

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 ☒
- Los poderes 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

----- SUPERINTENDENCIA Y DIRECCION -----
Radicacion : 00396727 03000000 Folios: 133
Fecha (RECIBO): 2000-12-20 17:17:03
Tramite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTACION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 8001760.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 71,719
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	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	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

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
Titulada : "COMPOSICION ESTABLE PARA DOSIS
ORAL DE LIBERACION EXTENDIDA".
Solicitante : SCHERING CORPORATION

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, 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 ORDOÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció

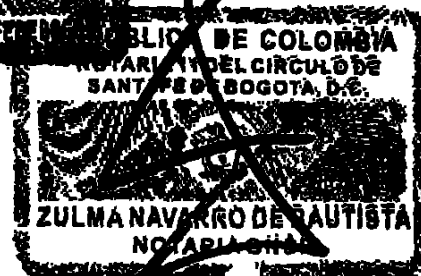
EDUARDO

Quién exhibió la C.C. No. **131**
expedida en **USA y** T.A. **70281**
y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el con-
tenido del mismo es cierto.
Memorial dirigido a **Interesados**
Nº DIC 20

Santafé de Bogotá, D.C.

Firma del Declarante **HUELLA**
Autorizó la anterior Diligencia.

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.



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.

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

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.



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

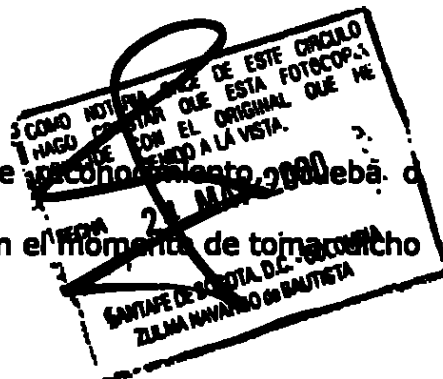
**Marguerite La Corte
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003**

**(Sello notarial
en relieve)**

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

MARGUERITE LA CORTE

**la funcionaria cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento de
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. 01016
DE MINISTRIA

No. 0021819-1

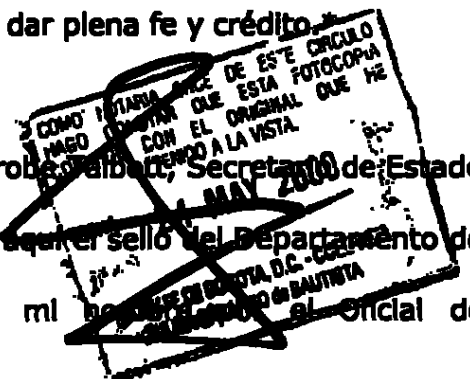
Estados Unidos de América

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 Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho estampar mi sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre al Oficial de



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. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

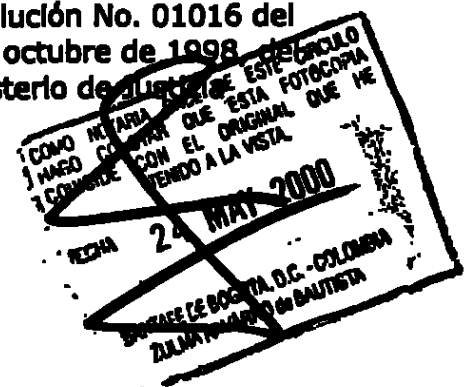
EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores 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. 01016 del
2 de octubre de 1998
Ministerio de Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

341754
788512009
LA FLEMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE LE
RESPONDE POR EL TEXTO
1997 DIC 13 A 11:00
JEFE DE LEALIZACIONES
SANTIAGO MORALES

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
TIENGO CONSTANCIA QUE ESTA FOTOCOPIA
CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME
TUENDO A LA VISTA
24 MAY 2000
BOGOTA D.C. COLOMBIA
ALMA NAVARRETE BASTISTA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1488

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:

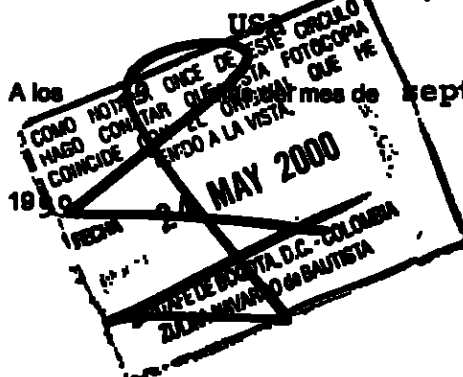
Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre,
traspasos, solicitud y presentación de
oposiciones, cambio de domicilio

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.

Dado y firmado en Kenilworth, New Jersey,

A los 29 días del mes de septiembre

19 99



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

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.

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** dias del mes de **Septiembre**

de **19 99**, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio 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

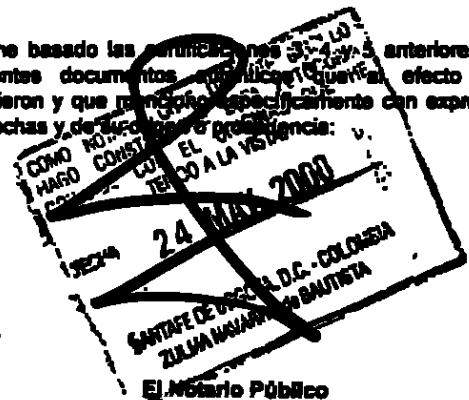
4. Que la persona jurídica

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 exhibidos a mi efecto a los que se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:





CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA

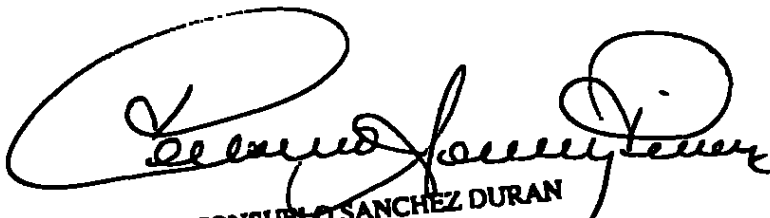
CERTIFICA:

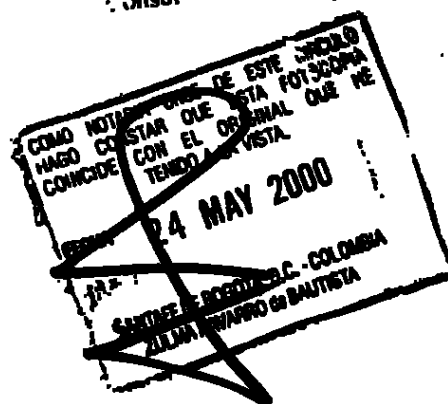
Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatchet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Poder

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 15=
Total 22=

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


CONSUELO SANCHEZ DURAN
Consul



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

426110

Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1994 DEC 10 A 9 22

JEFE DE LEGALIZACIONES
C. H. DE B. C. C.

Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 91818
DE MINJUSTICIA

154/94

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME
TENGO A LA VISTA.

FECHA 24 MAY 2000

SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ZELIA RAMAÑO de AUTOREA

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

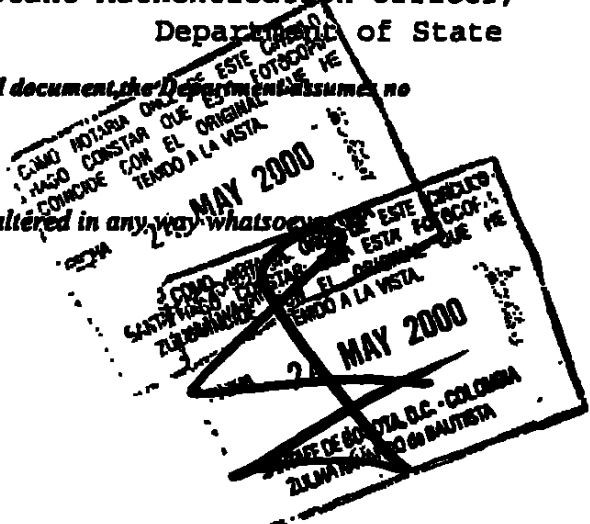
By *Rene J. Bautista*

Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 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.



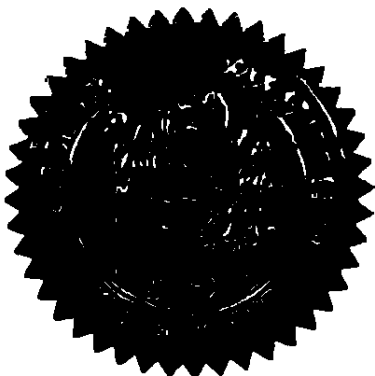
13

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

MARGUERITE LA CORTE

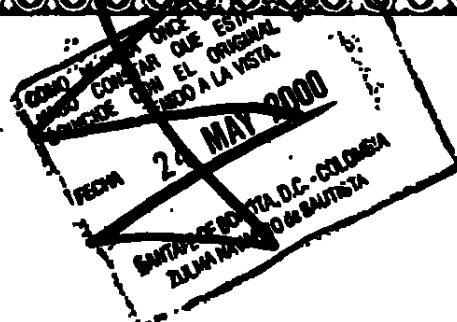
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER 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



PA 300293



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 15, 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: 60/172,836

FILING DATE: December 20, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. JACKSON

Certifying Officer



12/20/99

Please type a plus sign (+) inside this box → ☒

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 (First and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
JIM H.	KOU	Basking Ridge, New Jersey

☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto**TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)**

STABLE EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION

Direct all correspondence to:

CORRESPONDENCE ADDRESS☐ Customer Number →

Place Customer Number
Bar Code Label here

OR
Type Customer Number here

☒ Firm or Institution Name	THOMAS D. HOFFMAN				
Address	Patent Dept. K-6-1, 1990 Schering-Plough Corporation				
Address	2000 Galloping Hill Road				
City	Kendallworth	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	31	☐ Small Entity Statement
☐ Drawing(s) Number of Sheets		☒ Other (specify) Executed Declaration (2 pgs)

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees	FILING FEE AMOUNT (\$) \$150.00
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 19-0365	

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,

SIGNATURE Thomas D. Hoffman 12/20/99
TYPED or PRINTED NAME THOMAS D. HOFFMAN
TELEPHONE (908) 298-5037

Date 12 / 20 / 99

REGISTRATION NO. 28,221
Docket Number: PD01058P**USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

Express Mail Label No.	EL226886435US
Date	Dec. 20, 1999

660221-9882709

JCS03 U.S. PTO
60/172836
12/20/9915
16

16
7

PROVISIONAL PATENT APPLICATION

5

STABLE EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION

INVENTORS

10

**JIM H. KOU, a citizen of the United States, residing at 17 Liberty Ridge,
Basking Ridge, New Jersey 07920, U.S.A.**

15

ASSIGNEE: Schering Corporation

20

**"Express Mail" Label No. EL226886455US
Date of Deposit: December 20, 1999**

25

**THOMAS D. HOFFMAN
Schering-Plough Corporation
Patent Department, K-8-1-1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Telephone: (908) 298-5037
Fax (908) 298-5388**

30

6017283
662221
122099

STABLE EXTENDED RELEASE ORAL DOSAGE COMPOSITION**BACKGROUND OF THE INVENTION**

This invention relates to a film-coated extended release oral dosage composition containing a nasal decongestant, e.g., pseudoephedrine in a unique polymer matrix core and at least two unique film-coatings on the matrix core; the second or outer coating contains the non-sedating antihistamine, desloratadine. 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 or upper and lower airway passages such as 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 once-a-day film-coated oral dosage composition of this invention.

The successful development of a formulation of a desloratadine-pseudoephedrine once-a-day product would be desirable, but would require achieving a release rate profile for pseudoephedrine component over an extended period in excess of twelve hours and preferably at least 16 hours while maintaining the safety and effectiveness of desloratadine. Products containing non-sedating antihistamines in combination with pseudoephedrine such as Seldane-D, a press-coated product of terfenadine and pseudoephedrine and Hismanal-D, a combination of pseudoephedrine prills and a separate astemizole tablet are known. However, the administration of terfenadine and astemizole products to humans has been found to cause adverse effects including cardiac arrhythmias and occurrence of these arrhythmias have increased when the terfenadine or astemizole products are co-administered with other drugs such as ketoconazole and erythromycin or upon overdose of the non-sedating antihistamine.

It would be desirable for increased patient compliance to have an extended release desloratadine-pseudoephedrine product effective and safe when used on a once-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 congestion.

SUMMARY OF THE INVENTION

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 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 therapeutically effective amount of a nasal decongestant in a polymer matrix core 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.

The pharmaceutical compositions of the present invention contain less than about 1% of decomposition products such as N-formyl desloratadine initially, as well as when such compositions are stored at 25°C and about 60% relative humidity for periods of at least 24 months.

In a preferred embodiment, this invention provides a pharmaceutical composition comprising an extended-release amount of a nasal decongestant in a polymer matrix core and an immediate release amount of a nasal decongestant and desloratadine in a pharmaceutically acceptable carrier medium wherein said 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.

We have discovered that by placing a first coating between second film-coating comprising desloratadine and the polymer matrix core comprising a nasal decongestant, e.g., pseudoephedrine salt, preferably pseudoephedrine sulfate, provides immediate release of desloratadine from the second film-coating and extended release of the nasal decongestant pseudoephedrine sulfate from the matrix core over a period in excess of twelve hours with less than 1% degradation of the desloratadine to N-formyl desloratadine.

Thus, the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising:

(a). a matrix core comprising:

1. an extended release amount of a pharmaceutically acceptable decongestant;
2. a polymer matrix;
3. a water insoluble basic calcium, magnesium or aluminum salt;
4. a binder;
5. a lubricant; and optionally,

6. a glidant;
- (b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising;
1. a water-swellaible film-forming neutral or cationic copolymeric ester;
 2. a lubricant;
 3. a film-modifier; and
 4. optionally, an anti-foaming agent;

(c) a second film coating uniformly covering the first coating, comprising:

1. an immediate release amount of desloratadine;
2. a water-swellaible film-forming neutral or cationic copolymeric ester;
3. a lubricant;
4. a water soluble film-modifier; and optionally,
5. an anti-foaming agent;

wherein the film-coated extended release oral dosage composition releases at least about 80% of the desloratadine into a 0.1N HCl solution at 37°C within about 45 minutes, and wherein the film-coated extended release oral dosage composition contains less than about 1% of the N-formyl desloratadine.

In a preferred embodiment, the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising:

(a) a matrix core comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/core</u>
Pseudoephedrine Sulfate	about 240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cpa.	about 160-480
Ethylcellulose	about 40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	about 56-162
Povidone	about 20-60
Silicon Dioxide	about 6-12
Magnesium Stearate	about 2-6
Approximate Matrix Core Weigh Range:	about 518-1082 mg

21
21

and

- (b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising:
- (1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;
 - (2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;
 - (3) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000; and
 - (4) optionally, a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; and
- (c) a second film coating uniformly coating the first coating, comprising:
- (1) a 24-hour amount of desloratadine;
 - (2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;
 - (3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;
 - (4) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000; and optionally-
 - (5) a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

In a more preferred embodiment, the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising:

- (a) a matrix core comprising:

22
↑

<u>Ingredient</u>	<u>mg/core</u>
Pseudoephedrine Sulfate	about 240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cpa.	about 160-480
Ethylcellulose	about 40-120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	about 54-162
Povidone	about 20-60
Silicon Dioxide	about 6-12
Magnesium Stearate	about 2-6

Approximate (Matrix Core) Weight Range: about 518-1082 mg

(b) a first film coating uniform by covering the matrix core comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/film coating</u>
-------------------	------------------------

(d) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular

weight of 800,000; about 1.36-about 4.08

(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide

and magnesium stearate; about 1.36-about 4.08

(3) a polyethylene glycol selected from a polyethylene

glycol 6000 to a polyethylene glycol 8000 about 0.136-about 0.408

and

23
✱

(4) optionally, a pharmaceutically acceptable mixture of
homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel;
about 0.11-about0.33

Total for first film coating: about 2.96-8.89mg

5 and (5) a second film coating uniformly coating the first coating, said second film comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/second film coating</u>
(1) a 24-hour amount of desloratadine;	about 5.0-about 5.6
(2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;	about 3.04-about 9.12;
(3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;	about 3.5-about 10.5
(4) a polyethylene glycol selected from a polyethylene glycol 6000 to a polyethylene glycol 8000;	about 0.915-about2.75
and	
(5) optionally, a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel;	about <u>0.14-about 0.42</u>

20 Total for second coating: about 12.60-about 38.39mg

6017283 122099

In a preferred embodiment, the present invention provides a film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core comprising:

5

Ingredient**mg/core****Pseudoephedrine Sulfate****about 240****Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.****about 160-480****Ethylcellulose****about 40-120****Dibasic Calcium Phosphate****about 56-162**

10

Povidone**about 20-60****Silicon Dioxide; and****about 6-12****Magnesium Stearate****about 2-6****Approximate Matrix Core Weight Range:****about 518-1082 mg**

(b) a first film coating uniform by covering the matrix core comprising:

15

(1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl

acrylate having molecular weight of 800,000;

(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

(3) a polyethylene glycol selected from a polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000; and

20

(4) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; and

60172836, 122099

24/2

25
26

(c) a second film coating uniformly covering the first coating comprising:

(1) a 24-hour amount of dechloratadine;

(2) a natural copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;

(3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

(4) a polyethylene glycol selected from a polyethylene glycol 200 to a polyethylene 8000; and

(5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homogenous liquid methyl siloxane and polymers and silica gel.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

During the course of development of the compositions of the present invention, dechloratadine was found to be unstable and to discolor when stored in combination with various excipients such as those disclosed in U.S. Patent No. 5,314,697 as part of the matrix core containing pseudoephedrine sulfate. The excipients causing discoloration and instability of dechloratadine include acidic excipients having a pH of less than 7 in water such as organic acids, such as stearic acid, povidone, crospovidone and carbonyl-containing materials such as lactose, and ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Binders like povidone and polymers such as hydroxypropylmethylcellulose are useful as a polymer matrix for the sustained release of the pseudoephedrine sulfate from the inner polymer matrix core.

We discovered that by uniformly covering the inner core matrix containing a nasal pseudoephedrine sulfate decongestant, e.g., and hydroxypropyl methylcellulose, ethyl cellulose and povidone with a first coating comprising a water-swellaable film-forming neutral or cationic copolymeric ester, a film modifier and lubricant, the dechloratadine could

safely be coated onto the first coating. The desloratadine was found to have an acceptable immediate release profile from the second coating (80% release in water 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").

When a third film coating comprising a water swellable film-forming neutral or cationic co-polymeric ester and polyethylene glycol as a film modifier was placed on top of the second coating, the dissolution rate of desloratadine from the second coating and pseudoephedrine from the core decreased to unacceptably low levels.

Surprisingly, addition of a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose to the third coating as a film-modifier, restored the dissolution rates of both active ingredients (pseudoephedrine sulfate and desloratadine) to levels approximately the same as those obtained when a core matrix was uniformly covered with two film coatings.

The phrase "allergic and inflammatory conditions of the skin and airway passages" is meant 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.

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 mg/day to about 20 mg/day, or about ..

60172836 122099

29
47

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 10.0 mg/day in single or divided doses.

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 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 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 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;
- 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;

28
162

- 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

5 bronchospasm and cough can also be expected.

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.

10 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 and is commonly administered orally and
15 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 pseudoephedrins hydrogen sulfate is more preferred.

In the course of development of the oral dosage composition of this invention, it was discovered that the selection of the polymer for the polymer matrix core was critical
20 to achieve the desired extended release period of at least 12 hours, preferably 12 to 16 hours and more preferably for at least 16 hours for pseudoephedrine sulfate. For example, the use of hydroxypropyl methyl cellulose 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
25 matrix core of specific weight ratios of three specific polymers was the desired pseudoephedrine release profile achieved. Only by combining (1) four parts by weight of hydroxypropyl methyl cellulose 2208 USP, 100,000 cps with (2) one part by weight of

60172836.122099

ethyl cellulose together with (3) 1/2 part by weight of povidone as a secondary binder was the more preferred extended release profile of at least 16 hours for pseudoephedrine sulfate from the matrix core achieved. The matrix core also contains specific amounts of silicon dioxide as a glidant and magnesium stearate as a lubricant. The tablet hardness 22 ± 6 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 1/10 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 from the group consisting of: croscarmellose sodium, a cross-linked polymer of carboxymethylcellulose sodium, povidone, crospovidone, starches, celluloses, alginates, and gums; see also USP XXII page 1858 (1990). Preferably, povidone is used.

Typically suitable antifoaming agents include mixtures of homologous liquid methylsiloxane and silica gel available under the Simethicone tradename.

The term "water-swallowable film-forming neutral or cationic copolymeric ester," as used herein means neutral and cationic copolymers of ethyl acrylate and substituted unsubstituted methyl or ethyl methacrylate esters.

60172836 122099

29
Z

f

Typically suitable water swellable film-forming neutral copolymeric esters include neutral copolymers of ethyl acrylate and methyl methacrylate such as are available from Pharma Polymers, a company of the Hils Group (please provide address) under the EUDRAGIT® Tradename; EUDRAGIT NE30D. An aqueous dispersion containing 30% by weight of a neutral copolymer based on ethyl acrylate and methyl methacrylate (average molecular weight of approximately 800,000) is preferred.

Typically suitable water-swellable film-forming cationic co-polymeric esters include cationic co-polymerers based on dimethylaminoethylmethacrylate and a neutral methacrylic ester such as the EUDRAGIT E copolymers available from Pharma Polymers as a 12.5% solution (EUDRAGIT E 12.5) or as solid (EUDRAGIT E 100) and quaternary ammonium copolymers described in USP/NF as "Amononio methacrylate copolymer, Type A" and Type "B". Such copolymers are available as aqueous dispersions of copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low (substitution) content of quaternary ammonium groups present as salts, (e.g., quaternary ammonium chlorides). Type A and Type B are available as 30% aqueous dispersions under the EUDRAGIT RL 30D and EUDRAGIT RS 30D tradenames, respectively. Use of the water-swellable film-form neutral co-polymeric esters based on ethyl acrylate and methacrylate is preferred.

The term "water soluble film modifier" as used herein means a film-forming agent which modifies the water-swellable characteristics of the film-forming neutral or cationic copolymeric esters useful in the compositions of the present invention. A typically suitable water soluble film-modifying agent is a low viscosity (≤ 20 cps) cellulose such as low viscosity hydroxypropyl methyl cellulose, low viscosity hydroxyethyl methyl cellulose; low viscosity sodium carboxymethyl cellulose or a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000.

Use of a polyethylene glycol 6000 to polyethylene glycol 8000 as a film modifier is preferred in the first and second coatings; the use of polyethylene glycol 8000 in each coating is more preferred.

50172836-122099

Use of polyethylene glycol in combination with a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose in the third coating is preferred. Use of a mixture of polyethylene glycol 8000 and hydroxypropyl methylcellulose 2910 cps is more preferred.

The term "water insoluble basic calcium, magnesium and aluminium 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 hydroxypropyl methylcellulose 2910 acts as a film-forming agent in the film coating, and the polyethylene glycols act as film modifier. Other suitable film-forming polymers which may be used include low viscosity (720 cps) hydroxypropyl celluloses, methyl hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose.

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 tablet core, the povidone is dissolved in a mixture of alcohol and water. The pseudoephedrine sulfate, hydroxypropyl methylcellulose 2208 USP, 100,000 cps, ethylcellulose, and dibasic calcium phosphate are blended and granulated with an alcoholic water solution containing povidone. The granulation is milled, and dried to a loss on drying between 0.5 to 2.0%.

The dried 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.

The coatings are normally applied to the inner polymer matrix cores in the following manner.

60172836, 122099

32
7

Cores are charged into a suitable coating pan. A water dispersion of talc, Simethicone, polyethylene glycol 8000 and EUDRAGIT NE30D is applied to the matrix cores as a first coating. These coated matrix cores are then coated with a dispersion of desloratadine, Simethicone, EUDRAGIT NE 30D, polyethylene glycol 8000 NF and talc dispersion. This is followed by an application of third coating containing a dispersion of FD & C Blue No. 2 Aluminum lake, talc, Simethicone, EUDRAGIT NE30D, containing hydroxypropyl methylcellulose 2910 cps. and polyethylene glycol 8000 NF. The coated tablets are then branded (with black ink) and packaged in plastic bottles and blisters for storage at a temperature between 2° and 30°C in an ambient environment

EXAMPLE I

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

I. Matrix Core

A. Method of Manufacture

1. Dissolve povidone in a mixture of alcohol and water.
2. Combine the pseudoephedrine sulfate, hydroxypropyl methylcellulose 2208, ethylcellulose and dibasic calcium phosphate, dihydrate in a suitable mixing bowl and blend.
3. Granulate the blend from Step 2 with the solution from Step. 1. pass the wet granulation through a screen.
4. Dry the wet granulation at about 70°C to a loss on drying between 0.5 to 2.0% as determined by a moisture balance or equivalent.
5. Pass the dried granules through a screen.

6. Add the requisite amounts of silicon dioxide and magnesium stearate to the dried, milled granules and blend.
7. Compress the blend on a suitable tablet press.

5

During the compression operation, representative samples of the matrix cores are taken and in-process tests are performed.

The matrix cores are coated in the following manner:

A. Preparation of Coating Dispersions and Solutions

10

1. First Film Coating Solution

- (1) Disperse Simethicone and polyethylene glycol 8000 in a portion of purified water.
- (2) To the dispersion of step 1, add the remainder of the purified water and the talc; stir the so-formed suspension at room temperature until homogeneous.
- (3) Slowly add the so-formed homogeneous suspension of step 2 to the EUDRAGIT NE30D dispersion and mix the so-formed mixture until a homogeneous dispersion is formed.
- (4) Spray the dispersion onto the matrix cores on a rotating pan.

15

20

2. Second Film Coating Dispersion

- (1) Disperse the Simethicone and polyethylene glycol 8000 in a portion of purified water. Add additional water and stir the dispersion at room temperature.
- (2) Slowly add desloratadine to the dispersion of step 1 and mix until a uniform dispersion is formed. Combine with the talc with the so-formed

25

66022T 9882709

uniform dispersion, and continue agitation until a homogenous suspension is formed.

34

X

- (3) Add dispersion of step 2 to the EUDRAGIT NE 30D dispersion and mix until a uniform dispersion is formed
- (4) Spray the requisite amount of the dispersion from step 3 onto the matrix core with the first coating in a rotating pan at 25-27°C.

3. The Third Film Coating Solution

- (1) Add the hydroxypropyl methylcellulose 2910 to hot purified water (75°C) and agitate until a solution forms. Cool the so-formed solution to room temperature.
- (2) To a separate container, add Simethicone and polyethylene glycol 8000 to purified water and mix until a solution is formed.
- (3) Add talc to solution of step 2 and mix until a uniform dispersion is formed.
- (4) Add the solution of step 1 to the dispersion of step 3 and mix until
- (5) Add FD&C Blue No. 2 aluminium lake to purified water in a third container and
- (6) Add the Blue lake solution of step 5 to the dispersion of step 4 and mix until a homogeneous mixture is formed.
- (7) Slowly add EUDRAGIT NE30D to dispersion of step 6 and mix until homogeneous.
- (8) Pass dispersion of step 6 through 60 mesh screen.
- (9) Spray the requisite amount of the dispersion of step 8 onto the twice-coated matrix cores in a rotating pan at 35° - 45°C. Dry the thrice-coated matrix cores in the form of tablets in rotating pan.

60172837-122099

(10) Remove the so-formed tablets from pan and further dry at 40° for 16 hours.

35
26

5

1. Matrix Core

A more preferred Example 1 composition of the present invention made in accordance with the above procedure is given herein after.

<u>Ingredient</u>	<u>mg/core</u>
Pseudoephedrine Sulfate USP	240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 USP 100,000 cps	320
Ethylcellulose NF Type 7	80
Dibasic Calcium Phosphate USP Dihydrate	108
Povidone USP	40
Silicon Dioxide NF	8
Magnesium Stearate NF	4
Approximate Matrix Core Weight:	800mg

1. Matrix Core Coatings

25

1. First Film Coating:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/tablet</u>
Simethicone	0.22
Polyethylene glycol 8000	0.27
Talc NF	2.72

60172836 122099

36
4

Ethyl Acrylate/Methyl

Methacrylate neutral copolymer

(30% dispersion in water)

2.72

Subtotal for first coating

5.93 mg

5

2. Second Film Coating

mg/tablet

Desloratadine

5.0

Simethicone

0.28

Polyethylene glycol 8000

1.83

10

Talc NF

7.00

Ethyl Acrylate/Methyl methacrylate neutral copolymer

6.02

Subtotal for second coating

20.20mg

3. Third Film Coating

mg/tablet

Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 USP 6 cps

2.09

Talc NF

5.79

Ethyl Acrylate/Methyl Methacrylate

Neutral copolymer

4.18

Polyethylene Glycol 8000 NF

0.42

Simethicone

0.11

Spectra Spray Med Blue Dye

3.65

16.24

Approximate Total of
Three Coatings Weight:

42.37mg

25

Approximate Tablet (MatrixCore and Three Coatings) Weight:

842.97mg

The in vitro dissolution profile of the tablet of Example 1 was measured in a 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 coating was dissolved

30

6017283-122099

within the first 45 minutes and the total dose of pseudoephedrine sulfate in the matrix core was slowly released via erosion and dissolution mechanisms over a period of at least 16 hours.

5 Similar results would be expected if a decongestant effective amount of another pharmaceutically acceptable pseudoephedrine salt, e.g., pseudoephedrine hydrogen chloride was used in place of pseudoephedrine sulfate.

10 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;

60172836.122099

2/

What is Claimed is -

1. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

(a) a matrix core comprising:

1. an extended release amount of a pharmaceutically acceptable nasal decongestant;
2. a polymer matrix;
3. a water insoluble basic calcium, magnesium or aluminum salt;
4. a binder;
5. a lubricant; and optionally,
6. a glidant;

(b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising:

1. a water-swellaible film-forming neutral or cationic co-polymeric ester;
2. a lubricant;
3. film-modifier; and optionally,
4. an anti-foaming agent;

(c) a second film coating uniformly covering the first coating comprising:

1. an immediate release amount of desloratadine;
2. a water-swellaible film-forming neutral or cationic co-polymeric ester;
3. a lubricant;
4. water soluble film-modifier; and
5. optionally, an anti-foaming agent;

wherein the film-coated extended release oral dosage composition releases at least about 80% of the desloratadine into a 0.1N HCl solution at 37°C within about 45 minutes, and wherein the film-coated extended release oral dosage composition contains less than about 1% of N-formyl desloratadine.

60172836.122099

\$

2. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 1 which further comprises a third film coating uniformly coating the second film coating, said third coating comprising:

- 1. a pharmaceutically acceptable dye;
- 2. a water-swellaable film-forming neutral or cationic copolymeric ester;
- 3. a lubricant;
- 4. at least one water soluble film-modifier; and
- 5. optionally, an anti-foaming agent;

3. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 2 wherein the water-soluble film-modifying agents is a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl methyl cellulose or sodium carboxymethyl cellulose or a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to a polyethylene 8000, or mixtures thereof.

4. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 1 wherein the water-insoluble calcium, magnesium or aluminum salt in the matrix core is a carbonate, phosphate, silicate or sulfate of calcium, magnesium or aluminum or mixtures thereof.

5. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 1 wherein the matrix core comprises:

Ingredient	mg/core
Pseudoephedrine Sulfate	about 120 to about 360
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps	about 160 to about 480
Ethylcellulose	about 40 to about 120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	about 56 to about 162
Povidone	about 20 to about 60
Silicon Dioxide	about 6 to about 12
Magnesium Stearate	about 2 to about 6

Matrix Core Weight Range: about 400 to about 1200mg

6. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 1 wherein the first film coating comprises:

- (1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;

60172836-122099

17

(2) a lubricant selected from talc, silicon, polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000;

(3) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000; and

5 (4) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

7. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 1 wherein the second film coating comprises:

10

(1) a 24-hour amount of deslorastadine;

(2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;

(3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

15

(4) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to a polyethylene glycol 8000; and

(5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

8. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 2 wherein the third film coating comprises:

20

(1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;

(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

25

(3) an effective amount of a water-soluble film-modifying agent is a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl methylcellulose or sodium carboxymethyl cellulose, or a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to a polyethylene glycol 8000, or mixtures thereof;

(4) a pharmaceutically acceptable dye; and

30

(5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

9. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

(a) a matrix core comprising:

	Ingredient	mg/core
	Pseudoephedrine Sulfate	about 240
	Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.	about 160 to about 480
	Ethylcellulose	about 40 to about 120
5	Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	about 56 to about 164
	Povidone	about 20 to about 60
	Silicon Dioxide	about 6 to about 12
	and	
	Magnesium Stearate	about 2 to about 6

10

Approximate Matrix Core Weight Range: about 518 to about 1082mg

(b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising:

15

- (1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;
- (2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;
- (3) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 600 to polyethylene glycol 8000; and
- (4) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; and

20

(c) a second film coating uniformly covering the first coating comprising:

25

- (1) a 24-hour amount of desloratadine;
- (2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;
- (3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;
- (4) a polyethylene glycol selected from a polyethylene glycol 200 to a polyethylene glycol 8000; and
- (5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

30

10. The film-coated extended oral dosage composition of claim 9 which further comprises a third film coating uniformly covering the second film coating.

11. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 10 wherein the third film coating comprises:

42
157

- (1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate;
 (2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;
 (3) an effective amount of at least one a water-soluble film-modifying agent selected from low viscosity hydroxypropyl cellulose, methyl hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose, and a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000 or mixtures thereof;
 (4) a pharmaceutically acceptable dye; and
 (5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

12. A method of treating patients showing the signs and symptoms associated with allergic and/or inflammatory conditions of the skin and airway passages which comprises administering to such a patient the oral dosage composition of claim 1.

13. The oral dosage composition of claim 1 wherein 240 mg of pseudoephedrine sulfate is in the matrix core and 5 mg of deslorastadine as in the second coating.

14. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

(a) a matrix core comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/core</u>
Pseudoephedrine Sulfate	about 240
Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.	about 160 to about 480
Ethylcellulose	about 40 to about 120
Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	about 56 to about 162
Povidone	about 20 to about 60
Silicon Dioxide	about 6 to about 12
and	
Magnesium Stearate	about 2 to about 6

Approximate (Matrix Core) Weight Range: about 518 to about 1082mg

(b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising:

66022T: 9884T09

<u>Ingredient</u>	<u>mg/first coating</u>
-------------------	-------------------------

- | | | |
|----|--|-----------------------------------|
| 5 | (1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000; | about 1.36 to about 4.08 |
| | (2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate; | about 1.36 to about 4.08 |
| | (3) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 6000-8000; | about 0.136 to about 0.408, and |
| 10 | (4) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; | <u>about 0.11 to about 0.33mg</u> |

Total for first coating: about 2.96-8.89mg and

(c) a second film coating uniformly coating the first coating, comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/2nd coating</u>
-------------------	----------------------------------

- | | | |
|----|--|---------------------------------|
| 20 | (1) a 24-hour amount of desloratadine; | about 5.0 to about 5.60 |
| | (2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000; | about 3.04 to about 9.12 |
| 25 | (3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate; | about 3.5 to about 10.5 |
| | (4) a polyethylene glycol selected from polyethyleneglycol 6000 to polyethyleneglycol 8000, and | about 0.915 to about 2.75 |
| 30 | (5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel. | <u>about 0.14 to about 0.42</u> |

Total for Second Coating: 12.60-38.39

017283-122099

15. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 14 which further comprises a third coating uniformly covering the second film coating, said third film coating comprising:

5	Ingredient	mg/third coating
	(1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;	about 2.09 to about 6.27
	(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;	about 2.9 to about 8.69
10	(3) an effective amount of a first water-soluble film-modifying agent selected from low viscosity hydroxypropyl methylcellulose, methyl hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose,	about 1.045 to about 3.14
15	(4) an effective amount of a second water-soluble film-modifying agent selected from a polyethylene glycol 200 to a polyethylene glycol 8000;	about 0.40 to about 0.63
	(5) a pharmaceutically acceptable dye; and	about 1.825 to about 5.48
20	(6) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.	<u>about 0.035 to about 1.17</u>

16. A film-coated extended release oral dosage composition comprising:

a. a matrix core comprising:

	Ingredient	mg/core
30	Pseudoephedrine Sulfate	about 240
	Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 100,000 cps.	160-480
	Ethylcellulose	40-120
	Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate	56-164
	Povidone	20-60

0172836 122099

44
74

Silicon Dioxide

6-12

and

Magnesium Stearate

2-6

5

Approximate Matrix Core Weight Range:

518-1082mg

(b) a first film coating uniformly covering the matrix core comprising:

(1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;

10

(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

(3) a polyethylene glycol selected from polyethylene glycol 200 to polyethylene glycol 8000; and

(4) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; and

15

(c) a second film coating uniformly covering the first coating comprising:

(1) a 24-hour amount of desloratadine;

(2) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;

20

(3) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

(4) a polyethylene glycol 200 to a polyethylene 8000; and

(5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel; and

25

(d) a third film coating uniformly covering the second coating comprising:

(1) a neutral copolymer of ethyl acrylate and methyl acrylate having an average molecular weight of 800,000;

(2) a lubricant selected from talc, silicon dioxide and magnesium stearate;

30

(3) an effective amount of at least one a water-soluble film-modifying agent selected from low viscosity hydroxypropyl cellulose, methyl hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose, and a polyethylene glycol 200 to a polyethylene glycol 8000 or mixtures thereof;

(4) a pharmaceutically acceptable dye; and

(5) optionally a pharmaceutically acceptable mixture of homologous liquid methyl siloxane polymers and silica gel.

17. A film-coated extended release oral dosage composition comprising

- (a) A matrix core comprising 240 mg of pseudoephedrine sulfate and a uniformly covering first film coating and
- (b) A second film coating uniformly covering the first coating comprising 5mg of desloratadine wherein the film-coated extend release oral dosage composition releases at least about 80% of the desloratadine into water at 25°C within about 45 minutes and contains less than about 1% of N-formyl desloratadine.

18. The film-coated extended release oral dosage composition of claim 17 which further comprises a third film coating comprising a water-swellaable film-forming neutral or cationic copolymeric ester and at least one water-soluble film modifier.

19. A method of treating patients showing the signs and symptoms associated with allergic and/or inflammatory conditions of the skin and airway passages which comprises administering to such a patient the film-coated oral dosage composition of claim 17.

60172835-122099

ABSTRACT

5

A film-coated extended release oral dosage composition containing a nasal decongestant, pseudoephedrine or salt thereof, e.g., pseudoephedrine sulfate in a unique polymer matrix core and having two or three film-coatings on inner matrix core the second one containing the non-sedating antihistamine, desloratadine, and use of the composition for treating patients showing the signs and symptoms associated with allergic and/or inflammatory conditions of the skin and airway passages are disclosed.

60172834-122099

**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:

STABLE 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
Eric S. Dickler Reg. No. 31899
Cynthia L. Foulke Reg. No. 32384
Robert A. Franks Reg. No. 28805
Kenneth M. Goldman Reg. No. 34174
James M. Gould Reg. No. 33702
Richard J. Grochala Reg. No. 31518
Henry B. Haded Reg. No. 35888
Thomas D. Hoffman Reg. No. 28221
Henry C. Jeonette Reg. No. 30898
Palaniyur S. Kalyanaraman Reg. No. 34834
Gerald P. Keleher Reg. No. 43707

Gabriel P. Kralik Reg. No. 34855
Susan Lee Reg. No. 30858
Anita W. Magatti Reg. No. 29825
Arthur Mann Reg. No. 35598
Edward H. Mazer Reg. No. 27673
Jaye P. McLaughlin Reg. No. 41211
Richard P. Murphy Reg. No. 35296
James R. Nelson Reg. No. 27829
David B. Schram Reg. No. 43086
Immac J. Thompson Reg. No. 36322
Paul A. Thompson Reg. No. 35385
Joanne P. Will Reg. No. 35737
Donald W. Wyatt Reg. No. 40879

Send Correspondence to: Schering-Plough Corporation Patent Department K-6-1, 1990 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
---	--

60172836.122099

48
74

49

\$

FULL NAME OF 1ST OR SOLE INVENTOR	FAMILY NAME KOU	FIRST GIVEN NAME JIM	SECOND GIVEN NAME H.
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY Basking Ridge	STATE OR FOREIGN COUNTRY New Jersey	COUNTRY OF CITIZENSHIP U.S.A.
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 17 Liberty Ridge Road	CITY Basking Ridge	STATE & ZIP CODE/COUNTRY New Jersey 07920

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 
JIM H. KOU
Date Dec 20, 1999

6017283-122099

COMPOSICIÓN ESTABLE PARA DOSIS ORAL DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a una composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que contiene un descongestivo nasal, por ejemplo, pseudoefedrina en un núcleo de liberación controlada y un revestimiento externo de película que contiene una anti-histamina no sedativa, desloratadina. Las composiciones para dosis oral sólidas de esta invención son útiles para tratar pacientes que muestran signos y síntomas asociados con las condiciones alérgicas y/o inflamatorias como por ejemplo, el resfrío común, así como también los signos y síntomas asociados con las condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel o vías aéreas superior e inferior como por ejemplo, la rinitis alérgica, rinitis alérgica de estación y congestión nasal, enfermedades respiratorias de las vías 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° 6.100.274 describe a las composiciones que contienen desloratadina. La Patente estadounidense N° 5.595.997 describe los métodos y composiciones que utilizan desloratadina para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica de estación. La desloratadina, luego de la absorción oral, se hidroxila en la posición 3 para producir el metabolito, 3-hidroxildesloratadina.

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 sus 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 revestida con una película para tomar una vez al día de esta invención.

Sería conveniente el desarrollo exitoso de una formulación de un producto de desloratadina-pseudoefedrina para ingerir una vez al día, pero requeriría lograr un perfil de liberación para el componente de pseudoefedrina de un período extendido mayor a doce horas y preferentemente, al menos 16 horas manteniendo, al mismo tiempo, la distribución de una sola dosis efectiva diaria de desloratadina.

Sería conveniente para lograr una mejor adecuación del paciente, conseguir un producto de desloratadina-pseudoefedrina de liberación prolongada efectivo y seguro cuando se lo utiliza sobre la base de una toma diaria, 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, alérgica y congestión nasal.

Síntesis de la invención

Hemos descubierto un producto de desloratadina-pseudoefedrina de una toma diaria que produce un perfil de liberación para la pseudoefedrina durante un período extendido mayor a doce horas y, preferentemente, de al menos 16 horas, mientras que, al mismo tiempo, se mantiene la distribución de una sola dosis diaria efectiva de desloratadina.

De este modo, la presente invención provee una composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que comprende (a) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable, y (b) un revestimiento de película que cubre uniformemente el núcleo y comprende una cantidad efectiva de desloratadina, donde la cantidad de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de pseudoefedrina entre alrededor de 345 ng/ml y alrededor de 365 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 7,60 horas y alrededor de 8,40 horas y, la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máximo geométrica de desloratadina de entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

Las realizaciones preferidas de la composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la presente invención también produce una concentración en plasma máxima geométrica de 3-hidroxidesloratadina entre alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una dosis sola de dicha composición.

Las realizaciones más preferidas de la composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la presente invención también produce una concentración en plasma máxima geométrica de desloratadina entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,0 horas y alrededor de 4,5 horas y una concentración en plasma máxima geométrica de 2-hidroxidesloratadina de entre alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

De este modo, en una realización preferida, esta invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de sulfato de pseudoefedrina en un núcleo y una cantidad efectiva de desloratadina en un revestimiento de película que mantiene convenientes los parámetros farmacocinéticos de la desloratadina, 3-hidroxidesloratadina y pseudoefedrina enumerados anteriormente y, contiene menos que alrededor del 2 % de productos de la descomposición de la desloratadina como por ejemplo, N-formildesloratadina, preferentemente, menos que alrededor del 1,4 % hasta alrededor del 1,6 % de productos de la descomposición de desloratadina como en N-formildesloratadina, inicialmente, así como también, cuando estas composiciones se almacenan a 25 °C y alrededor del 60 % de humedad relativa durante períodos de al menos 24 meses.

También hemos descubierto que colocando un primer revestimiento entre el revestimiento de película que comprende desloratadina y el núcleo que comprende un descongestivo nasal, por ejemplo, sal de pseudoefedrina, preferentemente, sulfato de pseudoefedrina, se provee la liberación de la desloratadina desde el segundo revestimiento de película y una liberación extendida del descongestivo nasal, sulfato de pseudoefedrina, desde el núcleo, preferentemente, el núcleo matriz, durante un período mayor a doce horas mientras que, al mismo tiempo, se mantienen los parámetros farmacocinéticos convenientes de la desloratadina, 3-hidroxidesloratadina y pseudoefedrina mencionados aquí anteriormente, produciendo menos que el 2 % de degradación de la desloratadina en N-formildesloratadina.

Así, en una realización preferida, la presente invención provee una composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película que comprende:

(a) un núcleo matriz que comprende:

1. una cantidad de liberación extendida de un descongestivo farmacéuticamente aceptable;

2. una matriz polimérica;

3. una sal de calcio, magnesio o aluminio básico insoluble en agua

4. un aglutinante

5. un lubricante; y opcionalmente,

6. un deslizante;

(b) un primer revestimiento de película que cubre uniformemente el núcleo matriz que comprende:

1. un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua

2. un lubricante;

3. un modificador de película; y

4. opcionalmente, un agente anti-espumante;

(c) un segundo revestimiento de película que cubre al primer revestimiento, que comprende:

1. una cantidad de liberación intermedia de desloratadina;

2. un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua;

3. un lubricante;

4. un modificador de película soluble en agua; y opcionalmente,

5. un agente anti-espuma.

Esta realización preferida de la composición para dosis oral sólida de liberación extendida, revestida con una película de la presente invención libera al menos entre alrededor del 80 % de desloratadina en una solución 0,1N HCl en alrededor de 45 minutos y, alrededor del 64 % de sulfato de pseudoefedrina en 6 horas y el 88 % del sulfato de pseudoefedrina en 12 horas con el método USP

55
12

Paddle a 100 rpm, donde la composición de dosis oral de liberación extendida revestida con una película contiene menos que alrededor del 2 % de productos de la descomposición como por ejemplo, N-formildesloratadina.

En otra realización preferida, la presente invención provee una composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que comprende:

(a) un núcleo matriz que comprende:

Sulfato de pseudoefedrina	Alrededor de 240
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 100.000 cps	Alrededor de 160-480
Etilcelulosa	Alrededor de 40-120
Difosfato de calcio dibásico dihidratado	Alrededor de 56-162
Povidona	Alrededor de 20-60
Dióxido de silicio	Alrededor de 6-12
Estearato de magnesio	Alrededor de 2-6
Rango de peso del núcleo matriz aproximado	Alrededor de 518-1082 mg

y

(b) un primer revestimiento de película que cubre al núcleo matriz que comprende:

(1) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato;

(2) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;

(3) polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000; y

(4) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímero de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice; y

(c) un segundo revestimiento de película que reviste uniformemente al primer revestimiento que comprende:

(1) una cantidad de desloratadina efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de desloratadina de alrededor de 2,10 ng/ml a alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,0 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición;

(2) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato;

(3) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;

(4) polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000; y opcionalmente

(5) una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice.

La composición de dosis oral sólida extendida revestida con una película preferida de las enumeradas anteriormente, además comprende un tercer revestimiento de película que cubre uniformemente al segundo revestimiento de película, donde el tercer revestimiento de película comprende:

(1) un copolímero neutro de etil acetato y metil acrilato;

(2) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;

(3) una cantidad efectiva de al menos un agente modificador de película soluble en agua seleccionado de hidroxipropil celulosa de baja viscosidad, metil hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa de sodio, y un polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000 o sus mezclas;

(4) una tintura farmacéuticamente aceptable; y

(5) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice.

En una realización más preferida, la presente invención provee una composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que comprende:

(a) un núcleo matriz que comprende:

Ingrediente	Mg / núcleo
Sulfato de pseudoefedrina	Alrededor de 240
Hidroxipropil metilcelulosa 2208 100.000 cps	Alrededor de 160-480
Etilcelulosa	Alrededor de 40-120
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	Alrededor 54-162
Povidona	Alrededor de 20-60
Dióxido de silicio	Alrededor de 6-12
Estearato de magnesio	Alrededor de 2-6
Rango de peso aproximado (núcleo matriz)	Alrededor de 528-1082 mg

(b) un primer revestimiento que cubre uniformemente al núcleo matriz que comprende:

Ingrediente	Mg / primer revestimiento
(1) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato que tiene un peso molecular promedio de 800.000;	Alrededor de 1,36-alrededor 4,08
(2) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio	Alrededor de 1,36-alrededor de 4,08
(3) polietilén glicol seleccionado de un polietilén glicol 6000 a polietilén glicol 8000 y	Alrededor de 0,136-alrededor de 0,408
(4) opcionalmente una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímero de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice	Alrededor 0,11-alrededor 0,33
Total para primer revestimiento de película	Alrededor 2,96-8,89 mg

Y

(c) un segundo revestimiento de película que reviste uniformemente al primer revestimiento, dicho segunda película comprende:

Ingrediente	Mg / segundo revestimiento de película
(1) cantidad de desloratadina en 24 horas	Alrededor 5,0–alrededor 6,0
(2) copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato que tiene un peso molecular promedio de 800.000	Alrededor 3,04–alrededor 9,12
(3) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio	Alrededor de 3,5–alrededor de 10,5
(4) polietilén glicol seleccionado de un polietilén glicol 6000 a un polietilén glicol 8000	Alrededor de 0,915–alrededor de 2,75
Y (5) opcionalmente una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice	Alrededor de 0,14–alrededor de 0,42
Total para el segundo revestimiento:	Alrededor de 12,60–alrededor de 38,79

En una realización preferida, la presente invención provee una composición de dosis oral de liberación extendida revestida con una película que comprende:

a. un núcleo matriz que comprende:

Ingrediente	Mg / núcleo
Sulfato de pseudoefedrina	Alrededor de 240
Hidroxipropil metilcelulosa 2208 100.000 cps	Alrededor de 160–480
Etilcelulosa	Alrededor de 40–120
Fosfato de calcio dibásico	Alrededor 56–162
Povidona	Alrededor 20–60

Dióxido de silicio, y

Alrededor 6-12

Estearato de magnesio

Alrededor 2-6

Rango de peso aproximado del núcleo matriz

Alrededor 518-1082 mg

(b) un primer revestimiento de película uniforme que cubre al núcleo matriz que comprende:

(1) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato que tiene un peso molecular de 800.000;

(2) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;

(3) polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000; y

(4) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice; y

(c) un segundo revestimiento de película que cubre uniformemente al primer revestimiento que comprende:

(1) una cantidad de desloratadina efectiva para producir una concentración en plasma máxima geométrica de desloratadina de alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,0 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición;

(2) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato que tiene un peso molecular promedio de 800.000;

(3) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;

(4) polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000; Y

(5) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de metilsiloxano líquido homólogo y polímeros y gel de sílice.

Se provee una composición más preferida de la presente invención a continuación:

1. Núcleo matriz

Ingrediente	Mg / núcleo
Sulfato de pseudoefedrina USP	240
Hidroxipropil metilcelulosa 2208 USP 100.000 cps	320
Etilcelulosa NF Tipo 7	80
Fosfato de calcio dibásico dihidratado USP	108
Povidona USP	40
Dióxido de silicio NF	8
Estearato de magnesio NF	4
Peso del núcleo de matriz aproximado	800 mg

1. Revestimientos del núcleo matriz

1. Primer revestimiento de película:

Ingrediente	Mg / tableta
Simeticona	0,22
Polietilén glicol 8000	0,27
Talco NF	2,72
Copolímero neutro Etil acrilato / metil metacrilato (30 % dispersión en agua)	2,72
Subtotal para el primer revestimiento	5,93 mg

Segundo revestimiento de película (liberación inmediata)

Ingrediente	Mg / tableta
Desloratadina	6,0
Simeticona	0,28
Polietilén glicol 800	1,83
Polietilén glicol 8000	1,83

Talco NF	5,88
Copolímero neutro de etil acrilato / metil metacrilato	6,09
Subtotal para el segundo revestimiento	20,08 mg

3. Tercer revestimiento de película

Ingrediente	Mg / tableta
Hidroxipropil metilcelulosa 2910 USP 6 cps	2,09
Talco NF	5,79
Copolímero neutro de etil acrilato / metil metacrilato	4,18
Polietilén glicol 8000 NF	0,42
Simeticona	0,11
Tintura azul Spectra Spray Med	3,65
Subtotal para el tercer revestimiento	16,24
Total aproximado del peso de los tres revestimientos	42,37 mg
Peso aproximado de la tableta (núcleo matriz y los tres revestimientos)	842,97 mg

Se provee a continuación otra composición más preferida de la presente invención:

1. Núcleo matriz

Ingrediente	Mg / tableta
Sulfato de pseudoefedrina USP	240
Hidroxipropil metilcelulosa 2208 USP 100.000 cps	320
Etilcelulosa NF Tipo 7	80
Fosfato de calcio dibásico USP dihidratado	108
Povidona USP	40

Dióxido de silicio NF	8
Estearato de magnesio NF	4
Peso aproximado del núcleo matriz	800 mg

2. Revestimientos del núcleo matriz

1. Primer revestimiento de película

Ingrediente	Mg / tableta
Simeticona	0,22
Polietylén glicol 8000	0,27
Talco NF	2,72
Copolímero neutro etil acrilato / metil metacrilato (30 % dispersión en agua)	2,72
Subtotal para el primer revestimiento	5,93 mg

Segundo revestimiento de película (liberación Inmediata)	Mg / tableta
Desloratadina	5,0
Simeticona	0,28
Polietylén glicol 8000	0,61
Talco NF	5,17
Copolímero neutro etil acrilato / metil metacrilato	6,09
Hidroxipropil metilcelulosa 2910 USP 6 cps	3,05
Subtotal para el segundo revestimiento	20,20 mg

3. Tercer revestimiento de película	Mg / tableta
Hidroxipropil metilcelulosa 2910 USP 6 cps	2,09
Talco NF	5,79
Copolímero neutro etil acrilato / metil metacrilato	4,18

4/6

Polietilén glicol 8000 NF	0,42
Simeticona	0,11
Tintura azul Spectra Spray Med	3,65
Subtotal para el tercer revestimiento	16,24
Total aproximado del peso de los tres revestimientos	42,37 mg
Peso aproximado de la tableta (núcleo matriz y tres revestimientos)	842,97 mg

Se esperarían resultados similares si la cantidad efectiva de descongestivo de otra sal de pseudoefedrina farmacéuticamente aceptable por ejemplo, la sal de pseudoefedrina del cloruro de hidrógeno se utilizara en lugar del sulfato de pseudoefedrina.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de las condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel (por ejemplo, urticaria) y las vías aéreas superior e inferior, incluyendo a los síntomas nasales y no nasales de la rinitis alérgica de estación, incluyendo a la congestión nasal en pacientes que necesitan este tratamiento.

Descripción detallada de la invención

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 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.

Hemos descubierto que la desloratadina se puede revestir de manera segura sobre el primer revestimiento cubriendo uniformemente la matriz núcleo interna que contiene un descongestivo nasal, por ejemplo, sulfato de pseudoefedrina e hidroxipropil metilcelulosa, etil celulosa y povidona, con un primer revestimiento que comprende un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua, un modificador de película y un lubricante. Se descubrió que la desloratadina tiene un perfil de liberación inmediata aceptable desde el segundo revestimiento (80 % de liberación en 0,1 N HCl en menos de alrededor de 45 minutos) y contiene menos de alrededor del 2 % de N-formildesloratadina, preferentemente, de alrededor de 1,4 % a alrededor de 1,6 % de N-formildesloratadina incluso después de almacenar durante al menos 24 meses-preferentemente, hasta 36 meses a 25 °C y a una humedad relativa del 60 % ("HR").

Cuando se colocó un tercer revestimiento de película que comprende un éster co-polimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua y polietilén glicol como modificador de película sobre el segundo revestimiento, la velocidad de disolución de la desloratadina del segundo revestimiento y de la pseudoefedrina del núcleo, disminuyó hasta niveles inaceptablemente bajos.

Sorprendentemente, el agregado de hidroxipropil metilcelulosa de baja viscosidad al tercer revestimiento como modificador de película, restauró las velocidades de disolución de ambos ingredientes activos (sulfato de pseudoefedrina y desloratadina) a niveles aproximadamente iguales a los obtenidos cuando la matriz núcleo estaba uniformemente cubierta con dos revestimientos de película.

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 acetaminofeno) y/o un descongestivo por ejemplo, pseudoefedrina), dermatitis, especialmente dermatitis alérgica y atópica, y urticaria y dermografismo 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 y alrededor de 6,0 mg/día en una sola 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 ciego, 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 sulfato de pseudoefedrina.

En el transcurso del desarrollo de la composición de dosis oral de esta invención, se descubrió que la selección de polímeros para el núcleo matriz polimérico fue crítica para lograr el período de liberación extendida deseado de al menos 12 horas, preferentemente, de 12 a 16 horas y más preferentemente, de al menos 16 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) cuatro partes en peso de hidroxipropil metil celulosa 2208 USP, 100.000 cps con (2) una parte en peso de

etil celulosa junto con (3) 1/2 parte en peso de povidona como aglutinante secundario, se logra el perfil más preferido de liberación extendida de al menos 16 horas para el sulfato de pseudoefedrina desde al núcleo matriz. El núcleo matriz además contiene cantidades específicas de dióxido de silicio como deslizando y estearato de magnesio como lubricante. La dureza de la tableta 22 ± 6 Unidades Strong-Cobb (SCU) no se ve muy afectado por el mayor nivel de lubricante (6 mg/tableta), pero se prefiere mantener el nivel del lubricante en 1/10 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 se seleccionan del grupo formado por croscarmelosa sódica, un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica, povidona, crospovidona, almidones, celulosas, alginatos y gomas; ver también USP XXII página 1858 (1990). Preferentemente, se utiliza povidona.

Típicamente, los agentes anti-espuma adecuados incluyen a las mezclas de metilsiloxano líquido homólogo y gel de sílice disponible con el nombre comercial de Simethecone.

El término "éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua" como se usa aquí, se refiere a copolímeros neutros y catiónicos de etil acrilato y ésteres de metil o etil metacrilato sustituidos o no sustituidos.

Típicamente, los ésteres copolímeros neutros formadores de película que se dilatan en agua incluyen a los copolímeros neutros de etil acrilato y metil metacrilato como por ejemplo, los disponibles de Pharma Polymers, una compañía del grupo Hüls con el nombre comercial EUDRAGIT®; EUDRAGIT NE30D, Kollicoat comercializado por BASF, Mt. Olive, New Jersey. Se prefiere una dispersión acuosa que contenga el 30 % en peso de un copolímero neutro basado en etil acrilato y metil metacrilato (peso molecular promedio de aproximadamente 800.000).

Típicamente, los ésteres co-poliméricos catiónicos formadores de película que se dilatan en agua incluyen a los co-polímeros catiónicos basados en dimetilaminoetil metacrilato y un éster metacrílico neutro como por ejemplo, los copolímeros EUDRAGIT E comercializados por Pharma Polymers como una solución al 12,5 % (EUDRAGIT E 12,5) o como un sólido (EUDRAGIT E 100) y los copolímeros de amino cuaternario descritos en USP/NF como "copolímero de metacrilato de amonio, Tipo "A" y Tipo "B". Estos copolímeros están disponibles como dispersiones acuosas de copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido (sustitución) de grupos de amonio cuaternario presentes como sales (por ejemplo, cloruros de amonio cuaternario). El Tipo A y el Tipo B están disponibles en dispersiones acuosas al 30 % con los nombres comerciales de EUDRAGIT RL 30D y EUDRAGIT RS 30D, respectivamente. Se

prefiere el uso de ésteres copoliméricos neutros formadores de película que se dilatan en agua basados en etil acrilato y metacrilato.

El término "modificador de película soluble en agua" como se usa aquí, se refiere a un agente formador de película que modifica las características de dilatación en agua de los ésteres copoliméricos neutros o catiónicos formadores de película en las composiciones de la presente invención. Un agente modificador de película soluble en agua típicamente adecuado es una celulosa de baja viscosidad (≤ 20 cps) como por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa de baja viscosidad, hidroxietil metil celulosa de baja viscosidad; carboximetil celulosa sódica de baja viscosidad o polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000.

Se prefiere el uso de polietilén glicol 6000 a polietilén glicol 8000 como modificador de película para el primer y segundo revestimiento; se prefiere aún más el uso de polietilén glicol 8000 en cada revestimiento.

Se prefiere el uso de polietilén glicol en combinación con hidroxipropil metilcelulosa de baja viscosidad en el tercer revestimiento. Se prefiere aun más el uso de una mezcla de polietilén glicol 8000 e hidroxipropil metilcelulosa 2910 cps en el tercer revestimiento o el más externo de los revestimientos de película.

El término "sales de calcio, magnesio y aluminio insolubles en agua" como se usa aquí, se refiere a los carbonatos, fosfatos, silicatos farmacéuticamente aceptables y sulfatos de calcio, magnesio y aluminio o sus mezclas. Típicamente, se prefieren más las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas que 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, y fosfato de calcio.

71

La hidroxipropil metilcelulosa 2910 actúa como agente formador de película en el revestimiento de película, y los polietilén glicoles actúan como modificador de película. Otros polímeros formadores de película adecuados que se pueden usar incluyen a las hidroxipropil celulosas de baja viscosidad (720 cps); metil hidroxietil celulosa y carboximetil celulosa de sodio.

La composición de dosis oral de esta invención también provee una vida útil de más de 24 meses, por ejemplo, hasta 36 y 48 meses en tanto las tabletas se almacenen en un envase estándar entre 2 y 30 °C en un ambiente con un 60 % de humedad relativa.

Para la preparación del núcleo de la tableta, se disuelve la povidona en una mezcla de alcohol y agua. El sulfato de pseudoefedrina, hidroxipropil metilcelulosa 2208 USP, 100.000 cps, etilcelulosa y fosfato cálcico dibásico se mezclan y granulan con una solución de agua alcohólica que contiene povidona. Se muele la granulación, y se seca hasta una pérdida en el secado entre 0,5 a 2,0 %.

La granulación seca se muele y mezcla con las cantidades requeridas de dióxido de silicio y estearato de magnesio. La mezcla final se comprime para producir la composición del núcleo matriz polimérica interna.

Los revestimientos normalmente, se aplican sobre los núcleos matriz poliméricos internos de la siguiente manera.

Los núcleos se cargan en un platillo para revestimiento adecuado. Se aplica una dispersión en agua de talco, Simethicone, polietilén glicol 8000 y EUDRAGIT NE30D a los núcleos matriz como primer revestimiento. Estos núcleos matriz revestidos luego se revisten con una dispersión de desloratadina, Simethicone, EUDRAGIT NE 30D; polietilén glicol 8000 NF y dispersión de talco. Se sigue por la aplicación de un tercer revestimiento que contiene una dispersión de Azul FD & C Aluminum Lake que contiene EDTA como agente quelante, talco, Simethicone, EUDRAGIT NE30D, que contiene hidroxipropil metilcelulosa 2910 cps y polietilén

glicol 8000 NF. Las tabletas revestidas luego se mezclan (con tinta negra) y se envasan en botellas plásticas y blísteres para almacenar a una temperatura ambiental entre 2 °C y 30 °C.

Durante el transcurso del desarrollo de las formulaciones de la presente invención, hemos descubierto que los estudios de disolución *in vivo* demostraron una disminución tanto en la velocidad de liberación de la desloratadina como en la concentración de desloratadina a un pH aumentado, especialmente valores de pH > 7,0, comparados con aquellos valores para una tableta de 5 mg de desloratadina. Los estudios *in vivo* demostraron que la T_{max} era mayor a 4 horas y que una parte significativa del proceso de absorción de desloratadina ocurría en el intestino delgado que tiene un pH alcalino (valores de pH > 7,0).

Hemos descubierto que se puede aumentar la liberación de la desloratadina aumentando el nivel de hidroxipropil metilcelulosa y bajando los niveles del agente plastificante, por ejemplo, polietilén glicol 8000, y del lubricante, por ejemplo, talco, en el segundo revestimiento de película que contiene desloratadina. Ver el ejemplo 4.

En otra realización preferida, la cantidad efectiva de desloratadina en el segundo revestimiento de película se aumentó a 6,0 mg y la cantidad de talco se redujo (en alrededor de 1,12 mg) para producir un perfil farmacocinético aceptable. Ver el Ejemplo 3 y la Tabla 3.

Para las formulaciones de dosis oral sólida de la presente invención, la concentración en plasma máxima media geométrica de la pseudoefedrina (PES) es de alrededor de 345 ng/ml a alrededor de 365 ng/ml en un tiempo (T_{max}) entre alrededor de 7,60 horas y alrededor de 8,40 horas; el concentrado en plasma máximo medio geométrico de la desloratadina (DL) es entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml, preferentemente, 2,15 ng/ml y alrededor de 2,35 ng/ml en un tiempo (T_{max}); entre alrededor de 4,0 horas y alrededor de 4,5 horas

y, el concentrado en plasma máximo medio geométrico de 3-hidroxidesloratadina (3-OH-DL) es entre alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml, preferentemente, entre alrededor de 0,85 ng/ml y alrededor de 1,05 ng/ml, y más preferentemente, entre alrededor de 0,88 ng/ml y alrededor de 1,02 ng/ml en un tiempo (Tmax) entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición a sujetos sanos.

Estudio Farmacocinético N° 1

El objetivo farmacocinético de este estudio fue determinar la biodisponibilidad y bioequivalencia de la desloratadina (DL), la 3-OH-DL (desloratadina trihidroxilada) y la pseudoefedrina (PES) de la formulación del Ejemplo 2 (5 mg de DL/240 mg de PES) de esta solicitud relacionada con respecto a los 5 mg del Ejemplo 11 de la Patente Estadounidense N° 6.100.274 (USP'274) y una liberación extendida del núcleo de pseudoefedrina como referencias. Este estudio fue un estudio de Fase 1, rótulo en blanco, de dosis única, aleatorio, cruzado de tres vías con un período de lavado de siete días entre cada tratamiento. Treinta y seis sujetos sanos masculinos y femeninos recibieron cada uno de los siguientes tratamientos en el orden asignado de manera aleatoria por un código generado al azar por una computadora:

Tratamiento A: Una tableta de 5 mg de DL/240 mg de PES del Ejemplo 2

Tratamiento B: Una tableta de 5 mg del Ejemplo 11 de la USP'274.

Tratamiento C: Una de 240 mg de sulfato de pseudoefedrina (núcleos ovales de liberación extendida de pseudoefedrina de Claritin® revestidos con revestimiento de placebo Claritin® D-24)

Las tabletas se administraron con 180 mL (6 onzas de fluido) de agua no carbonatada a temperatura ambiente. La tableta fue tragada completa, sin masticar ni triturar. Luego de la dosis, se inspeccionó la cavidad bucal para

asegurar que el sujeto había tragado la tableta. Los sujetos continuaron en abstinencia hasta que los procedimientos de 24 horas se completaron. Se les permitió beber agua durante el período de ayuno excepto en las dos horas posteriores a las dosis. Los sujetos se mantuvieron despiertos, ubicados derechos xxx/ ambulatoriamente durante las cuatro horas posteriores a la dosis. Todos los sujetos fueron confinados en el lugar de estudio hasta que se obtuvieron las muestras de sangre, los signos vitales y las pruebas de laboratorio a las 120 horas.

Las muestras de sangre en serie (10 mL) fueron recolectadas en tubos conteniendo heparina con anticoagulante en los siguientes períodos de tiempo: 0 (previo a la dosis); 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 20; 24; 36; 48; 48; 72; 96 y 120 horas posterior a la dosis. No se permitió comida durante las cuatro horas posterior a la dosis. No se permitió beber agua desde una hora antes de la dosis y una hora posterior a la dosis, excepto los 120 mL administrados con el tratamiento. Las concentraciones de plasma de la pseudoefedrina se determinaron utilizando el método de una cromatografía líquida validada con espectrometría de masa en tándem (LC/MS/MS) con un límite cuantitativo más bajo (LOQ) de 10,0 ng/mL, y un rango lineal de 10,0-400 ng/mL. Los parámetros medios farmacocinéticos asociados se proporcionan en la Tabla 1.

La media DL C_{max} siguiente a la administración de la tableta de DL del Ejemplo 2 de la presente invención o de la tableta de 5 mg de desloratadina del Ejemplo 11 de la USP 6.100.274 fueron 1,79 y 2,23 ng/mL respectivamente, y se alcanzaron los valores de T_{max} de 6,78 y 5,10 horas, respectivamente.

Tabla 1: Parámetros Medios Farmacocinéticos (%CV^a) de DL, y 3-OH-DL en Sujetos sanos luego de la Administración Oral de una Dosis Única de DL D-24 y DL

	DL			
	Ejemplo 2- 5 mg/240 mg (Tratamiento A)		Ejemplo 11 de USP*274- 5 mg. (Tratamiento B)	
Parámetro (Unidades)	Media	%CV	Media	%CV
C _{max} (ng/mL)	1,79	35,8	2,23	34,8
T _{max} (hr)	6,78	57,3	5,10	52,5
	DL 3-OH			
	Ejemplo 2- 5 mg/240 mg (Tratamiento A)		Ejemplo 11 de USP*274- 5 mg. (Tratamiento B)	
	Media	%CV	Media	%CV
C _{max} (ng/mL)	0,695	59,4	0,832	55,2
T _{max} (hr)	6,09 ^b	32,7	4,96 ^b	31,4

a: %CV es el coeficiente de variación en por ciento, el cual es una medida relativa de la variabilidad. Ver Steele y Torrie, "Principios y Procedimientos de Estadísticas (Principles and Procedures of Statistics)", (1980) 2° Edición, McGraw-Hill, NY, en la página 27.

b: n= 35

El C_{max} medio de DL trihidroxilada siguiente a la administración de la tableta de 5 mg de DL/ 240 mg de PES del Ejemplo 2 de esta solicitud y una tableta de 5 mg de desloratadina del Ejemplo 11 de la USP 6.100.274 fueron 0,695 y 0,832 ng/mL respectivamente, y se alcanzaron los valores de T_{max} de 6,09 y 4,96 horas, respectivamente. La concentración pico de plasma de DL 3-OH disminuyó lentamente con una vida media de 29,6 horas luego de la administración de la

tableta de 5 mg de DL/ 240 mg de PES del Ejemplo 2 de esta solicitud, y 29,5 horas luego de la administración de la tableta de 5 mg de DL de la USP 6.100.274.

Las comparaciones estadísticas de C_{max} y AUC (tf) posteriores a la administración de la tableta del Ejemplo 2 de esta solicitud y la tableta de 5 mg de desloratadina de la USP 6.100.274 fueron llevadas a cabo para concentraciones de plasma de DL y DL 3-OH.

Los resultados muestran que los intervalos de confianza de 90% para DL y DL 3-OH no encontraron los lineamientos de bioequivalencias de 80-125% tanto para C_{max} como para AUC (tf). Para aquellos sujetos en los que AUC (l) puede determinarse, los intervalos de confianza de DL 3-OH para AUC (l) no encontraron los lineamientos de bioequivalencias de 80-125.

Los parámetros farmacocinéticos medios de la pseudoefedrina se dan en la Tabla 2.

77
77

Tabla 2. Parámetros Farmacocinéticos Medios (%CV) de Pseudoefedrina en Sujetos sanos después de la Administración Oral de una Dosis Única de Tabletas de DL D-24 y 240 mg de Sulfato de Pseudoefedrina (Núcleos de Pseudoefedrina Ovais de Liberación Extendida de Claritin D-24 Revestidos con Revestimiento de Placebo Claritin® D-24) (n= 36)

	Pseudoefedrina			
	Ejemplo 2 de esta Solicitud 5 mg/240 mg		Sulfato de Pseudoefedrina (Núcleos de Pseudoefedrina Ovais de Liberación Extendida de Claritin D-24)	
	Media	%CV	Media	%CV
Cmax (ng/mL)	328	25	349	18,1
Tmax (hr)	8,42	34	7,35	35,3
AUC (tf) (ng-hr/mL)	6438	42	6225	38,5
Tf (hr)	44,0	37	40,0	25,8
AUC (l) (ng-hr/mL)	6780	40	6452	37,3
T ½ (hr)	10,3	145	7,25	21,6

a: %CV es el coeficiente de variación en porcentaje, que es una medida relativa de la variabilidad. Ver Steele y Torrie, "Principios y Procedimientos de Estadística (Principles and Procedures of Statistics)", (1980) 2ª Edición, McGraw-Hill, NY, página 27.

Los Cmax medios de pseudoefedrina posterior a la administración de la tableta (5 mg DL/ 240 mg PES) del Ejemplo 2 o 240 mg de núcleo de sulfato de pseudoefedrina de liberación extendida fueron de 328 y 349 ng/mL, respectivamente. Se llevaron a cabo comparaciones estadísticas de los valores de Cmax y AUC (tf) para DL D-24 (5 mg/ 240 mg) contra 240 mg de sulfato de pseudoefedrina (núcleo de liberación extendida). La potencia para detectar una

diferencia de 20% en las medias de los tratamientos en un nivel α de 0,05 (de dos colas) por C_{max} y AUC (tf) transformados en logaritmos fueron 100 y 93%, respectivamente.

Los intervalos de 90% de confianza para pseudoefedrina alcanzaron los lineamientos básicos de bioequivalencia de 80-125% tanto para C_{max} como para AUC (tf). También se alcanzaron los lineamientos básicos de 80-125 para los intervalos de confianza para AUC(l) en aquellos sujetos para los que AUC(l) pudo determinarse.

Estudio Farmacocinético N° 2

Los sujetos se confinaron en el lugar del estudio al menos 12 horas previas a cada tratamiento (Día 1). En la mañana del Día 1, luego de un ayuno nocturno de 10 horas, cada sujeto recibió uno de los siguientes tratamientos basados en su número de sujeto y el período de estudio:

Tratamiento A: Una tableta (5 mg DL/ 240 mg PES) del Ejemplo 2 de esta solicitud

Tratamiento B: Una tableta (6 mg DL/ 240 mg PES) del Ejemplo 3 de esta solicitud

Tratamiento C: Una tableta de 5 mg DL del Ejemplo 11 de la USP' 274 más una tableta de 120 mg de PES (núcleo oval de liberación extendida de pseudoefedrina)

Se emplearon los métodos de estudio, los tiempos de recolección de sangre y las metodologías analíticas resumidas en el Estudio N° 1.

Los parámetros farmacocinéticos medios se muestran en la Tabla 3. La potencia para detectar una diferencia de 20% en los medios de tratamiento de DL en un nivel α de 0,05 (de dos colas) para los valores de AUC(tf), AUC(l) y C_{max} transformados en logaritmos fueron del 89%, 90% y 88%, respectivamente.

Tabla 3. Parámetros Farmacocinéticos Medios (%CV) de DL, DL 3-OH y Pseudoefedrina en Voluntarios Adultos sanos (n= 42) después de la Administración Oral de una Dosis Única de Tabletas de DL del Ejempl 2 (5 DL/ 240 PES), del Ejemplo 3 (6 DL/ 240 mg PES) o tableta de 5 mg DL de la USP' 274 más una Tableta de 240 mg de PES.

Tratamiento	DL			
	Cmax (ng/mL)/CV		Tmax (hr)/CV	
A ²	1,91	44	4,89	52
B ³	2,35	43	4,33	50
C ⁴	2,28	40	3,87	67
Tratamiento	DL 3-OH			
	Cmax (ng/mL)/CV		Tmax (hr)/CV	
A ²	0,77	28	6,67	52
B ³	1,00	39	8,12	48
C ⁴	0,93	31	5,68	58
Tratamiento	Pseudoefedrina			
	Cmax (ng/mL)/CV		Tmax (hr)/CV	
A ²	353	30	7,71	45
B ³	362	28	8,14	46
C ⁴	349	22	8,31	47

1: %CV es el coeficiente de variación en por ciento, el cual es una medida relativa de la variabilidad. Ver Steele y Torrie, "Principios y Procedimientos de Estadísticas (Principles and Procedures of Statistics)", (1980) 2ª Edición, McGraw-Hill, NY, en la página 27.

2: Tratamiento A = Una tableta (5 mg/ 240 mg) del Ejemplo 2

3: Tratamiento B = Una tableta (6 mg/ 240 mg) del Ejemplo 3

4: Tratamiento C = Una tableta de 5mg DL del Ejemplo 11 de la USP 6.100.274 más una tableta de 240 mg de pseudoefedrina

Los resultados muestran que las concentraciones de plasma de DL 3-OH, la del Ejemplo 2 (5 mg/ 240 mg) no es equivalente a la tableta de 5 mg de DL del Ejemplo 11 de la USP' 274 y que la de 6 mg DL / 240 mg PES del Ejemplo 3 y la tableta de 5 mg de DL del Ejemplo 11 de la USP' 274 son bioequivalentes.

Los resultados muestran que, la bioequivalencia de la pseudoefedrina de las formulaciones de los Ejemplos 2 y 3 se establecieron en relación al producto de referencia.

Estudio Farmacocinético N° 3

Se enrolaron cuarenta voluntarios sanos en el estudio rótulo en blanco, aleatorio, cruzado de tres vías, de dosis única. Los sujetos fueron seleccionados al azar para recibir, luego de un ayuno nocturno de diez horas:

Tratamiento A: 5 mg DL/ 240 PES del Ejemplo 4 de esta solicitud

Tratamiento B: 5 mg DL del Ejemplo 11 de la USP' 274 más 240 mg de sulfato de pseudoefedrina

Se siguieron los procedimientos del Estudio 1 utilizando los tratamientos arriba listados.

Los parámetros farmacocinéticos medios para DL, DL-3OH y pseudoefedrina se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros Medios Farmacocinéticos (%CV¹) de DL, y DL-3OH y Pseudoefedrina en Voluntarios Adultos Sanos (n = 40) luego de la Administración Oral de una Dosis Única de una Tableta de 5 mg D-24 del Ejemplo 4 o una Tableta de 5 mg DL de la USP'274 más una Tableta de 240 mg de Pseudoefedrina

Tratamiento	DL			
	C _{max} (ng/mL)/CV		T _{max} (hr)/CV	
A ²	2,15	41	4,13	66
B ³	2,30	44	4,83	62
Tratamiento	DL 3-OH			
	C _{max} (ng/mL)/CV		T _{max} (hr)/CV	
A ²	0,89	48	5,60	42
B ³	1,07	36	6,10	37
Tratamiento	Pseudoefedrina			
	C _{max} (ng/mL)/CV		T _{max} (hr)/CV	
A ²	382	34	7,83	29
B ³	399	32	8,43	36

1: %CV es el coeficiente de variación en por ciento, el cual es una medida relativa de la variabilidad. Ver Steele y Torrie, "Principios y Procedimientos de Estadísticas (Principles and Procedures of Statistics)", (1980) 2° Edición, McGraw-Hill, NY, en la página 27.

2: Tratamiento A = Una tableta (5 mg DL/ 240 mg PES) del Ejemplo 4 de esta solicitud

3: Tratamiento B = Una tableta de 5 mg DL del Ejemplo 11 de la USP 6.100.274 más una tableta de 240 mg de pseudoefedrina

EJEMPLO 1

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

I. Núcleo Matriz

A. Método de Fabricación

1. Disolver povidona en una mezcla de 3 partes de alcohol y 1 parte de agua purificada.
2. Combinar el sulfato de pseudoefedrina, la hidroxipropil metil celulosa 2208, etilcelulosa y dihidrato de fosfato de calcio dibásico en un cuenco de mezcla adecuado y se mezclan bajo una cubierta de nitrógeno.
3. Granular la mezcla de la Etapa 2 con la solución de la Etapa 1. Pasar la granulación húmeda a través de un equipo de molienda adecuado para desintegrar los grumos más grandes.
4. Secar la granulación húmeda a alrededor de 70°C en un procesador de lecho fluido adecuado hasta una pérdida de secado de entre 0,5 y 2,0% determinada mediante un balance de humedad o técnica equivalente.
5. Pasar los gránulos secos a través de un equipo de molienda apropiado.
6. Añadir las cantidades requeridas de dióxido de silicona y estearato de magnesio a los gránulos secos, molidos y mezclar.
7. Comprimir la mezcla en una prensa de tabletas adecuada.

Los núcleos matriz se revisten de las siguientes maneras:

A. Preparación de las Soluciones y Dispersiones de Revestimiento

I. Solución del Primer Revestimiento de película

- (I). Dispersar Simeticona y polietilén glicol 8000 en una porción de agua purificada y agitar hasta que estén completamente disueltos.

(2) Al producto del Paso 1, agregar el agua purificada restante y el talco; agitar la suspensión así formada a temperatura ambiente hasta homogeneizar.

(3) Agregar lentamente la suspensión homogénea así formada en el Paso 2 a una dispersión agitada de EUDRAGIT NE30D y continuar mezclando la mezcla así formada hasta que se forma una dispersión homogénea. Pasar la dispersión a través de una criba.

(4) Pulverizar la dispersión sobre los núcleos matriz mantenidos a $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ en un platillo giratorio.

2. Dispersión del Segundo Revestimiento de película

(1) Dispersar la Simeticona y el polietilén glicol 8000 en una porción de agua purificada. Agregar agua adicional y agitar la dispersión a temperatura ambiente hasta disolución total.

(2) Agregar lentamente desloratadina a la dispersión del Paso 1 y mezclar hasta que se forme una dispersión uniforme. Combinar la dispersión uniforme así formada con el talco, y continuar la agitación hasta que se forme una suspensión homogénea.

(3) Agregar la dispersión del Paso 2 a la dispersión de EUDRAGIT NE 30D y mezclar hasta que se forme una dispersión uniforme. Pasar la dispersión a través de una criba.

(4) Pulverizar la cantidad requerida de la dispersión del Paso 3 sobre el núcleo matriz con el primer revestimiento en un platillo giratorio a $25-27^{\circ}\text{C}$.

(5) Secar los núcleos matriz revestidos sobre el platillo giratorio.

3. Solución del Tercer Revestimiento de película

(1) Agregar la hidroxipropil metil celulosa 2910 a agua purificada caliente (75°C) y agitar hasta que se forme una solución. Enfriar la solución así formada hasta la temperatura ambiente.

- (2) Agregar Simeticona y polietilén glicol 8000 a agua purificada en un contenedor separado, y continuar mezclando hasta que se forme una solución.
- (3) Agregar talco a la solución del paso 2 y continuar mezclando hasta obtener una dispersión uniforme.
- (4) Agregar la solución del paso 1 a la dispersión del paso 3 y continuar mezclando.
- (5) Agregar Azul FD&C Aluminum Lake que contiene EDTA como agente quelante a agua purificada en un tercer contenedor y
- (6) Agregar la solución de Azul Lake del paso 5 a la dispersión del paso 4 y mezclar hasta que se forme una mezcla homogénea.
- (7) Agregar lentamente la mezcla del paso 6 a la dispersión de EUDRAGIT NE30D y continuar mezclando hasta homogeneizar.
- (8) Pasar la dispersión del paso 6 a través de una criba de tamiz 60.
- (9) Pulverizar la cantidad requerida de la dispersión del paso 8 sobre los núcleos matriz dos veces revestidos en un platillo rotatorio a 35-45 °C. Secar los núcleos matriz dos veces revestidos en la forma de tabletas en el platillo rotatorio.
- (10) Remover las tabletas así formadas del platillo y secarlas adicionalmente a 40°C durante 16 horas.

EJEMPLO 2

La siguiente composición más preferida de la presente invención fue realizada de acuerdo con el procedimiento anterior del Ejemplo 1.

1. Núcleo Matriz

Ingrediente	mg/núcleo
Sulfato de Pseudoefedrina USP	240
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208 USP 100.000 cps	320
Etilcelulosa NF Tipo 7	80
Dihidrato de Fosfato de Calcio Dibásico USP	108

85
87

Povidona USP	40
Dióxido de Silicona NF	8
Estearato de Magnesio NF	<u>4</u>
Peso Aproximado del Núcleo Matriz	800 mg

3. Revestimientos del Núcleo Matriz

1. Primer Revestimiento de película

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>
Simeticona	0,22
Polietilén Glicol 8000	0,27
Talco NF	2,72
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato (Dispersión en agua al 30%)	2,72
Subtotal para el primer revestimiento	5,93 mg

2. Segundo Revestimiento de película (Liberación Inmediata)

	<u>mg/tableta</u>
Desloratadina	5,0
Simeticona	0,28
Polietilén Glicol 8000	1,83
Talco NF	7,00
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil metacrilato	<u>6,09</u>
Subtotal para el segundo revestimiento	20,20 mg

3. Tercer Revestimiento de película

	<u>mg/tableta</u>
Hidroxipropil Metil celulosa 2910 USP 6 cps	2,09
Talco NF	5,79
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato	4,18
Polietilén Glicol 8000 NF	0,42

Simeticona	0,11
Colorante Azul Spectra Spray Med	<u>3,65</u>
Subtotal para el tercer revestimiento	16,24
Peso Total Aproximado de los Tres Revestimientos	42,37 mg
Peso Aproximado de la Tableta (Núcleo Matriz y los Tres Revestimientos)	842,97 mg

El perfil de disolución *in vitro* de la tableta del Ejemplo 1 fue medido 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 la desloratadina en el revestimiento se disolvió dentro de los primeros 45 minutos y la dosis total de sulfato de pseudoefedrina en el núcleo matriz se liberó lentamente por medio de mecanismos de erosión y disolución durante un período de al menos 16 horas.

EJEMPLO 3

La siguiente composición más preferida de la presente invención se realizó de acuerdo con el procedimiento anterior del Ejemplo 1.

1. Núcleo Matriz

Ingrediente	mg/núcleo
Sulfato de Pseudoefedrina USP	240
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208 USP 100.000 cps	320
Etilcelulosa NF Tipo 7	80
Dihidrato de Fosfato de Calcio Dibásico USP	108
Povidona USP	40
Dióxido de Silicona NF	8
Estearato de Magnesio NF	<u>4</u>
Peso Aproximado del Núcleo Matriz	800 mg

4. Revestimientos del Núcleo Matriz

1. Primer Revestimiento de película

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>
Simeticona	0,22
Polietilén Glicol 8000	0,27
Talco NF	2,72
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato (Dispersión en agua al 30%)	2,72
Subtotal para el primer revestimiento	5,93 mg

2. Segundo Revestimiento de película (Liberación Inmediata)

	<u>mg/mL</u>
Desloratadina	6,0
Simeticona	0,28
Polietilén Glicol 8000	1,83
Talco NF	5,88
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil metacrilato	<u>6,09</u>
Subtotal para el segundo revestimiento	20,08 mg

3. Tercer Revestimiento de película

	<u>mg/tableta</u>
Hidroxipropil Metil celulosa 2910 USP 6 cps	2,09
Talco NF	5,79
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato	4,18
Polietilén Glicol 8000 NF	0,42
Simeticona	0,11
Colorante Azul Spectra Spray Med	<u>3,65</u>
Subtotal para el tercer revestimiento	16,24
Peso Total Aproximado de los Tres Revestimientos	42,37 mg
Peso Aproximado de la Tableta (Núcleo Matriz y los Tres Revestimientos)	842,97 mg

EJEMPLO 4

La siguiente composición más preferida de la presente invención fue realizada de acuerdo con el procedimiento anterior del Ejemplo 1.

1. Núcleo Matriz

Ingrediente	mg/núcleo
Sulfato de Pseudoefedrina USP	240
Hidroxipropil Metil Celulosa 2208 USP 100.000 cps	320
Etilcelulosa NF Tipo 7	80
Dihidrato de Fosfato de Calcio Dibásico USP	108
Povidona USP	40
Dióxido de Silicona NF	8
Estearato de Magnesio NF	<u>4</u>
Peso Aproximado del Núcleo Matriz	800 mg

Revestimientos del Núcleo Matriz**1. Primer Revestimiento de película**

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>
Simeticona	0,22
Polietilén Glicol 8000	0,27
Talco NF	2,72
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato (Dispersión en agua al 30%)	2,72
Subtotal para el primer revestimiento	5,93 mg

5. Revestimientos del Núcleo Matriz**1. Primer Revestimiento de película**

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/tableta</u>
Simeticona	0,22
Polietilén Glicol 8000	0,27

Talco NF	2,72
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato (Dispersión en agua al 30%)	2,72

Subtotal para el primer revestimiento 5,93 mg

Segundo Revestimiento de película (Liberación Inmediata)

	<u>mg/núcleo</u>
Desloratadina	5,0
Simeticona	0,28
Polietilén Glicol 8000	0,61
Talco NF	5,17
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil metacrilato	6,09
Hidroxipropil Metil Celulosa 2910 USP 6 cps	<u>3,05</u>
Subtotal para el segundo revestimiento	20,20 mg

3. Tercer Revestimiento de película

	<u>mg/tableta</u>
Hidroxipropil Metil celulosa 2910 USP 6 cps	2,09
Talco NF	5,79
Copolímero neutral de Etil Acrilato / Metil Metacrilato	4,18
Polietilén Glicol 8000 NF	0,42
Simeticona	0,11
Colorante Azul Spectra Spray Med	<u>3,65</u>
Subtotal para el tercer revestimiento	16,24
Peso Total Aproximado de los Tres Revestimientos	42,37 mg

Peso Aproximado de la Tableta (Núcleo Matriz y los Tres Revestimientos) 842,97 mg

Se esperarían resultados similares si fuera utilizada una cantidad efectiva de descongestivo de otra sal farmacéuticamente aceptable de pseudoefedrina, por

ejemplo, la sal de pseudoefedrina del cloruro de hidrógeno, 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 los de las vías aéreas superiores e inferiores incluyendo los síntomas nasales y no nasales de la rinitis alérgica de estación, incluyendo la congestión nasal en pacientes que necesitan ese tratamiento. El médico clínico puede variar la dosis precisa y el régimen de dosis en virtud de estas enseñanzas dependiendo de los requerimientos del paciente, por ejemplo, la edad y el sexo del paciente y las condiciones de severidad alérgica y/o inflamatoria que está siendo tratada. La determinación de la dosis apropiada y el régimen de dosis para un paciente particular estará dentro de la capacidad del médico que lo atienda.

En tanto se han presentado aquí un número de realizaciones preferidas de esta invención como ejemplos, es evidente que el alcance de la invención estará definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que comprende (a) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable, y (b) un revestimiento de película que cubre uniformemente el núcleo y comprende una cantidad efectiva de desloratadina, donde la cantidad de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de pseudoefedrina entre alrededor de 345 ng/ml y alrededor de 365 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 7,60 horas y alrededor de 8,40 horas y, la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máximo geométrica de desloratadina de entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

2. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida, revestida con una película de la Reivindicación 1, donde la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de 3-hidroxidesloratadina entre alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas, después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

3. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida, revestida con una película de la Reivindicación 1 donde el núcleo es un núcleo matriz donde existe un primer revestimiento de película que cubre de manera uniforme al

núcleo matriz, y un segundo revestimiento de película que cubre uniformemente al primer revestimiento que comprende una cantidad efectiva de desloratadina.

④ La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 3 donde (a) el núcleo comprende:

1. una cantidad de liberación extendida de un descongestivo farmacéuticamente aceptable;
2. una matriz polimérica;
3. una sal de calcio, magnesio o aluminio básico insoluble en agua
4. un aglutinante
5. un lubricante; y opcionalmente,
6. un deslizante;

y donde (b) un primer revestimiento de película que cubre uniformemente el núcleo matriz comprende:

1. un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua
2. un lubricante;
3. un modificador de película; y opcionalmente,
4. un agente anti-espumante;

y donde (c) un segundo revestimiento de película que cubre al primer revestimiento, comprende:

1. una cantidad efectiva de desloratadina suficiente como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de desloratadina entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,00 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición;

2. un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua;

3. un lubricante;
4. un modificador de película soluble en agua; y opcionalmente,
5. un agente anti-espuma.

5. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 4 donde la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de 3-hidroxidesloratadina de alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

6. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 1, donde la composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película contiene menos que alrededor del 2 % de N-formildesloratadina.

7. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 3 o 4 que además comprende un tercer revestimiento de película que reviste uniformemente al segundo revestimiento de película, dicho tercer revestimiento comprende:

1. una tintura farmacéuticamente aceptable;
2. un éster copolimérico neutro o catiónico formador de película que se dilata en agua;
3. un lubricante;
4. al menos un modificador de película soluble en agua; y
5. opcionalmente, un agente anti-espumante.

8. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 7 donde el modificador de película soluble en agua es una hidroxipropil metilcelulosa de baja viscosidad, hidroxietil metil

celulosa o carboximetil celulosa de sodio o un polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000, o sus mezclas.

9. La composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 4 donde la sal de calcio, magnesio o aluminio insoluble en agua en el núcleo matriz es un carbonato, fosfato, silicato o sulfato de calcio, magnesio o aluminio o sus mezclas.

10. La composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 1 donde el núcleo matriz comprende:

Ingrediente	Mg/núcleo
Sulfato de pseudoefedrina	Entre alrededor de 120 y alrededor de 360
Hidroxipropil metilcelulosa 2208 100.000 cps	Entre alrededor de 160 y alrededor de 480
Etilcelulosa	Entre alrededor de 40 y alrededor de 120
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	Entre alrededor de 56 y alrededor de 162
Povidona	Entre alrededor de 20 y alrededor de 60
Dióxido de silicio	Entre alrededor de 6 y alrededor de 12
Estearato de magnesio	Entre alrededor de 2 y alrededor de 6
Rango de peso aproximado (núcleo matriz)	Entre alrededor de 400 y alrededor de 1.200 mg

11. La composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 4 donde el primer revestimiento de película comprende:

- (1) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato;
- (2) un lubricante seleccionado de talco, silicio, polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000;
- (3) un polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000; y
- (4) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice.

12. La composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 4 donde el segundo revestimiento de película comprende:

- (1) una cantidad de desloratadina efectiva para producir una concentración en plasma máxima geométrica de desloratadina entre alrededor de 2,10 ng/ml a alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,00 horas y alrededor de 4,5 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición;
- (2) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato;
- (3) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;
- (4) un polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 y polietilén glicol 8000; y
- (5) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice.

13. La composición para dosis oral de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 2 donde el tercer revestimiento de película comprende:

- (1) un copolímero neutro de etil acrilato y metil acrilato;
- (2) un lubricante seleccionado de talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio;
- (3) una cantidad efectiva de un agente modificador de película soluble en agua que es hidroxipropil metilcelulosa de baja viscosidad, hidroxietil metilcelulosa o carboximetil celulosa de sodio, o un polietilén glicol seleccionado de polietilén glicol 200 a polietilén glicol 8000, o sus mezclas;
- (4) una tintura farmacéuticamente aceptable; y
- (5) opcionalmente, una mezcla farmacéuticamente aceptable de polímeros de metil siloxano líquido homólogo y gel de sílice.

14. Una composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película de la Reivindicación 12 donde la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de 3-hidroxidesloratadina de entre alrededor de 0,75 ng/mg y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

15. Una composición de dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que comprende (a) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable, y (b) un primer revestimiento de película que cubre uniformemente el núcleo y (c) un segundo revestimiento de película que comprende una cantidad efectiva de desloratadina; donde la cantidad de pseudoefedrina o su sal farmacéuticamente aceptable es efectiva como para producir una concentración en plasma máxima geométrica de pseudoefedrina entre alrededor de 345 ng/ml y alrededor de 365 ng/ml en un

tiempo entre alrededor de 7,60 horas y alrededor de 8,40 horas y, la cantidad de desloratadina es efectiva como para producir una concentración en plasma máximo geométrica de desloratadina de entre alrededor de 2,10 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4 horas y alrededor de 4,5 y para producir una concentración en plasma máxima geométrica de 3-hidroxidesloratadina de entre alrededor de 0,75 ng/ml y alrededor de 1,15 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 5,50 horas y alrededor de 6,25 horas después de la administración de una sola dosis de dicha composición.

RESUMEN

Se describe una composición para dosis oral sólida de liberación extendida revestida con una película que contiene un descongestivo nasal, pseudoefedrina o su sal, por ejemplo, sulfato de pseudoefedrina en un núcleo efectivo como para proporcionar una concentración en plasma máxima geométrica de pseudoefedrina entre alrededor de 345 ng/ml y alrededor de 365 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 7,60 horas y alrededor de 8,40 horas y que tiene dos o tres revestimientos de película sobre el núcleo, el segundo contiene una cantidad de antihistamina, no sedativa, desloratadina, efectiva como para proporcionar una concentración en plasma máximo geométrica de desloratadina entre alrededor de 2,15 ng/ml y alrededor de 2,45 ng/ml en un tiempo entre alrededor de 4,0 horas y alrededor de 4,5 horas, y el uso de la composición para tratar pacientes que muestran signos y síntomas asociados con las condiciones alérgicas y/o inflamatorias de la piel y de las vías aéreas.

Folios 101 y 102
tarjetas
G

Folio 103 Extracto para publicación
~~76~~ 02-10-2002



REQUISITOS MINIMOS PARA ADI

Indicacion : 00096727 00000303
Fecha (ACT): 2000-12-20 17:17:03
Tramite : 002 PATENTES 3 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@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA:	Radicación No.	00-96727
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0758
	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-a, 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. 28-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@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia