough Corporation			
Address		2000 Galloping Hill Road			
City	Kentworth	State	New Jersey	ZIP	07033-0530
Country	USA	Telephone	(908) 298-5037	Fax	(908) 298-5388
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages		18		☐ Small Entity Statement	
☐ Drawing(s) Number of Sheets				☒ Other (specify) Executed Declaration (2 pg)	
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEE FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fee				FILING FEE AMOUNT (\$)	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:				19-0365	
				\$150.00	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted,

Date 12/20/99

SIGNATURE Thomas D. Hoffman 12/20/99

THOMAS D. HOFFMAN

REGISTRATION NO.

28,221

TYPED or PRINTED NAME

(if appropriate)

DocId Number:

FD01059P

TELEPHONE

(908) 298-5037

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

Express Mail Label No.	EL22686441US
Date	December 20, 1999

+

12/20/99 1580 U.S. PTO

50172752-122099

PROVISIONAL PATENT APPLICATION
EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION

INVENTOR:

WING-KEE PHILIP CHOU, a citizen of the United States, residing at 12
Dana Court, Princeton, New Jersey 08540:

ASSIGNEE: Schering Corporation

"Express Mail" Label No. EL226886441US
Date of Deposit: December 20, 1999

THOMAS D. HOFFMAN
Schering-Plough Corporation
Patent Department, K-6-1, 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Telephone: (908) 298-5037
Fax (908) 298-5388

60172752-122099



EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a bilayer sustained release oral dosage composition containing a nasal decongestant, e.g., pseudoephedrine in one layer and the non-sedating antihistamine, desloratadine in a second layer. The oral dosage compositions of this invention are useful for treating patients showing the signs and symptoms associated with allergic and/or inflammatory conditions such as the common cold, as well as signs and symptoms associated with allergic and/or inflammatory conditions of the skin and airway passages such as dermatitis, allergic rhinitis, seasonal allergic rhinitis and nasal congestion, upper respiratory diseases, allergic rhinitis and nasal congestion.

Desloratadine, also called descarbethoxyloratadine, is disclosed in US Patent No. 4,659,716 as a non-sedating antihistamine useful as an anti-allergy agent. US Patent No. 5,595,997 discloses methods and compositions for treating seasonal allergic rhinitis symptoms using desloratadine.

U. S. Patent Nos. 4,990,535 and 5,100,675 disclose a twice-a-day sustained release coated tablet wherein the tablet coating comprises descarbethoxyloratadine and a hydrophilic polymer and polyethylene glycol, and the tablet core comprises acetaminophen, pseudoephedrine or a salt thereof, a swellable hydrophilic polymer and pharmaceutically acceptable excipients.

U. S. Patent No. 5,314,697 discloses an extended release tablet containing matrix core comprising pseudoephedrine sulfate and a coating comprising loratadine.

None of the prior art discloses the twice-a-day non-film-coated oral dosage composition of this invention.

60172752.122099

5 The successful development of a formulation of a desloratadine-
pseudoephedrine twice-a-day product would be desirable, but would require
(1) achieving a release rate profile for pseudoephedrine component over an
extended period of about twelve hours while maintaining the safety and
effectiveness of desloratadine, and (2) minimizing impurity formation due to
the interaction between desloratadine and excipients in the pseudoephedrine
layer that are incompatible with desloratadine. It would also be desirable to
avoid the unwanted formation of another polymorphic form of desloratadine
during the compression process used to form the desloratadine layer and to
10 press the desloratadine and pseudoephedrine layers together to form the
bilayer tablet.

15 It would be desirable for increased patient compliance to have a stable,
extended release desloratadine-pseudoephedrine product substantially free of
desloratadine impurities and additional polymorphic forms that is effective and
safe when used on a twice-a-day basis for the treatment, management
and/or mitigation of the signs and symptoms associated with the common
cold, as well as allergic and/or inflammatory conditions of the skin or upper
and lower airway passages such as seasonal, allergic rhinitis and nasal
20 congestion.

SUMMARY OF THE INVENTION

25 We have found that desloratadine discolors and decomposes in the
presence of excipients disclosed in the prior art. We have discovered that
these problems are substantially solved when the use of an acidic excipient in
the desloratadine layer is avoided and when desloratadine is combined with a
pharmaceutically acceptable carrier medium comprising a desloratadine
protective amount of a pharmaceutically acceptable basic salt. Thus, this
invention provides a pharmaceutical composition comprising a compressed

bilayer tablet comprising a therapeutically effective amount of a nasal decongestant in one layer and an anti-allergic effective amount of desloratadine in a pharmaceutically acceptable carrier medium comprising a desloratadine-protective amount of a pharmaceutically acceptable basic salt

5 In another layer

The pharmaceutical compositions of the present invention contain less than about 1.5 % of desloratadine decomposition products such as N-formyl desloratadine, and N-methyl desloratadine when such compositions are stored at 25°C and about 60% relative humidity for extended time periods,

10 e.g., of at least 24 months.

In a preferred embodiment, this invention provides a compressed bilayer solid composition comprising an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine in a pharmaceutically acceptable carrier medium and a sustained release second

15 layer comprising a therapeutically effective amount of a nasal decongestant in a polymer matrix. In a more preferred aspect, the compressed bilayer composition contains less than about 1% by weight of N-formyl desloratadine, preferably less than about 0.8% of N-formyl-desloratadine, and more preferably less than about 0.6% of N-formyl desloratadine.

20

The present invention provides a compressed bilayer solid composition comprising (a) an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine and at least one pharmaceutically acceptable excipient and (b) a sustained release second layer comprising an

25 effective amount of a nasal decongestant and a pharmaceutically acceptable sustained release agent. In a preferred embodiment, the the compressed bilayer solid composition contains less than about 1% of N-formyl desloratadine and wherein at least about 80% of the desloratadine dissolves in 0.1N HCl at 37°C in about 45 minutes.

30

In a preferred embodiment, this invention provides a compressed bilayer solid composition comprising:

(a) an immediate release first layer comprising:

5	<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
	Desloratadine, micronized	2.5
	Corn starch	11.0
	Dibasic calcium phosphate dihydrate	53.0
10	Microcrystalline cellulose	30.22
	Talc	3.0
	FD&C Blue dye No. 2 Aluminium Lake 5827	<u>0.28</u>
	TOTAL IN FIRST LAYER	100.00

15 and

(b) a second sustained release second layer comprising:

20	<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
	Pseudoephedrine Sulfate	120.0
	Hydroxypropyl Methylcellulose	105.0
	Microcrystalline cellulose	100.0
	Povidone	18.0
25	Silicon Dioxide	5.0
	Magnesium stearate	<u>2.0</u>
	TOTAL IN SECOND LAYER	350.0

30 wherein the compressed bilayer solid composition contains less than about 1% of N-formyl desloratadine and wherein at least about 80% of the desloratadine dissolves in 0.1n hcl AT 37°C in about 45 minutes.

The present invention also provides a compressed bilayer solid composition comprising (1) an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine and a desloratadine protective amount of a pharmaceutically acceptable water insoluble basic calcium, magnesium or aluminum salt, and (2) a sustained release second layer comprising an effective amount of pseudoephedrine or a salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable sustained release agent and wherein the desloratadine is substantially free of another polymorphic form.

The compressed bilayer solid composition of the present invention comprises less than about 1% N-formylpseudoephedrine.

The compressed bilayer composition of the present invention also comprises less than about 0.5% of N-methylpseudoephedrine.

Thus, the present invention provides a method of treating allergic and inflammatory conditions of the upper and lower airway passages and skin which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

During the course of development of the compositions of the present invention, pseudoephedrine was found to be unstable and to discolor when stored in combination with various excipients such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,314,897 as part of the matrix core containing pseudoephedrine sulfate. The excipients causing discoloration and instability of pseudoephedrine include acidic excipients having a pH of less than 7 in water such as organic acids, such as stearic acid, povidone, croscopovidone and carbonyl-containing materials such as lactose, and ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Binders like povidone and polymers such as hydroxypropyl methylcellulose are useful as a polymer matrix for the sustained release of the pseudoephedrine sulfate from the inner polymer matrix core.

We discovered that it is possible to prepare a bilayer tablet containing pseudoephedrine in an immediate release first layer in intimate contact with a sustained release second layer containing a nasal decongestant and excipients incompatible with pseudoephedrine by addition incorporating a pseudoephedrine protective amount of a pharmaceutically acceptable water insoluble basic calcium, magnesium or aluminum salt into the immediate release pseudoephedrine layer.

The term "in intimate contact" as used herein in reference to the two layer forming the bilayer tablet means that there is with no film interface between the two layers.

5 The desloratadine was found to have an acceptable immediate release profile from the second layer (80% release in 0.1N HCl in less than about 45 min.) and contain less than about 1% of N-formyl desloratadine even after storage for at least 24 months -- preferably up to 36 months at 25° C and about 60% relative humidity ("RH").

10

The phrase "allergic and inflammatory conditions of the skin and airway passages" means those allergic and inflammatory conditions and symptoms found on the skin and in the upper and lower airway passages from the nose to the lungs. Typical allergic and inflammatory conditions of the skin and upper and lower airway passages include seasonal and perennial allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, asthma including allergic and non-allergic asthma, sinusitis, colds (in combination with a NSAID, e.g., aspirin ibuprofen or APAP) and/or a decongestant e.g. pseudoephedrine), dermatitis, especially allergic and atopic dermatitis, and urticaria and symptomatic dermographism as well as retinopathy, and small vessel diseases, associated with diabetes mellitus.

15

20

The amount of desloratadine effective for treating or preventing allergic and inflammatory conditions of the skin and upper and lower airway passages will vary with the age, sex, body weight and severity of the allergic and inflammatory condition of the patient. Typically, the amount of desloratadine effective for treating or preventing such allergic and inflammatory conditions is in the range of about 2.5 mg/day to about 60 mg/day, preferably about 2.5

25

mg/day to about 20 mg/day, or about 4.0 mg/day to about 15 mg/day, or about 5.0 mg/day to about 10 mg/day, more preferably about 5.0 mg/day to about 10.0 mg/day, and most preferably about 5.0 mg/day in two divided doses of 2.5 mg/dose.

5 Desloratadine is a non-sedating long acting histamine antagonist with potent selective peripheral H1-receptor antagonist activity. Following oral administration, loratadine is rapidly metabolized to descarboethoxyloratadine or desloratadine, a pharmacologically active metabolite. *In vitro* and *in vivo* animal pharmacology studies have been conducted to assess various

10 pharmacodynamic effects of desloratadine and loratadine. In assessing antihistamine activity in mice (comparison of ED₅₀ value), desloratadine was relatively free of producing alterations in behavior alterations in behavior, neurologic or autonomic function. The potential for desloratadine or loratadine to occupy brain H1-receptors was assessed in guinea pigs

15 following I.p. administration and results suggest poor access to central histamine receptors for desloratadine or loratadine.

In addition to antihistaminic activity, desloratadine has demonstrated anti-allergic and anti-inflammatory activity from numerous *in vitro* and *in vivo* tests. These *in vitro* tests (mainly conducted on cells of human origin) have

20 shown that desloratadine can inhibit many events in the cascade of allergic inflammation. These anti-inflammatory effects for desloratadine are independent of the H1-antagonist effect of desloratadine and include:

- The release of inflammatory mediators histamine, trypsin, leukotriene and prostaglandin D2 from mast cells;

25

- The release of inflammatory cytokines including IL-4, IL-6, IL-8 and IL-13;
 - The release of the inflammatory chemokines such as RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted);
 - Superoxide anion production of polymorphonuclear neutrophils;
- 5 • The expression of cell adhesion molecules such as intracellular adhesion molecules (ICAM-1) and P-selectin in endothelial cells; and
- Eosinophil migration and adhesion

In vivo studies also suggest that an inhibitory effect of desloratadine on allergic bronchospasm and cough can also be expected.

10 The clinical efficacy and safety of desloratadine has been documented in over 3,200 seasonal allergic rhinitis patients in 4 double-blind, randomized clinical trials. The results of these chemical studies demonstrated the efficacy of desloratadine in the treatment of adult and adolescent patients with seasonal rhinitis.

15 The nasal decongestants useful in the present invention include phenylpropanolamine, phenylephrine and pseudoephedrine. Pseudoephedrine as well as pharmaceutically acceptable acid additional salts, e.g., those of HCl or H₂SO₄, is a sympathomimetic drug recognized by those skilled in the art as a safe therapeutic agent effective for treating nasal congestion

20 and is commonly administered orally and concomitantly with an antihistamine for treatment of nasal congestion associated with allergic rhinitis. The use of pseudoephedrine as a nasal decongestant in the present invention is preferred; the use of about 120 mg pseudoephedrine sulfate in the extended release layer is more preferred.

25 In the course of development of the compressed bilayer oral dosage composition of this invention, it was discovered that the selection of the polymers for the extended release layer was critical to achieve the desired extended release

period of at least 12 hours, for pseudoephedrine sulfate. For example, the use of hydroxypropyl methylcellulose 4,000 cps or 15,000 cps as polymers in the matrix core did not provide this more preferred extended release period of at least 16 hours for dose of pseudoephedrine sulfate. We discovered that only by selecting for inclusion into the matrix core of specific weight ratios of three specific polymers was the desired pseudoephedrine release profile achieved. Only by combining (1) about one part by weight, preferably 1.05 parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose 2208 USP, 100,000 cps with (2) about one part by weight, preferably 1.0 parts by weight of microcrystalline cellulose together with (3) about 0.15-0.20 part by weight, preferably 0.17-0.18 parts by weight of povidone (per 1.05 parts by weight of hydroxypropyl methylcellulose) as a secondary binder was the more preferred extended release profile of at least 12 hours for pseudoephedrine sulfate from the extended release layer. The extended release layer also contains specific amounts of silicon dioxide as a glidant and magnesium stearate as a lubricant. The tablet hardness 20 ± 4 Strong-Cobb Units (SCU) is not greatly affected by the higher level of lubricant (6mg/tablet) but it is preferred to maintain the lubricant level at 1/9 part by weight of lubricant to one part by weight of povidone as secondary binder.

The term "lubricant" as used herein refers to a substance added to the dosage form to enable the dosage form, e.g., a tablet, after it has been compressed to release from the mold or die.

Suitable lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and the like. Preferably, magnesium stearate or talc is used.

The term "glidants" as used herein refers to a substance, such as an anti-caking agent, which improves the flow characteristics of a powder mixture.

Suitable glidants include silicon dioxide and talc. Preferably, silicon dioxide is used.

The term "binders" as used herein means any material that is added to pharmaceutical compositions to help hold such compositions together and release the medicament therefrom.

Suitable binders are selected those found in NF XVIII, page 2208 (1995) and include crospovidones, starches, celluloses, alginates, and gums.

The term "pharmaceutically acceptable water insoluble basic calcium, magnesium and aluminum salts" as used herein means the pharmaceutically acceptable carbonates, phosphates, silicates and sulfates of calcium, magnesium and aluminum or mixtures thereof. Typically suitable pharmaceutically acceptable basic salts include calcium sulfate anhydrous, hydrates of calcium sulfate, such as calcium sulfate dihydrate, magnesium sulfate anhydrous, hydrates of magnesium sulfate, dibasic calcium phosphate, dibasic calcium silicate, magnesium trisilicate, magnesium phosphate, aluminum silicate, and hydrates of magnesium phosphate, aluminum phosphate; and calcium phosphate is more preferred. The use of dibasic calcium phosphate dihydrate is most preferred.

The oral dosage composition of this invention also provides a shelf life of more than 24 months, e.g., up to 36 and 48 months so long as the tablets are stored in standard package at between 2° and 30° C in an ambient environment of 60% relative humidity.

In the preparation of the bilayer tablet, the immediate release desloratadine layer is compacted first. The sustained release second layer is added on top and a compression force sufficient to form a bilayer tablet is applied in the range of 8-12 kilo Newtons, preferably about 9 kilo Newtons(kN).

The dried sustained release granulation is milled and blended with requisite amounts of silicon dioxide and magnesium stearate. The final blend is compressed to produce the inner polymer matrix core composition.

In a preferred embodiment, a pharmaceutically acceptable blue dye is incorporated into the immediate release desloratadine layer. Use of a

pharmaceutically acceptable blue dye e.g. FD& C blue dye No. 2 Aluminum Lake 5627 is preferred.

EXAMPLE I

5 This example illustrates preparation of the preferred oral dosage composition of this invention. The ingredients and specific amounts thereof are listed below.

A. Method of Manufacture of the Immediate Release Layer

- 10 1. Prepare starch paste by dispersing the paste portion of corn starch into purified water in a suitable container equipped with an agitator.
- 15 2. While mixing, heat the contents to approximately 95°C and maintain the temperature for approximately 30 minutes.
- 20 3. After Step 2 is completed, add an additional purified water and allow the starch paste to cool to approximately 50°C.
- 25 4. While mixing, add desloratadine to the starch paste. Continue mixing during the granulation step.
- 30 5. Pass the FD&C blue lake #2 with the required amount of dibasic calcium phosphate through a suitable sieve or mill.
- 35 6. Charge to a suitable fluid bed processing bowl the remaining dibasic calcium phosphate dihydrate, the milled material from Step 5, a portion of the corn starch, and a portion of microcrystalline cellulose. Place the processing bowl into the fluid bed processor.
- 40 7. Fluidize the powder bed until the product temperature reaches approximately 29°C.
8. Begin granulating the powder by pumping the starch paste from Step 4 into the fluidized bed at a suitable spray rate and a bed temperature of approximately 22°C.
9. Continue to dry the granulation at an inlet air temperature of approximately 60°C until a final loss on drying (LOD) of 2% or less is achieved.
10. Pass the dried granulation through a suitable sieve or mill.

11. Charge the granulation to a suitable blender and add the requisite amounts of the remaining portion of microcrystalline cellulose, corn starch, and talc. Blend for 5 minutes.

5 B. Manufacture of Sustained Release Mix:

1. Charge purified water and alcohol to a suitable container equipped with an agitator.
- 10 2. Dissolve povidone in the water/alcohol mixture. Continue mixing for a minimum of 10 minutes.
3. Mix hydroxypropyl methylcellulose, pseudoephedrine sulfate and microcrystalline cellulose in a suitable granulator.
- 15 4. Granulate the mix with the povidone solution, using additional water/alcohol mixture if necessary to achieve the appropriate granulation consistency.
- 20 5. Dry the wet granulation at approximately 50°C in a suitable dryer until the loss on drying (LOD) is between 1% and 3%.
6. Pass the dried granulation through a suitable sieve or mill.
- 25 7. Charge the milled granulation to a suitable blender.
8. Pass the silicon dioxide through a No. 30 mesh screen into the blender.
- 30 9. Blend the requisite amount of screened silicon dioxide with the granulation for approximately 10 minutes in a suitable blender.
10. Pass the magnesium stearate through a No. 30 mesh screen.
- 35 11. Blend the requisite amount of screened magnesium stearate with the mix from Step 9 for 5 minutes.

C. Compression:

- 40 Compress the two blends to specifications as bilayer tablets using a suitable double-layer tablet press using a compression force of 9k Newtons. Compress the sustained release layer first.

- 45 • Tablet Weight: 450 mg ± 5%

- Sustained release layer: 350 mg ± 5%
- Immediate release layer: 100 mg ± 5%

- Hardness: 20 ± 4 SCU (Strong Cobb units)

50

Desloratadine Immediate Release Layer:

5

<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
Desloratadine, micronized	2.5
Corn Starch NF/Ph.Eur.	11.0
10 Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate USP/Ph.Eur.	53.0
Microcrystalline Cellulose NF/Ph.Eur./JP	30.22
Talc USP/Ph.Eur.	3.0
Dye FD&C Blue No. 2 Aluminium Lake 5627	0.28
Water Purified USP/Ph.Eur.	==
15 TOTAL	100.00

and

Pseudoephedrine Sulfate Sustained Release Layer

20

<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
Pseudoephedrine Sulfate USP	120.0
Hydroxypropyl Methylcellulose USP/Ph.Eur.	105.0
25 Microcrystalline Cellulose 2208, 100,000cps NF/Ph.Eur./JP	100.0
Povidone USP/Ph.Eur./JP	18.0
Silicon Dioxide NF	5.0
Magnesium Stearate NF/Ph.Eur./JP (Non-Bovine)	2.0
30 Water Purified USP/Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3A Alcohol	==
TOTAL	350.0

The *in vitro* dissolution profile of the tablet of Example 1 was measured in a
 35 stirred 0.1N HCl solution at 37°C (1st hour) and thereafter in a stirred
 phosphate buffer having a pH of 7.5 at 37°C. The 80% of desloratadine in the
 immediate release layer was dissolved within the first 45 minutes and the total
 dose of pseudoephedrine sulfate in the sustained release layer was slowly
 released via erosion and dissolution mechanisms over a period of at least 12
 40 hours.

Similar results would be expected if a decongestant effective amount of
 another pharmaceutically acceptable pseudoephedrine salt, e.g.,

pseudoephedrine hydrochloride was used in place of pseudoephedrine sulfate.

EXAMPLE 2

The bilayer tablet of Example 1 is modified by including 5.0 mg of desloratadine in the immediate release layer (a 24 hour dose)-with the appropriate changes in amounts of the other ingredients and using the pseudoephedrine sustained release layer of Example 1

Desloratadine Immediate Release Layer:

INGREDIENT	mg/composition
Desloratadine, micronized	5.0
Corn Starch NF/Ph.Eur.	11.0
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate USP/Ph.Eur.	63.0
Microcrystalline Cellulose NF/Ph.Eur./JP	27.72
Talc USP/Ph.Eur.	3.0
Dye FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake 5627	0.28
Water Purified USP/Ph.Eur.	—
TOTAL	100.00

and

Pseudoephedrine Sulfate Sustained Release Layer

INGREDIENT	mg/composition
Pseudoephedrine Sulfate USP	120.0
Hydroxypropyl Methylcellulose USP/Ph.Eur.	105.0
Microcrystalline Cellulose 2208, 1000,00cpsNF/Ph.Eur./JP	100.0
Povidone USP/Ph.Eur./JP	18.0
Silicon Dioxide NF	5.0
Magnesium Stearate NF/Ph.Eur./JP(Non-Bovine)	2.0
Water Purified USP/Ph.Eur.	—
Alcohol USP/3A Alcohol	—
TOTAL	350.0

The compositions of the present invention are useful for treatment of allergic and/or inflammatory conditions of the skin (e.g. urticaria) and the upper and lower airway passages including the nasal and non-nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis including nasal congestion in patients in need of such treating.

WHAT IS CLAIMED IS:

- 1) A compressed bilayer solid composition comprising (a) an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine and at least one pharmaceutically acceptable excipient and (b) a sustained release second layer comprising an effective amount of a nasal decongestant and a pharmaceutically acceptable sustained release agent
- 2) The compressed bilayer solid composition of claim 1 wherein the compressed bilayer solid composition contains less than about 1% of N-formyl desloratadine and wherein at least about 80% of the desloratadine dissolves in a 0.1N HCl solution at 37°C in about 45 minutes.
- 3) The compressed bilayer solid composition of claim 1 wherein the amount of N-formyl desloratadine is less than about 1% after storage at 25°C and 60% relative humidity for an extended time period
- 4) A method of treating allergic and inflammatory conditions of the upper and lower airway passages and skin which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 1.
- 5) A method of treating urticaria which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 1.
- 6) A method of treating the nasal and non-nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 1.
- 7) A compressed bilayer solid composition comprising:
 - (a) an immediate release first layer comprising:

	<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
5	Desloratadine, micronized	2.5
	Corn Starch	11.0
	Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	53.0
	Microcrystalline Cellulose	30.22
	Talc	3.0
	Dye FD+C Blue No. 2 Aluminium Lake	<u>0.28</u>
10	TOTAL	100.00

and

(b) a sustained release layer comprising:

	<u>INGREDIENT</u>	<u>mg/composition</u>
15	Pseudoephedrine Sulfate	120.0
	Hydroxypropyl Methylcellulose	105.0
20	Microcrystalline cellulose	100.0
	Povidone	18.0
	Silicon Dioxide	5.0
	Magnesium stearate	<u>2.0</u>
25	TOTAL	350.0

wherein the compressed bilayer solid composition contains less than about 1% of N-formyl desloratadine and wherein at least about 80% of the desloratadine dissolves in water at 25°C in about 45 minutes.

8) A method of treating allergic and inflammatory conditions of the upper and lower airway passages and skin which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 7.

9) A method of treating the nasal and non-nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 7.

10) A method of treating urticaria which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 7.

11) A compressed bilayer solid composition comprising (1) an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine and desloratadine-protective amount of a pharmaceutically acceptable water insoluble basic calcium, magnesium or aluminum salt, and (2) a sustained release second layer comprising an effective amount of pseudoephedrine or a salt thereof, and a pharmaceutically acceptable sustained release agent and wherein the desloratadine is substantially free of another polymorph.

12) A method of treating allergic and inflammatory conditions of the skin and airway passages which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 11.

13) A method of treating urticaria which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 11.

14) A method of treating the nasal and non-nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis which comprises administering to a patient in need of such treating an effective amount of the compressed bilayer solid composition of claim 11.

15) The compressed bilayer solid composition of claim 11 which comprise less than about 1% N-formyldestorotadine.

16) The solid bilayer composition of claim 11 which comprises less than about 0.5% of N-methyldesloratadine.

ABSTRACT

A compressed bilayer solid composition comprising (a) an immediate release first layer comprising an anti-allergic effective amount of desloratadine and at least one pharmaceutically acceptable excipient and (b) a sustained release second layer comprising an effective amount of a nasal decongestant and a pharmaceutically acceptable sustained release agent is disclosed.

5

60172752.122099

**DECLARATION AND POWER OF
ATTORNEY FOR PROVISIONAL PATENT APPLICATION**

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name;

I believe I am the original, first sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION

the specification of which is attached hereto.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the examination of this application in accordance with 37 C.F.R. §1.56(a).

Power of Attorney: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith. (List name and registration number.)

Edwin P. Ching	Reg. No. 34080	Gabriel P. Kralik	Reg. No. 34855
Eric S. Dicker	Reg. No. 31689	Susan Lee	Reg. No. 30863
Cynthia L. Foulke	Reg. No. 32384	Anita W. Magatti	Reg. No. 29825
Robert A. Franka	Reg. No. 28805	Arthur Mann	Reg. No. 36898
Kenneth M. Goldman	Reg. No. 34174	Edward H. Mazer	Reg. No. 27573
James M. Gould	Reg. No. 33702	Jaye P. McLaughlin	Reg. No. 41211
Richard J. Grochala	Reg. No. 31618	Richard P. Murphy	Reg. No. 35298
Henry S. Haded	Reg. No. 35888	James R. Nelson	Reg. No. 27828
Thomas D. Hoffman	Reg. No. 28221	David B. Schram	Reg. No. 43088
Henry C. Jeanette	Reg. No. 30858	Inmac J. Thompson	Reg. No. 38322
Palaiyur S. Kalyanaraman	Reg. No. 34834	Paul A. Thompson	Reg. No. 35385
Gerald P. Kelsner	Reg. No. 43707	Joanne P. Will	Reg. No. 35737
		Donald W. Wyatt	Reg. No. 40878

Send Correspondence to: Schering-Plough Corporation Patent Department K-8-1, 1890 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033-0530	Direct Telephone Calls to: Name: THOMAS D. HOFFMAN Telephone No.: (908) 298-5037 Facsimile No.: (908) 298-5388
--	--

60172752-122099

FULL NAME OF 1ST OR SOLE INVENTOR	FAMILY NAME PHILIP	FIRST GIVEN NAME CHO	SECOND GIVEN NAME WING-KEE
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Princeton	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP USA
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 12 Dana Court	CITY Princeton	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey 08540

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signature of First Inventor 
WING-KEE PHILIP CHO
Date 12/17/99

60172752.122099

REQUISITOS MINIMOS PARA AI

Radicación : 00096726 00000000 Folios: 75
Fecha (HDD): 2000-12-20 17:15:59
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:

Radicación No.	00-96726
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	0755
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).
- Debe indicarse tanto el nombre como el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

22 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia