



CSA836253



PGT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-082162- -00000-0000

Fecha: 2010-07-07 16:22:46 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-82162

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE FENILEFRINA Y
COMPOSICIONES PARA ABSORCION TRANSMUCOSAL.

SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

DIRECCIÓN: 3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de julio de 2010

27 2010



No. 10-082162- -00000-0000

Fecha: 2010-07-07 16:22:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000091

SOLICITUD DE:

①

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: SCHERING-PLOUGH
HEALTHCARE PRODUCTS, INC.Dirección: 3030 Jackson Avenue, Memphis,
Tennessee 38151 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: EstadounidenseLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Diagonal 34 No. 5-28 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA DJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/085523

Fecha

Diciembre 4, 2008Publicación Internacional No. WO 2009/076165

Fecha

June 18, 2009

⑥

Título (54) FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE FENILEFRINA Y
COMPOSICIONES PARA ABSORCION TRANSMUCOSALClasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 31/137

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 7, 2007

(31) Número de Solicitud

61/012.223

⑨

Comprobante de pago No. 10-47.150Fecha Junio 10, 2010

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 08-127.744

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

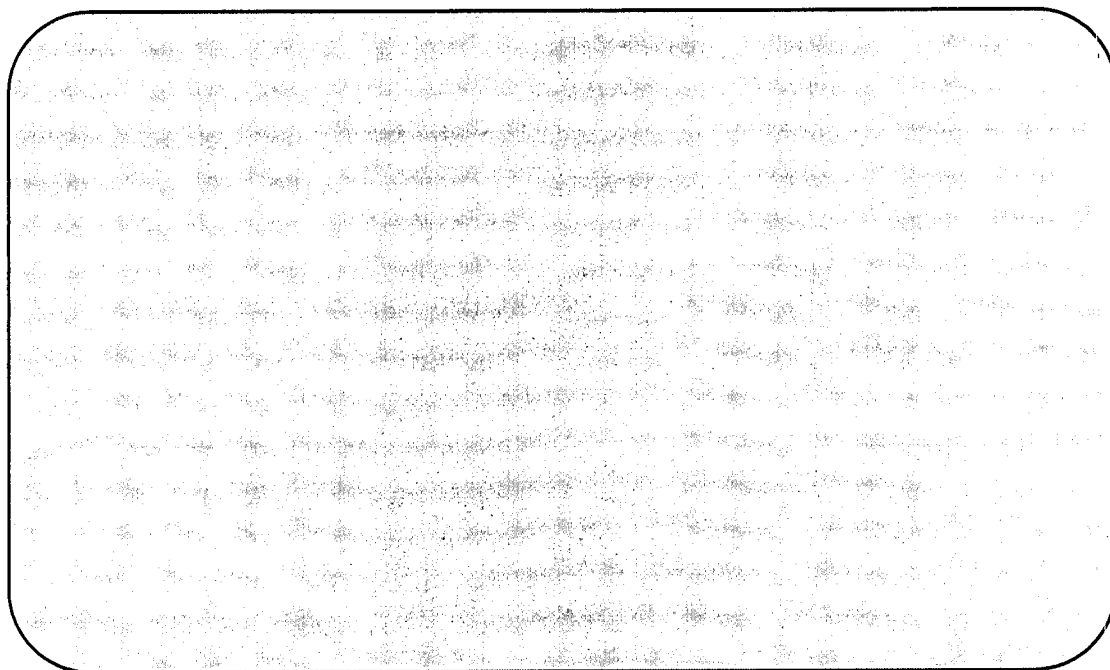
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

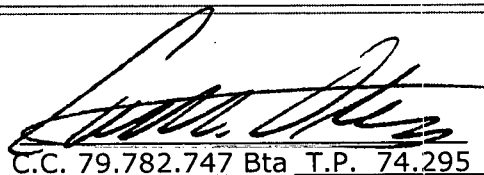
☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2008/085523**MONTEITH, David**

14 Pleasant View Manor Road,
Pittstown, New Jersey 08867,
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Britanica

O'MULLANE, John

8 Grove Place, Mountain Lakes,
New Jersey 07046
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

REO, Joseph P.

4325 Cool Springs Cove,
Lakeland, Tennessee 38002
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

NELSON, Dennis

382 St. Nick Drive, Memphis,
Tennessee 38117
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

WAN, Jiansheng

1 Softwood Way, Warren,
New Jersey 07059
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

CHEN, Xiaoming

50 Westbrook Road, Westfield,
New Jersey 07090
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

KABIR, Mohammed A.

10225 Mays Glade Drive,
Lakeland, Tennessee 38002
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

4
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-082162- -00000-0000

Fecha: 2010-07-07 16:22:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 124

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 47,150
FECHA : JUNIO 10 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4780786	09/06/2010	5,362,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING- PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac, Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180346
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John MacCormac

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado por Schering- Plough HealthCare Products, Inc.,
en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por
Edward H. Mazer - Representante Autorizado

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones
de Edward H. Mazer -Representante autorizado de Schering - Plough HealthCare
Products, Inc.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de Representación fechado el
6 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,

Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción del inglés, con copia archivo para confrontar. Bogotá 5 sept. 2003.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Marlene Neira Castro

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180346
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

Schering-Plough HealthCare Products, Inc.
domiciled in

3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

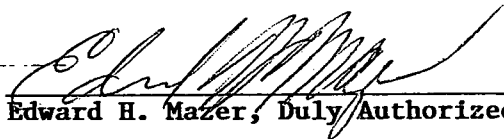
El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte y/o Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Duly Authorized Representative

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, **August 7, 2003**

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That **Edward H. Mazer**

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as **Duly Authorized Representative**
of **Schering-Plough HealthCare**
Products, Inc.

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

3. That **Schering-Plough HealthCare Products, Inc.**

con sede principal ubicada en

having its principal place of business located in

3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

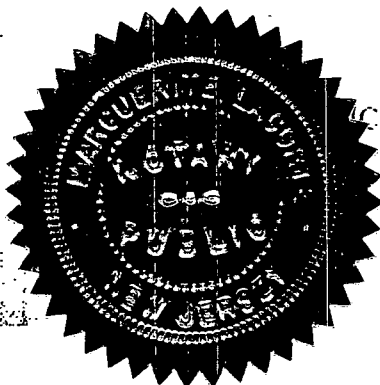
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

**Power of Attorney, dated
November 6, 2002.**



(Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

9

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 June 2009 (18.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/076165 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/085523

(22) International Filing Date:
4 December 2008 (04.12.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/012,223 7 December 2007 (07.12.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.
[US/US]; 3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MONTEITH, David [GB/US]; 14 Pleasant View Manor Road, Pittstown, New Jersey 08867 (US). O'MULLANE, John [US/US]; 8 Grove Place, Mountain Lakes, New Jersey 07046 (US). REO, Joseph P. [US/US]; 4325 Cool Springs Cove, Lakeland, Tennessee 38002 (US). NELSON, Dennis [US/US]; 382 St. Nick Drive, Memphis, Tennessee 38117 (US). WAN, Jiansheng [US/US]; 1 Softwood Way, Warren,

New Jersey 07059 (US). CHEN, Xiaoming [CN/US]; 50 Westbrook Road, Westfield, New Jersey 07090 (US). KABIR, Mohammed A. [US/US]; 10225 Mays Glade Drive, Lakeland, Tennessee 38002 (US).

(74) Agent: GOLDEN, Matthew J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

[Continued on next page]

(54) Title: PHENYLEPHRINE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND COMPOSITIONS FOR TRANSMUCOSAL ABSORPTION

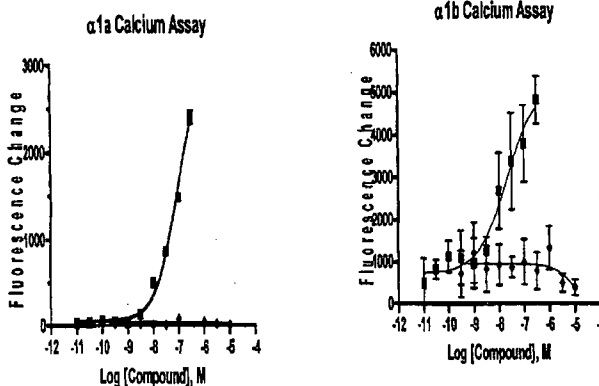


Figure 1

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and methods for administering the pharmaceutical compositions wherein the composition is formulated for systemic absorption of phenylephrine that avoids first pass metabolism. The compositions of the invention are formulated to be applied to oral mucosa of an animal to allow for enhanced systemic delivery of therapeutically active form of phenylephrine.

WO 2009/076165 A1

WO 2009/076165 A1



NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). — *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

Published:
— *with international search report*

Phenylephrine Pharmaceutical Formulations and Compositions for Transmucosal Absorption

BACKGROUND OF THE INVENTION

Identification or discussion of any reference in this section or any part of this specification shall not be construed as an admission that such reference is available as prior art to the present application.

Oral administration is the most preferred route for systemic pharmaceutical administration. However, oral administration of some pharmaceutical agents results in extensive pre-systemic metabolism of the agents as they undergo hepatic first pass metabolism and enzymatic metabolism within the gut wall. This extensive pre-systemic metabolism dramatically reduces the effective amount of pharmaceutical agent ultimately absorbed into the blood stream and available for therapeutic action. Transmucosal routes of drug delivery (i.e., the mucosal linings of the nasal, rectal, ocular, and oral cavity) offer advantages over oral administration of pharmaceutical agents that avoid the first pass effect and pre-systemic elimination within the gut wall, and speed absorption into the blood stream.

Phenylephrine undergoes extensive pre-systemic metabolism, with a majority of the metabolism taking place within the enterocytes of the gastrointestinal tract. (See, e.g., Ibrahim, K.E. et al., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147 (1983)). Phenylephrine is metabolized by Phase I and Phase II enzyme systems, mainly monoamine oxidase and suflotransferase, respectively. Ibrahim and coworkers measured the metabolism of phenylephrine after oral and inhalation administration and found four main metabolites were excreted in urine, unconjugated m-hydroxymandelic acid, sulfate conjugate of m-hydroxyphenylglycol, sulfate conjugate of phenylephrine and glucuronide conjugate of phenylephrine. The ratios of the phenylephrine metabolites differed depending on the route of administration, yet neither route demonstrated prolonged plasma levels of parent (unmetabolized) phenylephrine. Another study reported that oral administration of Comhist® tablets containing 10 or 20 mg of

phenylephrine showed concentrations of parent phenylephrine in plasma were below the limit of quantitation of 2 ng/ml. (Gumbhir, K. An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, p. 216 (1993)).

5 U.S. Patent Application No. 11/756,881, filed June 1, 2007, describe formulations that deliver phenylephrine and pharmaceutically acceptable salts thereof directly to the colon, avoiding pre-systemic metabolism. The application demonstrates that these formulations allow for systemic absorption of increased levels of parent phenylephrine compound resulting in demonstrable blood levels of parent phenylephrine for up to several hours.

10 Although the nasal, rectal and ocular mucosa offer certain advantages, the marginal patient acceptability renders them reserved for local applications rather than systemic drug administration. In particular, the potential irritation and the irreversible damage of the nasal cavity from chronic application make it less appealing as a method of administering several dosages as needed for effective systemic administration of phenylephrine. Alternatively, transdermal and oral mucosal delivery provide a highly acceptable administration route for chronic treatments. The oral mucosa is relatively permeable with a rich blood supply and demonstrates short recovery times after stress or damage. (Yajaman S., et al. *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40; Rathbone, M.J. and Hadgraft, J., *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991; Squier, C.A., *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C). The virtual lack of Langerhans cells makes the oral mucosa tolerant to potential allergens. (Harris, D. and Robinson, J.R., *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10, 1992) Oral transmucosal drug delivery also bypasses liver first pass metabolism and avoids pre-systemic elimination in the gastrointestinal tract.

20 Thus, a composition that would allow for substantial systemic administration of unmetabolized phenylephrine would be useful. Further, a composition that allowed for prolonged administration of unmetabolized phenylephrine would be useful. Further orally administered phenylephrine compositions which avoid the metabolic issues associated with oral systemic administration would be useful.

These and other objectives are provided by the invention described and claimed herein. All references cited herein are hereby incorporated in their entirety into the subject application.

SUMMARY OF THE INVENTION

5
10 This invention provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition is formulated to be applied to oral mucosa to allow for enhanced systemic absorption of therapeutically active form of phenylephrine.

This invention further provides a pharmaceutical composition suitable for sublingual systemic administration of phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for systemic absorption of phenylephrine from the floor of the mouth.

15 This invention also provides a pharmaceutical composition suitable for buccal systemic administration of phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for absorption of phenylephrine from the buccal mucosa.

20 This invention also provides a method of systemically administering phenylephrine which comprises contacting oral mucosa with a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for release of phenylephrine to oral mucosa.

25 This invention further provides a dissolvable composition comprising phenylephrine distributed within an aqueous soluble base material, wherein the composition is provided as a strip for inter-oral administration of phenylephrine to the mucus membranes of the mouth of a human or animal subject.

30 This invention also provides a bioerodible, water-soluble, carrier device comprising a non-bioadhesive backing layer, a bioadhesive layer and a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the bioadhesive layer is formulated to adhere to a mucosal surface of a mammal and provides sustained delivery of the composition.

This invention further provides a composition for buccal or sublingual application comprising a distribution of multilayer microparticles in a base, wherein phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is adsorbed within the layers of the microparticles so as to be progressively released over time to the buccal or sublingual mucosa.

This invention also provides a drug delivery device adapted for application sublingually of the oral cavity for fast release thereon of a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said device comprising a body having the composition distributed therein and having a size and shape suitable for sublingual application

This invention also provides a pharmaceutical formulation adapted for application and adherence to the mucosa of the oral cavity for sustained release thereon of a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the composition is in the form of a liquid or semisolid.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figures 1A and 1B: graphs showing calcium flux studies demonstrating that phenylephrine (■) but not 3-hydroxymandelic acid (◆) increases intracellular calcium in α_{1a} and α_{1b} expressing CHO cells.

Figures 2A and 2B: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine (■) but not 3-hydroxymandelic acid (◆) inhibits binding of ^3H -prazosin to α_{1a} and α_{1b} CHO cell membranes.

Figures 3A, 3B, and 3C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine (■) but not 3-hydroxymandelic acid (▲ (3A, 3B), ◆ (3C)) stimulates [^{35}S]-GTP γ S binding to α_{2a} and α_{2b} and α_{2c} CHO cell membranes.

Figures 4A, 4B, and 4C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine (■) but not 3-hydroxymandelic acid (▲) inhibits [^3H]-UK14304 binding to α_{2a} and α_{2b} and α_{2c} CHO cell membranes.

Figures 5A and 5B: graphs showing calcium flux studies demonstrating that phenylephrine sulfate ($\blacktriangle$) induces minimal intracellular calcium increases in α_{1a} and α_{1b} expressing CHO cells. ($\blacksquare$ = PE ; $\bullet$ = Theoretical 0.1% PE)

Figures 6A and 6B: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine ($\blacksquare$) but not PE sulfate ($\blacktriangle$) inhibits binding of ^3H -prazosin to α_{1a} and α_{1b} CHO cell membranes. ($\bullet$ = Theoretical 0.1% PE)

Figures 7A, 7B, and 7C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine ($\blacksquare$) but not PE sulfate ($\blacktriangle$) stimulates [^{35}S]-GTP γ S binding to α_{2a} and α_{2b} and α_{2c} CHO cell membranes. ($\bullet$ = Theoretical 0.1% PE)

Figures 8A, 8B, and 8C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine ($\blacksquare$) but not PE sulfate ($\blacktriangle$) inhibits [^3H]-UK14304 binding to α_{2a} and α_{2b} and α_{2c} CHO cell membranes. ($\bullet$ = Theoretical 0.1% PE)

Figures 9A and 9B: graphs showing calcium flux studies demonstrating that PE glucuronide ($\blacktriangle$) induces intracellular calcium increases in α_{1a} and α_{1b} expressing CHO cells consistent with level of contaminating phenylephrine. ($\blacksquare$ = PE; $\bullet$ = Theoretical 0.28% PE)

Figures 10A and 10B: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine ($\blacksquare$) but not PE glucuronide ($\blacktriangle$) (batch 2) inhibits binding of ^3H -prazosin to α_{1a} and α_{1b} receptors (CHO cell membranes).

Figures 11A, 11B, 11C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that phenylephrine ($\blacksquare$) but not PE glucuronide ($\blacktriangledown$) (batch 2) stimulates [^{35}S]-GTP γ S binding to α_{2a} and α_{2b} and α_{2c} CHO cell membranes.

Figures 12A, 12B, and 12C: graphs showing receptor binding studies demonstrating that PE glucuronide ($\blacktriangle$) weakly inhibits binding of [^3H]-UK14304 to α_{2a} , α_{2b} , and α_{2c} receptors (CHO cell membranes) consistent with level of

contaminating phenylephrine. (■ = PE; ● = Theoretical 0.28% PE)

DETAILED DESCRIPTION

5 The subject invention provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition is formulated for enhanced systemic absorption of phenylephrine that avoids first pass metabolism. In certain embodiments, the compositions of the invention are formulated to be applied to oral mucosa of an animal, human or
10 otherwise, to allow for enhanced systemic delivery of therapeutically active form of phenylephrine, and thus optimize systemic exposure of a therapeutically active form of phenylephrine, by by-passing pre-systemic metabolism.

 As used herein a pharmaceutically acceptable salt of phenylephrine includes but is not limited to phenylephrine hydrochloride, phenylephrine
15 bitartrate, phenylephrine tannate, etc. In one preferred embodiment, the pharmaceutically acceptable salt of phenylephrine is phenylephrine hydrochloride.

 The term "unmetabolized phenylephrine" means Phenylephrine that has not been biotransformed by Phase I or Phase II enzymes systems, or any other enzyme system, into a new chemical entity since entering the body of a subject except for the release of free base, i.e. Phenylephrine that has not been
20 conjugated by a sulfotransferase or a UDP-glucuronyltransferase enzymes, or chemically altered by any enzyme system in the body of a subject, including enzyme systems of microbial organisms. Unmetabolized phenylephrine exhibits therapeutic activity(ies). "Unmetabolized phenylephrine" does not include
25 phenylephrine that was at one time inactivated by conjugation but was later unconjugated and is not therapeutically active. The term "enhanced systemic absorption of therapeutically active form of phenylephrine" as used herein refers to the increased amount of therapeutically active chemical form of the administered phenylephrine, i.e., unmetabolized phenylephrine, absorbed into the
30 systemic circulation and distributed to the body tissues, often characterized as area under the plasma concentration versus time curve, as compared to non-oral mucosal drug delivery forms.

The term "pre-systemic modification" as used herein in connection with phenylephrine means modification of phenylephrine before phenylephrine is taken up into the bloodstream and thus into the plasma. Pre-systemic modification excludes modification of phenylephrine by the liver or within the bloodstream.

5 As used here, the term "systemic oral mucosal delivery" means administration to mucosal membranes within the oral cavity for systemic uptake. The compositions and methods of the invention described herein are designed to take advantage of administration to the non-keratinized epithelia, such as found in the mucosa of the soft palate, the floor of the mouth and the buccal mucosa which are considerably more permeable to water and other small molecules compared to keratinized epithelia. In particular, oral mucosal delivery is meant to include sublingual delivery, which is systemic delivery of drugs through the mucosal membranes lining the floor of the mouth, as well as buccal delivery, which is drug administration through the mucosal membranes lining the cheeks (buccal
10 mucosa). The permeability of oral mucosae found to be in between that of the epidermis and intestinal mucosa. In general, the permeabilities of the oral mucosae decrease from the sublingual to buccal, and buccal to palatal region. The sublingual mucosa is comparatively more permeable and rapid absorption leads to acceptable bioavailabilities of many drugs, and is convenient, accessible, and generally well accepted (Harris, D. and Robinson, J.R., Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10, 1992). The
15 subject invention contemplates administration of phenylephrine to these regions of the oral mucosa that will allow for similar systemic uptake of parent phenylephrine.

20 A "dosage" or "dose" as used herein means the amount of a pharmaceutical composition comprising therapeutically active agent(s) administered at a time. "Dosage" or "dose" includes administration of one or more units of pharmaceutical composition administered at the same time.

25 "AUC" as used herein means, for any given drug, the "area under the concentration-time curve" from dosing or activation of the drug to a time point, calculated by the trapezoidal rule. AUC is a parameter showing the cumulative plasma concentration of a drug over time, and is an indicator of the total amount and availability of a drug in the plasma. "AUC_{0-t}" is defined as AUC for any value
30 of time (t) up to 24 hours. In a preferred embodiment, t is 24 hours (referred to

herein as AUC_{0-24}). " $AUC_{0-\infty}$ " is defined as calculated AUC extrapolated to infinity.

$AUC_{0-\infty}$ is calculated as equal to $AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z$, wherein C_t is the concentration at 24 hours and λ_z is the terminal or elimination rate constant. Terminal or elimination rate constant λ_z is determined from the slope of the drug concentration-time curve using linear regression on terminal data points of the curve. "Relative AUC_{0-t} " is defined as the percentage of the AUC_{0-t} value of unconjugated phenylephrine relative to the AUC_{0-t} value for the total phenylephrine in the plasma of the subject from a dosing regimen.

Pharmaceutical Compositions

The compositions of the invention can take on any of several forms suitable for oral administration of pharmaceutical compositions including liquid, solid or semi-solid.

Liquid forms can be those suitable for spraying from a pump spray or pressurized spray device such as an aerosol spray. Liquids can also be delivered to the oral mucosa from a solid carrier such as a capsule that can be opened and its contents emptied into the mouth. For example, U.S. Pat. Nos. 6,676,931 6,969,508, 6,767,925 disclose liquid formulations that deliver an active agent to the mouth for absorption through the oral mucosa, for example by spraying.

Solid forms encompass all forms that are devised to be inserted into the mouth and either masticated or allowed to dissolve to release a pharmaceutical agent and include, but are not limited to, tablets, capsules, gums, films, lozenges, discs, spheres, and microspheres. For example, U.S. Patent Nos. RE 33,093 and 6,072,100, and 6,375,963 describe bioadhesive hot-melt extruded films for intra-oral drug delivery and the processing thereof. U.S. Patent No. 6,596,298 describes orally dissolving films with no mucoadhesive properties. U.S. Patent No. 6,284,264 describes mucoadhesive orally dissolving films. U.S. Patent No. 4,755,389 discloses hard gelatin capsule filled with a chewable composition containing an ingredient for buccal absorption. U.S. Patent No. 5,437,872 describes pharmaceutical tablet and lozenge forms providing controlled and sustained release of pharmaceutical agents. Such forms can also include forms referred to as fast dissolve, fast melt, and flash melt solid forms. For example

U.S. Patent No. 6,723,348 describes fast dissolving tablets that disintegrate in the buccal cavity upon contact with saliva by formation of an easy-to-swallow suspension. U.S. Patent Nos. 5,464,632, 6,106,861, and 6,656,492 and PCT Published applications WO 00/27357 and WO00/51568 describe fast dissolving tablet formulations where the active ingredient is in the form of orally disintegratable tablet containing coated microcrystals or coated microgranules.

Semi-solid forms include, but are not limited to, chewing gums, viscous liquids, ointments, gels and hydrogel systems. For example, U.S. Patent Nos. 7,078,052, 6,773,716 and 6,558,692 disclose pharmaceutical chewing gum formulations for delivering active agents to the oral mucosa.

In certain embodiments the compositions of the invention may also comprise multilayered forms containing a combination of fast dissolve and slow dissolve layers. As used herein the term multilayered is not limited to discrete layers of materials but can also include mixtures of particles having slow dissolve and fast dissolve properties.

In certain embodiments of the invention, the composition is formulated to allow for immediate systemic absorption of phenylephrine. In additional embodiments of the invention, the composition is formulated to allow for sustained systemic absorption of phenylephrine. In additional embodiments of the invention the composition is formulated to allow for both an immediate systemic absorption and a sustained systemic absorption of phenylephrine.

In certain embodiments the composition is suitable for sublingual administration such that the composition allows for systemic absorption of phenylephrine from the floor of the mouth.

In certain embodiments the composition is suitable for buccal administration such that the composition allows for absorption of phenylephrine from the buccal mucosa. Buccal mucosa has excellent accessibility with the direct access to the systemic circulation through the internal jugular vein which would bypass phenylephrine from the presystemic metabolism. Certain embodiments of the invention suitable for buccal administration can include matrix tablets and films. In certain embodiments the compositions of the invention suitable for buccal administration will have at least one of the followings properties: (i) adhere

20

to the buccal mucosa for few minutes to several hours; (ii) release phenylephrine by either or both of immediate burst or controlled release; (iii) release phenylephrine in an unidirectional manner directly to the mucosa or all directions; (iv) facilitate drug absorption through buccal mucosa; (vi) adapted to not interfere with normal function such as talking or drinking.

In certain embodiments the composition of the invention can comprise a dissolvable composition comprising phenylephrine distributed within an aqueous soluble base material, wherein the composition is provided as a strip for inter-oral administration of phenylephrine to the mucus membranes of the mouth of a human or animal subject. In certain embodiments, the dissolvable composition can comprise a base material comprising a carrier which is conformed as a strip to serve as a delivery system for a measured dose of phenylephrine. In certain embodiments, the strip can be a film impregnated with, coated with or otherwise carry phenylephrine to enable the distribution of the phenylephrine to the oral cavity. The films generally comprise one or more water-soluble or water-swelling thermoplastic polymers such as hydroxypropylcellulose, polyethylene oxide, homopolymers and copolymers of carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxymethyl cellulose) with or without a plasticizer. The strip/film can have a thickness suitable for oral administration to a subject, typically of from about 20 microns to about 250 microns.

In certain embodiments, the composition may comprise part or all of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof encapsulated within encapsulation structures. The encapsulation structures may be selected to provide adhesion to the mucous membranes of the oral cavity and/or be adapted to release the phenylephrine slowly over time. In certain embodiments, the encapsulation structures may comprise multilamellar microparticles.

In certain embodiments, the composition of the invention can comprise a bioerodible, water-soluble, carrier device comprising a non-bioadhesive backing layer, a bioadhesive layer and a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the bioadhesive layer may be formulated to adhere to an oral mucosal surface to enable sustained delivery of the composition. In certain embodiments the carrier

21

device may further comprise a fluid carrier suitable for administration to a mucosal surface of a mammal. The fluid carrier may comprise one or more of such materials as acetic acid, acetone, anisole, 1-butanol, 2-butanol, butyl acetate, tert-butylmethyl ether, cumene, dimethyl sulfoxide, ethanol, ethyl acetate, ethyl ether, methanol, ethyl formate, formic acid, heptane, isobutyl acetate, isopropyl acetate, methyl acetate, 3-methyl-1-butanol, methylethyl ketone, methylisobutyl ketone, 2-methyl-1-propanol, pentane, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propyl acetate, or tetrahydrofuran. In certain embodiments, the carrier device may further comprises a polymeric or nonpolymeric hydrophilic agent, such as polyethylene glycol.

In certain embodiments, the compositions of the invention can comprise a non-bioadhesive backing layer such as a pharmaceutically acceptable, film-forming, water-soluble polymer. Examples of pharmaceutically acceptable, film-forming, water-soluble polymer include, but are not limited to, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, ethylene oxide-propylene oxide co-polymers, and combinations thereof.

In certain embodiments, the composition of the invention may comprise a distribution of multilayer microparticles in a base, wherein phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is adsorbed within the layers of the microparticles so as to be progressively released over time to the buccal or sublingual mucosa. Compositions containing such microparticles can be administered by various means, such as film, gel, capsule, tablet, aerosolized or otherwise pressurized spray, non-pressurized pump spray, mousse or drench, etc.

In certain embodiments, the distribution of multilayer microparticles is in the form of a soluble solid or gel base, the base material being formulated to dissolve within the mouth and liberate the microparticles to allow for contact of the microparticles with the mucous membranes of the oral cavity. In certain embodiments, multilayer microparticles are in the range 0.1-10 microns. In certain embodiments, the microparticles may comprise polar structures with a positive surface charge to allow for adhesion to mucosal surfaces. U.S. Patent No. 6,861,066 describes the use of high shear rates, such as with a microfluidizer, to

22

produce uniform submicron particle and droplet sizes of chemical or particulate substances.

In certain embodiments, the compositions of the invention may provide for a sustained release of phenylephrine to provide a measurable blood levels of parent (unmetabolized) phenylephrine in a subject for a sustained period of time, wherein the period of time is at least about 5, 10, 15, 30, or 45 minutes, or at least about 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, or 24 hours.

In certain embodiments, the compositions of the invention may contain additional therapeutic agents in addition to phenylephrine. The additional therapeutic agent may be a decongestant including anti-histamine, an anti-pyretic, a non-steroidal anti-inflammatory, or any other therapeutic agent or combination of two or more of such agents to assist alleviation of the symptoms of a cold, a seasonal or non-seasonal allergy, hay fever, or sinus problems. In a preferred embodiment, the pharmaceutical compositions include an antihistamine. Antihistamines can be of H1 or H2 antagonists or other types of histamine release inhibitors. The H1 antagonists can be sedating or non-sedating, such as diphenhydramine, chlorpheniramine, triprolidine, promethazine, clemastine, doxylamine, astemizole, terfenadine, and loratadine, among others. Examples of H2 antagonists include, but are not limited to, cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine. Examples of histamine-release inhibitors include cromolyn. Long-acting antihistamines selected from one or more of the group consisting of loratadine, desloratadine, azatidine, fexofenadine, terfenadine, cetirizine, astemizole, and levocabastine, or their pharmaceutically acceptable salts are suitable for the pharmaceutical compositions of the invention.

Preferred antihistamines include loratadine and desloratadine. Loratadine is disclosed in U.S. Patent No. 4,282,233 as a non-sedating antihistamine useful, for example, in alleviation of seasonal allergic rhinitis symptoms such as sneezing and itching. The active metabolite of loratadine is desloratadine, which has a half-life ($t_{1/2}$) of approximately 15 to 19 hours. U.S. Patent No. 5,595,997 discloses methods and compositions for treating seasonal allergic rhinitis symptoms using desloratadine. Loratadine and desloratadine are available in the form of

23

conventional tablets that release the active agent in a conventional manner. An exemplary formulation releases loratadine by the processes of disintegration and dissolution such that loratadine begins to elicit its antihistaminic effect within 1 to 3 hours and the effect lasts in excess of 24 hours. Due to the long half life of loratadine compared to phenylephrine, the loratadine in the formulation according to the present invention is preferably available for immediate release. For example, loratadine or desloratadine may be present in solution in the carrier liquid of a liquid core or incorporated into the top coating of the product.

Other antihistamines are also useful for the practice of the instant invention.

Azastadine is disclosed in Belgian Patent No. 647,043 and in corresponding U.S. Patent No. 3,326,924 and 3,419,565. The elimination half-life is reported to be 9-12 hours. Terfenadine and fexofenadine are disclosed in U.S. Patent No. 3,878,217 and have a duration of action of 12 to 24 hours, and greater than 24 hours, respectively. Cetirizine is disclosed in U.S. Patent No. 4,525,358 and is reported to have a duration of action of 12 to 24 hours. Astemizole is disclosed in U.S. Patent No. 4,219,559 and is reported to have a duration of action greater than 24 hours. Levocabastine is disclosed in U.S. Patent No. 4,369,184 and is reported to have a duration of action of 16 to 24 hours. The dosage of antihistamine such as loratadine or desloratadine may be present in different concentrations such as 1 – 20 mg; preferably 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg.

Suitable anti-inflammatory and/or antipyretic agents useful for the present compositions may be: a non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs), aminoarylcarboxylic acid derivatives such as enfenamic acid, etofenamate, flufenamic acid, isonixin, meclofenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid, talniflumate, terofenamate and tolfenamic acid; arylacetic acid derivatives such as acetaminophen, alclufenac, amfenac, bufexamac, cinmetacin, clopirac, diclofenac sodium, etodolac, felbinac, fenclofenac, fenclorac, fenclozic acid, fentiazac, glucametacin, ibufenac, indomethacin, isofezolac, isoxepac, lonazolac, metiazinic acid, oxametacine, proglumetacin, sulindac, tiaramide, tolmetin and zomepirac; arylbutyric acid derivatives such as bumadizon, butibufen, fenbufen and xenbucin; arylcarboxylic acids such as clidanac, ketorolac and tinoridine; arylpropionic acid derivatives such as alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid; carprofen, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuprofen, indoprofen,

24

ketoprofen, loxoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piketoprofen, pirprofen, pranoprofen, protizinic acid, suprofen and tiaprofenic acid; pyrazoles such as difenamizole and epirizole; pyrazolones such as apazone, benzpiperylon, feprazone, mofebutazone, morazone, oxyphenbutazone, phenybutazone, pipebuzone, propyphenazone, ramifenazone, suxibuzone and thiazolinobutazone; salicylic acid derivatives such as acetaminosalol, aspirin, benorylate, bromosaligenin, calcium acetylsalicylate, diflunisal, etersalate, fendosal, gentisic acid, glycol salicylate, imidazole salicylate, lysine acetylsalicylate, mesalamine, morpholine salicylate, 1-naphthyl salicylate, olsalazine, parsalimide, phenyl acetylsalicylate, phenyl salicylate, salacetamide, salicylamine o-acetic acid, salicylsulfuric acid, salsalate and sulfasalazine; thiazinecarboxamides such as droxicam, isoxicam, piroxicam and tenoxicam; others such as γ -acetamidocaproic acid, s-adenosylmethionine, 3-amino-4-hydroxybutyric acid, amixetrine, bendazac, benzydamine, bucolome, difenpiramide, ditazol, emorfazone, guaiazulene, nabumetone, nimesulide, orgotein, oxaceprol, paranyline, perisoxal, pifoxime, proquazone, proxazole and tenidap; and pharmaceutically acceptable salts thereof; and other analgesics, such as acetaminophen. The dosage of analgesic and/or antipyretic such as aspirin, acetaminophen, etc. will be known to those skilled in the art and can be in the range of 80 mg to 250 mg. The dosage of NSAID will be known to those skilled in the art and can be in the range of 80 mg to 500 mg.

Certain embodiments of the compositions of the invention are designed to release phenylephrine unidirectionally targeting the oral mucosa. Additional embodiments of the compositions of the invention are designed to release phenylephrine multidirectionally directly to the mucosa and into the saliva. Certain embodiments of the compositions of the invention may also contain a pharmaceutically acceptable bioadhesive or mucoadhesive additive to promote retention of the composition in the oral cavity for a period of time to allow for sustained release of phenylephrine. Examples of pharmaceutically acceptable bioadhesives and mucoadhesives are known in the art and include, but are not limited to, cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose, and others as described in U.S. Patent No. 4,940,587. In certain embodiments, the bioadhesive layer can be water-soluble or non-water soluble. Certain water soluble

25

bioadhesive layers include film forming water-soluble polymers and bioadhesive polymers. Examples of film forming water soluble polymers include, but are not limited to, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, and combinations thereof. In certain
5 embodiments, the film forming water soluble polymer of the bioadhesive layer is crosslinked or plasticized. Examples of bioadhesive polymers include, but are not limited to, polyacrylic acid, sodium carboxymethyl cellulose or polyvinylpyrrolidone and combinations thereof. In certain embodiments, polyacrylic acid can be fully or partially crosslinked. Examples of mucoadhesives
10 include gels, pastes, macromolecules, polymers, and oligomers, and mixtures thereof that can adhere to a subject's mucous membrane for a period of time sufficient to deliver the active agent such as described in U.S. Patent No. 6,509,028.

In certain embodiments the compositions of the invention comprise at least
15 one or a combination of biodegradable polymers to form a matrix with the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof such that the matrix would provide an instant phenylephrine release upon contact with oral mucous without taking any water. In certain embodiments, the matrix can be in the form of a film or lattice comprising the biodegradable polymers. Such polymers are
20 known in the art and can be selected from non-limiting examples including gelatin, dextran, dextrin, alginates (i.e., sodium alginate), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose or its salt, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, sucrose or other compressible sugars, dextrose, dextrate, maltodextrine, starch, modified starch, microcrystalline cellulose,
25 silidified microcrystalline cellulose, polyethylene glycols, lactose or with other pharmaceutically acceptable carrier materials. In certain embodiments, the compositions of the invention may also contain a pharmaceutical wax could be added for better performance.

The compositions of the invention may optionally comprise a penetration
30 enhancer. Examples of penetration enhancers are: salicylates such as sodium salicylate, 3-methoxysalicylate, 5-methoxysalicylate and homovanilate; bile acids such as taurocholic, taurodeoxycholic, deoxycholic, cholic, glycholic, lithocholate, chenodeoxycholic, ursodeoxycholic,ursocholic, dehydrocholic, fusidic, etc.; non-

26

ionic surfactants such as polyoxyethylene ethers (e.g. Brij 36T[®], Brij 52[®], Brij 56[®], Brij 76[®], Brij 96[®], Texaphor[®] A6, Texaphor[®] A14, Texaphor[®] A60 etc.), p-t-octyl phenol polyoxyethylenes (Triton[®] X-45, Triton[®] X-100, Triton[®] X-114, Triton[®] X-305 etc.) nonylphenoxypoloxxyethylenes (e.g. Igepal[®] CO series), polyoxyethylene sorbitan esters (e.g. Tween[®]-20, Tween[®]-80 etc.); anionic surfactants such as dioctyl sodium sulfosuccinate; lyso-phospholipids such as lysolecithin and lysophosphatidylethanolamine; acylcarnitines, acylcholines and acyl amino acids such as lauroylcarnitine, myristoylcarnitine, palmitoylcarnitine, lauroylcholine, myristoylcholine, palmitoylcholine, hexadecyllysine, N-acylphenylalanine, N-acylglycine etc.; water soluble phospholipids; medium-chain glycerides which are mixtures of mono-, di- and triglycerides comprising medium-chain-length fatty acids (caprylic, capric and lauric acids); ethylene-diaminetetraacetic acid (EDTA); cationic surfactants such as cetylpyridinium chloride; fatty acid derivatives of polyethylene glycol such as Labrasol[®], Labrafac[®], etc.; and alkylsaccharides such as lauryl maltoside, lauroyl sucrose, myristoyl sucrose, and palmitoyl sucrose.

Certain embodiments of the compositions of the invention may comprise one or more solubilizing agents with phenylephrine or other active agents to promote rapid dissolution in aqueous media. Suitable solubilizing agents include wetting agents such as polysorbates and poloxamers, non-ionic and ionic surfactants, food acids and bases (e.g. sodium bicarbonate), and alcohols, and buffer salts for pH control. Suitable acids include, but are not limited to, acetic acid, ascorbic acid, citric acid, and hydrochloric acid.

Certain embodiments of the compositions of the invention may comprise buffering materials to assist in absorption of pharmaceutically active ingredients. Certain embodiments of buffered formulations may include sodium carbonate, sodium phosphate, calcium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, aluminum hydroxide, or combinations thereof and other similar substances known to those skilled in the art. Certain embodiments of the invention will optionally contain taste masking agents, such as flavors and/or sweeteners. The compositions may further comprise one or more lubricating and/or moisturising oils, including but not limited to hyaluronic acid or sodium hyaluronate, glycerol, calendula officinalis flower extract or glycerin extract, guar

hydroxypropyltrimonium chloride, xanthan gum, cellulose gum, sodium chloride, olive oil, sunflower oil, almond oil, sesame oil, aloe vera, aloe barbadensis, and combinations thereof.

General process for manufacturing the formulations

Another aspect of the invention are the processes of manufacturing the formulations described above. The solid formulations are prepared using methods generally known in the art to prepare orally delivered, single layer and multiple-layered dosage forms. See, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1975), and Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980). Stability and degradation analyses can be performed according to the International Conference on Harmonization (ICH) standards as described in "Impurities in New Drug Products" guidelines to simulate two or more years of shelf life. For example, stability testing can be performed at 40 degrees Celsius / 75% relative humidity for a 3-month period. Standard pharmaceutical storage conditions are known in the art. Compositions according to the invention can be assayed to meet all ICH guidelines for active pharmaceutical assay with degradant levels which are below reporting limits, preferably below identification limits, and most preferably below qualification limits. The compositions of the invention can be packaged maintain stability of the product. Preferred packaging methods include strip lamination in a foil-like material or packaging in blisters using a foil or teflon-like material.

Methods of treatment and administration

The methods of the invention are directed to administration of the pharmaceutical compositions for temporary relief of congestion and/or stuffiness caused by colds, seasonal and other allergies, hay fever, sinus problems or allergic and non-allergic rhinitis, which may cause an increase in nasal discharge.

In certain embodiments the composition of the invention provides a therapeutically effective phenylephrine dose for at period of time after a single dose is administered to a subject. The subject can be any animal, human or otherwise, in need of treatment with phenylephrine. The period of time



contemplated can be anywhere from 5 minutes to over 24 hours. It is contemplated that, by bypassing the first pass metabolism of the subject, a sustained therapeutic dosage can be obtained for a period of time from a single administration of the compositions of the invention that would be therapeutically equivalent to orally administered immediate release compositions that are typically administered in multiple dosages and absorbed through the gastrointestinal tract. Thus, when viewed in terms of pharmacokinetic parameters, a single administration of certain embodiments of the compositions of the invention will provide phenylephrine to the subject such that the subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} of phenylephrine equivalent to from about 80% to about 125% of the AUC and/or C_{max} obtained by multiple doses of a standard immediate release oral dosage formulation of phenylephrine. Such standard immediate release oral dosage formulation of phenylephrine typically contain about 10mg of phenylephrine and are administered in multiple doses, such as 2, 3, 4, 5, 6, or more doses, over a 24 hour period to provide for sustained therapeutic dosages.

Thus, certain embodiments of this invention provide a therapeutically effective phenylephrine dose for a period of time after a single dose is administered to a subject, wherein the period of time is at least about 5, 10, 15, 30, or 45 minutes, or at least about 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, or 24 hours. In addition, certain embodiments of the invention are formulated as a single dosage form to deliver phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof, such that the single dosage results in peak concentration of unmetabolized phenylephrine in plasma of the subject at a time point of from about 0.1 and about 1.5 hours after the composition contacts the oral mucosa. In certain embodiments of the invention, the amount of unmetabolized phenylephrine in the subject is maintained at a level greater than 20 picogram/ml. In certain embodiments of the invention, the amount of unmetabolized phenylephrine in the subject is maintained for a period of about one half to 12 hours after placing the composition in contact with the oral mucosa. The presence of unmetabolized phenylephrine is detectable by methods used by one skilled in the art for detecting pharmaceutical compounds in the plasma (P. Ptacek, et al. *J. Chromatography B*. 858 (2007), 263 – 268).

As used herein, the term “contacting of the oral mucosa” can comprise

24

placing the composition of the invention under the tongue or on the floor of the mouth or in contact with the buccal mucosa. In certain embodiments of the invention, the compositions will contact the oral mucosa by means of placing a solid, semi-solid, or liquid form of the composition in the mouth. These methods of contacting may also include spraying the composition into the mouth in a manner that the composition is applied to the oral mucosa.

Thus, the invention further provides a method of systemically administering phenylephrine to a subject which comprises contacting oral mucosa with a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for absorption of phenylephrine by oral mucosa. In certain embodiments, the invention includes methods of treating symptoms of cold, influenza, or allergies in a subject in need thereof, comprising administering the pharmaceutical compositions described herein. In certain embodiments, the methods comprise administering the pharmaceutical composition every 8, 12, 16, or 24 hours.

In certain embodiments, the method of the invention comprises administering phenylephrine to the floor of the mouth underneath the tongue of the subject. In certain embodiments, the method of the invention comprises administering phenylephrine to the buccal mucosa of the subject.

Phenylephrine Metabolite Activity Assays

The affinity and activity of phenylephrine metabolites were evaluated in human recombinant α_1 and α_2 adrenoreceptor binding and activity assays. PE undergoes extensive pre-systemic metabolism. After oral administration of approximately 24 mg of PE to healthy volunteers, four main metabolites were excreted in the urine (10). These metabolites are: 1) unconjugated m-hydroxymandelic acid (30% of dose); 2) sulfate conjugate of m-hydroxyphenylglycol; 3) sulfate conjugate of PE (47%); and 4) glucuronide conjugate of PE (12%). The purpose of the present studies was to determine the affinity and functional activity of m-hydroxymandelic acid, PE sulfate conjugate and PE glucuronide conjugate at the human recombinant α_1 -adrenoreceptors (α_{1a} and α_{1b} subtypes) and α_2 -adrenoreceptors (α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} subtypes). Affinity of the metabolites was determined by receptor binding assays. Functional activity of

3D

the metabolites was assessed using an [35 S]-GTP γ S binding exchange assay for the α_2 receptor subtypes and a cell-based calcium flux response for the α_1 receptor subtypes.

The major metabolites of PE were evaluated to determine their ability to bind to or activate the α_1 adrenoreceptor subtypes α_{1a} and α_{1b} and the α_2 adrenoreceptor subtypes α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} . The metabolites evaluated were: 3-hydroxymandelic acid, PE sulfate and PE glucuronide. In each binding and functional assay the metabolites were compared to PE.

Materials And Methods

(R)-(-)-phenylephrine (PE), was obtained from Sigma (Cat. no.P6126-25G, CAS [61-76-7]). 3-hydroxymandelic acid, also known as m- hydroxymandelic acid, was obtained from Fluka (Cat no.55520-1G, CAS [17119-15-2]), and characterized as described (11). (R)-PE sulfate was prepared as described from PE (11). By NMR (R)-PE-sulfate batch 4 was estimated to contain less than 0.1% PE (11). (R)-PE glucuronide was prepared as described (11). Two batches were prepared : batch 2 ("b2") or batch 4 ("b4"). The amount of PE in the PE-glucuronide was estimated to be undetectable (b2) or ~ 0.28 % (b4) by LC/MS (11).

[35 S]-GTP γ S binding

Membranes (20 μ g/well) from Chinese hamster ovary (CHO) cells expressing each of the α_2 adrenoreceptors were incubated for 30 minutes at room temperature with serial dilutions of phenylephrine (PE), PE metabolites or the standard, UK14304, or 1 μ M cold GTP γ S (non-specific binding) and 0.1 nM [35 S]-GTP γ S in quadruplicate in NEN Basic FlashPlates[®]. Assay buffer was 75 mM Tris-HCl pH 7.4, 12.5 mM MgCl₂, 2 mM EDTA and 1 μ M GDP. Plates were counted on a Packard TopCount. The percent increase over basal binding of [35 S]-GTP γ S, a measure of efficacy, was calculated as follows : $100 \times \frac{[\text{mean total sample cpm} - \text{basal cpm}]}{\text{basal cpm}}$. Basal cpm was defined as the mean cpm in the absence of agonist compound minus the mean non-specific binding cpm. Half-maximal effective concentrations (EC₅₀, concentration of compound

31

required to give 50% of its own maximal stimulation) were calculated using nonlinear regression with GraphPad Prism.

Competition binding assays

Competition binding assays for the α_2 adrenoreceptors were performed using 20 μ g membrane protein per well in binding buffer (75 mM Tris-HCl pH 7.4, 12.5 mM $MgCl_2$, 2 mM EDTA, 0.2% bovine serum albumin). [3H]-UK14304 was used as the radioligand. Competition binding for the α_1 adrenoreceptors was performed similarly with [3H]-Prazosin as the radioligand. The K_d of [3H]-UK14304 for α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} is : 0.9, 26.5 and 2.4 nM, respectively. The K_d of [3H]-Prazosin for α_{1a} and α_{1b} is 0.2 and 0.3 nM, respectively. Competition binding was done using various concentrations of PE or PE metabolites as the cold competitor. Binding was terminated by rapid filtration through GF/C unfilter plates, presoaked with 0.3% polyethylenimine, with five washes with 0.5 ml cold 50 mM Tris-HCl pH 7.4, using a Packard Filtermate Harvester. After drying, bound radioactivity was determined by liquid scintillation counting (Packard TopCount) with Microscint 20, 50 μ l/well. Binding data were analyzed using GraphPad Prism.

Cellular Calcium flux

Intracellular calcium levels were measured using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR). Cells expressing α_1 adrenoreceptors were cultured overnight at 15,000 cells/well in 96 well black-wall clear bottom plates (Packard). Adherent cells were loaded for 1 hour at 37 $^{\circ}$ C using the FLIPR Calcium Plus Assay Kit (Molecular Probes, Eugene, OR), which included 2.5 mM probenecid (Sigma). Compounds (at 10 mM in 100 % DMSO) were diluted in diluting buffer (HBSS, 20 mM HEPES, 2.5 mM probenecid, 0.5% BSA, pH 7.4). A titration of norepinephrine was included in every experiment and norepinephrine (at 1 μ M) was also used as a plate standard on each assay plate. Cells were maintained at 37 $^{\circ}$ C throughout all calcium measurements. Fluorescence data was collected at 1 second interval for 60 seconds, followed by collection at 2 second intervals for 30 seconds. Background fluorescence was quantitated in wells containing cells with no additions and was subtracted from all experimental samples. All conditions

32

were done in quadruplicate. Non-linear regression analysis using GraphPad Prism was used to calculate EC₅₀ values.

Data Analysis

PE was tested as a reference compound in all assays. Each metabolite was evaluated in each assay in at least 2 independent experiments and a representative assay of each metabolite/assay combination is shown. EC₅₀ and K_i values are expressed as mean ± SD of 2-4 independent assays.

A low level of PE was estimated to be present in the PE sulfate (less than 0.1%) or in PE glucuronide batch 4 (approximately 0.28%). Theoretical dose response curves were generated using nonlinear regression (Graphpad Prism) to estimate the activity expected if PE were present in the PE sulfate at 0.1% or in PE glucuronide batch 4 at 0.28%.

Results

The potency and affinity of PE and all PE metabolites tested are summarized in Table 1.

TABLE 1

Receptor	Assay	PE		PE sulfate		PE glucuronide		3-hydroxymandelic acid	
		K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀
a1a	Calcium		101		NA		M		NA
a1b	Calcium		14		NA		M		NA
a1a	Binding	1873		NA		NA		NA	
a1b	Binding	6737		NA		NA		NA	
a2a	GTPγS		225		NA		NA		NA
a2b	GTPγS		2334		NA		NA		NA
a2c	GTPγS		884		NA		NA		NA
a2a	Binding	130		NA		M		NA	
a2b	Binding	558		NA		M		NA	
a2c	Binding	67		NA		M		NA	

Numerical values represent mean K_i or EC₅₀ nM

NA = Not Active

M = Not Active or Minimal activity in b4 consistent with PE contamination

PE induced an increase in intracellular calcium in α_{1a} - ($EC_{50} = 101 \pm 52$ nM) and α_{1b} -expressing CHO cells ($EC_{50} = 13.6 \pm 20.6$ nM). In contrast, 3-hydroxymandelic acid was not active in the α_{1a} and α_{1b} calcium assays (Figure 1). PE demonstrated binding to the α_{1a} ($K_i = 1873 \pm 1043$ nM) and α_{1b} receptors ($K_i = 6737 \pm 5650$ nM). No appreciable binding to these receptors was detectable with 3-hydroxymandelic acid at concentrations up to 100 μ M (Figure 2).

In an [35 S]-GTP γ S binding exchange assay, PE demonstrated functional activity for the α_2 receptor subtypes. The potency of PE for the α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} subtypes is 225 ± 46 nM, 2334 ± 522 nM, and 884 ± 312 nM, respectively. In contrast, 3-hydroxymandelic acid had no activity in the α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} [35 S]-GTP γ S assays (Figure 3). Also, 3-hydroxymandelic acid demonstrated no significant binding to the α_2 receptor subtypes (Figure 4). In contrast, PE bound to the α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} receptors with moderate affinity : $K_i = 130 \pm 15$ nM, 558 ± 188 nM, and 67 ± 16 nM, respectively.

In contrast to PE, PE sulfate had no or minimal activity in the α_{1a} or α_{1b} calcium assays, respectively (Figure 5). Theoretical curves were also generated to indicate the activity expected if PE were present in PE sulfate at 0.1%, the limit of detection of PE by NMR. In both assays the activity of PE sulfate was much less than expected for PE if PE were present at the limit of assay detection (Figure 5). No appreciable binding of PE sulfate was detected at the α_{1a} and α_{1b} receptors (Figure 6).

PE sulfate was also assessed for activity at the α_{2a} , α_{2b} and α_{2c} subtypes using the [35 S]-GTP γ S assays (Figure 7). No activity of PE sulfate was detected and this was less than that expected for PE if PE were present at the limit of assay detection. In addition, no appreciable binding of PE sulfate was observed at the α_2 receptor subtypes (Figure 8). The very minimal binding detected at 100 μ M at each receptor subtype was less than that expected for PE if PE were present at the limit of assay detection.

PE glucuronide was evaluated in the assays described above. PE glucuronide b4 was estimated to contain approximately 0.28% PE and was evaluated in the α_1 calcium assays (Figure 9) and α_2 binding assays (Figure 12). PE glucuronide b4 was ~ 300-450-fold less potent than PE in inducing a calcium

34

increase in the α_{1a} or α_{1b} cells (Figure 9). Theoretical curves were also generated to reflect the activity expected for contaminating PE which was present in PE glucuronide at approximately 0.28%. In both assays the activity of PE glucuronide was similar to or slightly less than that expected for PE if PE were present at 0.28% (Figure 9). This indicates that the weak activity of PE glucuronide is attributable to the low level of contaminating PE.

PE glucuronide b2, with no detectable PE, was evaluated in the α_1 binding assays (Figure 10). No appreciable binding of PE glucuronide was detected at the α_{1a} and α_{1b} receptors (Figure 10). In the α_2 [35 S]-GTP γ S assays (Figure 11), PE glucuronide b2 stimulated very weak binding to α_{2a} membranes only at the highest concentration tested, 100 μ M. No stimulatory activity was observed in α_{2b} and α_{2c} membranes.

A small amount of binding of PE glucuronide b4 was observed at the α_2 receptor subtypes which was significantly less than that of PE (Figure 12) and K_i values could not be determined. Theoretical curves were generated to reflect the activity expected for contaminating PE which was present in PE glucuronide b4 at approximately 0.28%. In all α_2 receptor binding assays the activity of PE glucuronide b4 was similar to that expected for PE if PE were present at 0.28% (Figure 12). This indicates that the weak activity of PE glucuronide is attributable to the low level of contaminating PE.

Conclusions

3-Hydroxymandelic acid had no activity at the highest concentration evaluated (10 μ M) in the α_1 or α_2 assays assessing agonist activity. Both the calcium flux assay and the [35 S]-GTP γ S binding exchange assay are considered sensitive assays of α_1 and α_2 adrenoreceptor activity, respectively, because each utilizes cells overexpressing the recombinant human adrenoreceptors. In addition, 3-hydroxymandelic acid had no affinity for the α_1 or α_2 receptor subtypes at the highest concentration evaluated (100 μ M). Thus, 3-hydroxymandelic acid is an inactive metabolite of PE.

PE sulfate had no affinity for the α_1 or α_2 receptor subtypes at the highest concentration evaluated (100 μ M). PE sulfate had no activity in the α_2 subtype



[³⁵S]-GTP γ S assays at the highest concentration evaluated (100 μ M). A very low level of activity was detected in the α_1 calcium assays and this activity was much less than expected for PE if PE were present at the limit of assay detection. Thus, PE sulfate has minimal to no activity at the α_1 or α_2 adrenoreceptors.

5 PE glucuronide was pharmacologically inactive in the α_1 and α_2 subtype receptor binding assays as well as in the assays measuring functional activity of the α_1 and α_2 receptors. PE glucuronide had no binding affinity for the α_{1a} or α_{1b} receptors nor did it activate binding of [³⁵S]-GTP γ S to the α_2 receptor subtypes. The minimal activity of PE glucuronide batch 4 observed in the α_{1a} and α_{1b} calcium and α_2 receptor binding assays was completely consistent with the level of contaminating PE (0.28%).

10

REFERENCES

1. Johannssen, V., S. Maune, JA Werner, H. Rudert, and A. Ziegler. 1997. Alpha 1-receptor: at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 35 : 161-165.

5 2. Rizzo, C. A., L. M. Ruck, M. R. Corboz, S. P. Umland, Y. Wan, H. Shah, J. Jakway, L. Chen, K. McCormick, R. W. Egan, J. A. Hey. 2001. Postjunctional α_{2C} -adrenoceptor contractility in human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.* 413 : 263-269.

10 3. Corboz, M. R., L. M. Varty, C. A. Rizzo, J. C. Mutter, M. A. Rivelli, Y. Wan, S. Umland, H. Qiu, J. Jakway, K. D. McCormick, M. Berlin, and J. A. Hey. 2003. Pharmacological characterization of α_2 -adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Autonomic and Autocoid Pharmacol.* 23 : 208-219.

15 4. Johnson, DA, and J. G. Hricik 1993. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. 1993. *Pharmacotherapy*. 13: 110S-115S.

5. Watase, T. and M. Okuda. 1986. The effects of autonomicotropic drugs on allergic nasal mucosa. *Rhinology* 24: 181-186.

20 6. McLeod, R., C. H. Erickson, G. G. Mingo, and J. A. Hey. 2001. Intranasal application of the α_2 -adrenoceptor agonist BHT-920 produces decongestion in the cat. *Am. J. Rhinol.* 15: 407-415.

25 7. Chua, S. S., and S. I. Benrimoj. 1988. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 3: 387-417.

8. Ramey, J. T., E. Bailen, and R. F. Lockey. 2006. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 16: 148-155.

30 9. Graf, P. 2005. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. *Respir. Med.* 4: 21-29.

10. Bruce, R. B., and J. E. Pitts. 1968. The determination and excretion of phenylephrine in

37
36

urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

11. R. Aslanian, C. Boyce, V. Hegde, M. de Lera Ruiz, M. Senior, Y. Yu, L.-K. Zhang. Synthesis and characterization of Phenylephrine metabolites. D-report #50144. July 9, 2007.

12. P. Ptacek, J. Klima and J. Macek, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatography B*. 858 (2007) 236 – 268.

13. Aungst, B.J., Rogers, N.J., and Shefter, E., Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:23-27, 1988.

14. Yajaman S., Kuotsu K. and Bandyopadhyay A.K., Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less effective drugs, *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40.

15. Rathbone, M.J. and Hadgraft, J., Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991.

16. Squier, C.A., The permeability of oral mucosa, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C

17. Squier, C.A. and Wertz, P.W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery, in eds. M.J. Rathbone, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1-26, 1996.

18. Galey, W.R., Lonsdale, H.K., and Nacht, S., The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water, *J. Invest. Dermat.*, 67:713-717, 1976.

38

19. Sawicki W and Janicki S, Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation, *Int. J. Pharm.*, 238(2002) 181-189

20. Janet AJ. Hoogstraate and Philip W. Wertz, Drug Delivery Via the Buccal Mucosa, *PSIT*: 1(7) 1998: 309-313

21. Buket T., Yilmaz C., Olgun G., Sirri K., and Atilla H., Design and Evaluation of Sustain-release and Buccal adhesive propranolol Hydrochloride tablets, *J. Controlled Release*, 38(1996): 11-20

22. Ehnebo M, Boréus LO and Lönroth U., Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Dec;22(6):888-92.

23. Varsha A., and Mishra B., Design, Development, and Biopharmaceutical Properties of Buccoadhesive Compacts of Pentazocine, *Drug, Dev. Inds. Pharm.*, 25(6)1999:701-709

24. Bruce, R.B. and Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

25. Bruce, R.B. and Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

26. Ibrahim, K.E. et al. (1983) The Mammalian Metabolism of R-(-)-m-Synephrine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147.

27. Gumbhir, K. (1993) An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, pp. 216, University of Missouri-Kansas City.

28. Hengstmann, J.H. and Goronzy, J. (1982) Pharmacokinetics of ^3H -Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21, 335-341

39

29. Stockis, A. et al. (1995) Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Administration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45 (9), 1009-1012.
30. FDA. (2004) Proposed Rule - Docket No. 1976N-0052N/CP18. Cold, Cough, Allergy, Broncodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of Monograph for Over-the-Counter Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 69 (211), 63482-63488.
31. Antonio, L. et al. (2003) Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and recombinant UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 411, 251-261.
32. Chen, G. et al. (2003) Human gastrointestinal sulfotransferases: identification and distribution. *Toxicology and Applied Pharmacology* 187, 186-197.
33. Doherty, M.M. and Charman, W.N. (2002) The Mucosa of the Small Intestine. How Clinically Relevant as an Organ of Drug Metabolism? *Clinical Pharmacokinetics* 41 (4), 235-253.
34. Gregory, P.A. et al. (2004) Regulation of UDP glucuronosyltransferases in the gastrointestinal tract. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 354-363.
35. Teubner, W. et al. (2007) Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochemical Journal* 404, 207-215.
36. Radomska-Pandya, A. et al. (1998) UDP-glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. *Biochemica et Biophysica Acta* 1394, 199-208.
37. Pang, K.S. (2003) Modeling of Intestinal Drug Absorption: Roles of

Transporters and Metabolic Enzymes (For the Gillette Review Series). *Drug Metabolism and Disposition* 31 (12), 1507-1519.

38. Ilett, K.F. et al. (1990) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics in the Gut Lumen and Wall. *Pharmacology and Therapeutics* 46, 67-93.

39. Marathe, P.H. et al. (1995) Absorption and Presystemic Metabolism of Nefazodone Administered at Different Regions in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Pharmaceutical Research* 12 (11), 1716-1721.

40. Kollar, C. et al. (2007) Meta-Analysis of the Efficacy of a Single Dose of Phenylephrine 10 mg Compared with Placebo in Adults with Acute Nasal Congestion Due to the Common Cold. *Clinical Therapeutics* 29 (6), 1057-1070.

The following examples describe certain embodiments of the compositions and methods of the invention. The examples are not intended, and should not be interpreted, to limit the scope of the invention which is more fully defined in the claims which appear thereafter.

EXAMPLES

Example 1

Orally disintegrating tablet dosage forms

The following table shows a representative formulation for compositions of the invention in the form of an orally disintegrating tablet.

Table 2

Ingredients	Theoretical % (w/w)	Amount per tablet (mg)
Phenylephrine Hydrochloride	1 - 30	1-45
Mannitol	30-60	45-90
Crospovidone	5-20	7.5-30
Avicel PH 101	2-10	3-15

41

Povidone	1-3	1.5-4.5
Magnesium stearate	1	1.5
Total	100	150

The dosage forms are prepared by charging phenylephrine HCl, Avicel PH101, and Povidone to a granulator and mixing. The mixture is then granulated with water and passed through a screen, such as an 8 mesh screen. The granules are then dried, such as by using a tray dryer, and the dried granules are passed through a suitably-sized screening mill. The granulation is then mixed with selected excipients and pressed into tablets.

Example 2

Soft gel capsule dosage forms

The following table shows a representative formulation for compositions of the invention in the form of soft gel capsules.

Table 3

Ingredients	Theoretical % (w/w)	Amount (mg)
Phenylephrine Hydrochloride	1 - 30	1-45
PEG 400	10-50	15-75
Water	0 - 10	0-15
Total	100	150

The formulations are prepared by weighing PEG 400 and water and mixing well with a mixer. Phenylephrine HCl is then charged and mixed until all phenylephrine dissolved. The composition is then filled into softgel capsules.

42

Example 3

Buccal tablet dosage forms

5 The following table shows a representative formulation for compositions of the invention in the form of buccal adhesive tablets having a diameter of approximately 7 mm and hardness 6 – 8 kP (kilopascal).

Table 4

Ingredients	Theoretical %
Phenylephrine Hydrochloride	1 - 50
Carbopol® 971P	10 - 80
Dextrose anhydrous	5 - 50
Corscarmellose Sodium	0.5 - 15
Magnesium Stearate	0.1 – 1.0
Flavor	0.1 - 2
Sucralose Micronized	0.1 - 1
Total	100

10 The tablets are prepared by directly compressing a tablet mix containing between about 1 to about 75 mg of phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt and about 90 to about 400 mg of excipients such as Carbopol® 971P as bioadhesive polymer, magnesium stearate as lubricant, corscarmellose sodium as supper
15 disintegrate, granular sugar (e.g. dextrose, multidextrine, manitol etc.), sucralose as artificial sweetener and artificial flavors using a rotatory tablet press.

Example 4

Lozenge dosage forms

20 Lozenges are flavored dosage delivery systems for medication that are held in the mouth, wetted with saliva and sucked until dissolution occurs. A lozenge that dissolves slower is more preferable to allow for most of the drug to be absorbed from the buccal cavity and less swallowed and lost in the GI tract. The following table shows a representative formulation for compositions of the

43

invention in the form of lozenges having a diameter of approximately 20 mm and hardness of between about 12 and about 30 kP.

Table 5

Ingredients	Theoretical % (w/w)
Phenylephrine Hydrochloride	1 - 50
Carbopol 971P	5 - 40
Xanthan Gum	5 - 30
Mannitol	10 - 70
Magnesium Stearate	0.1 – 1
Flavor	0.1 – 2
Sweetener	0.1 - 2
Total	100

5 The lozenges are prepared by direct compressing a tablet mix consisting of 5 – 75 mg of phenylephrine and 80 – 900 mg of suitable excipients such as magnesium stearate, mannitol, carbopol 971P and xanthan gum using a rotatory tablet press.

Examples 5-8

Buccal/Sublingual Film Dosage Form

The following table shows representative formulations for compositions of the invention in the form of rapidly disintegrating/dissolving films for oral consumption with no mucoadhesion.

44

Table 6

	Example 5		Example 6	
Ingredients	Amount (mg/film)	Percent (%)	Amount (mg/film)	Percent (%)
Phenylephrine HCl	10.00	28.30	20.00	33.83
Pullulan	14.12	39.97	30.00	50.75
Xanthan Gum	0.08	0.23	0.08	0.14
Locust Bean Gum	0.10	0.28	0.10	0.17
Carrageenan	0.41	1.16	0.41	0.70
Sodium Benzoate	0.10	0.28	0.10	0.17
Acesulfame Potassium	0.68	1.92	0.68	1.15
Aspartame NF	1.91	5.41	1.91	3.23
Purified Water USP/EP	*	*	*	*
Cooling Agent	0.14	0.39	0.14	0.24
Menthol	2.73	7.73	2.73	4.62
Polysorbate 80 NF	0.48	1.36	0.48	0.81
Atmos 300	0.48	1.36	0.48	0.81
Propylene Glycol	4.10	11.60	2.00	3.38
Total Dose Weight	35.33	100	59.11	100

* Calculated assuming complete evaporation of water from the films after drying.
Enough water is used to enable efficient processing.

Ingredient ranges for one film dose according to this aspect of the invention can be as follows:

US

Table 7

Ingredient	Theoretical % (w/w)
Phenylephrine HCl or similar salt	1 - 35 (5 - 20 mg)
Pullulan	40 - 80
Xanthan Gum	0.1 - 0.5
Locust Bean Gum	0.1 - 0.5
Carrageenan	0.70 - 2
Sodium Benzoate	0.1 - 0.4
Acesulfame Potassium	1 - 3
Aspartame	3 - 7
Polysorbate 80	0.8 - 2
Atmos 300	0.8 - 2
Propylene Glycol	3 - 20

5 The films in Examples 5 and 6 are prepared as follows. The film-forming ingredients (e.g. pullulan, xanthan gum, locust bean gum, and carrageenan) other than Polysorbate 80 and Atmos 300 are mixed and hydrated in hot purified water to form a gel and stored in a refrigerator overnight at a temperature of approximately 4°C to form Preparation A. The sweetener and Phenylephrine Hydrochloride are dissolved in purified water to form Preparation B. Preparation B is added to Preparation A and mixed together to form Preparation C. The 10 flavoring agents (e.g. cooling agent and menthol) are mixed to form Preparation D. The Polysorbate 80 and Atmos 300 are added to Preparation D and mixed well to form Preparation E which is added to Preparation C and mixed well to form Preparation F. Preparation F is poured on a mold and cast to form a film of desired thickness at room temperature. The film is dried using warm air and cut 15 into desired dimensions, packaged and stored. The films will have a very rapid dissolving time, on the order of about 10 seconds.

The following table shows representative formulations for compositions of the invention in the form of disintegrating/dissolving films for oral consumption with mucoadhesive properties:

46

Table 8

	Example 7		Example 8	
Ingredients	Amount (mg/film)	Percent (%)	Amount (mg/film)	Percent (%)
Phenylephrine HCl	10.00	14.22	20.00	21.62
Sorbitol	3.00	4.27	5.00	5.41
Polyp lasdone (Kollidon 30)	1.50	2.13	2.50	2.70
Glycerol	5.00	7.11	5.00	5.41
Propylene Glycol	5.00	7.11	5.00	5.41
Polysorbate 80 NF	4.00	5.69	6.00	6.49
Polyoxyethylene (23) lauryl ether (Brij 35)	8.00	11.38	10.00	10.81
Peppermint Flavor	5.00	7.11	7.50	8.11
Aspartame	0.80	1.14	1.50	1.62
Hydroxypropylmethyl cellulose	28.00	39.83	30.00	32.43
Purified Water USP/EP	*	*	*	*
Ethanol USP	*	*	*	*
Total Dose Weight	70.30	100	92.50	100

* Calculated assuming complete evaporation of water and ethanol from the films after drying. Enough water and ethanol is used to enable efficient processing. A preservative, e.g. sodium benzoate, can be added as an anti-microbial agent.

Ingredient ranges for one film dose according to this aspect of the invention can be as follows:

47

Table 9

Ingredient	Theoretical % (w/w)
Phenylephrine HCl or similar salt	1 - 25 (1 to 20 mg)
Sorbitol	1 - 5
Kollidon 30	1 - 3
Glycerol	1 - 10
Propylene Glycol	1 - 10
Sodium Benzoate	0.1 - 1
Aspartame	1 - 5
Polysorbate 80	1 - 7
Brij 35	5 - 12
Propylene Glycol	1 - 10
Hydroxypropylmethyl cellulose	20 - 40

The films in Examples 7 and 8 are prepared as follows. Sorbitol, Kollidon 30, glycerol, propylene glycol, polysorbate 80, Brij 35, peppermint flavor and aspartame are dissolved in a sufficient amount of water and ethanol (e.g. 800 gram for an approximate batch size of 75 gram) at 60°C while stirring. After all the ingredients are dissolved (clear solution is obtained), add hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) while stirring. After the HPMC is completely dissolved, the solution is cooled to room temperature and coated onto a suitable carrier web (e.g. non-siliconized, polyethylene-coated kraft paper) using conventional coating and drying conditions. Coating gap and web speed have to be adjusted to achieve a dry film thickness between 20 and 50 micron. The resulting film is peeled off the carrier web and cut into pieces of a suitable shape and size.

2/2

Example 9
Semi-solid (chewing gum) dosage forms

5 The following table shows a representative formulation for compositions of the invention in the form of a semi solid chewing gum composition:

Table 10

Ingredients	Theoretical %
Phenylephrine Hydrochloride	1 – 50
Gum base	20 – 80
Menthol	0.1 – 1.0
Flavor	0.1 – 10
Sweetener	0.1 – 5
Total	100

10 The chewing gum compositions are comprised of a water insoluble chewing gum base portion, a water soluble portion includes sweeteners and phenylephrine or its pharmaceutically acceptable salt, fillers that may be insoluble or partially soluble and flavors and colorants. Phenylephrine and all soluble ingredients except filler are dissolved in a mixing vessel and granulated with the fillers. The granulation is dried in a suitable dryer and then milled with suitable
15 particle size distributions. The milled granulation is then mixed with gum base in a suitable mixer. The mix is then compressed into chewing gum using suitable roll compression equipment.

4A

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition is formulated to be applied to oral mucosa to allow for enhanced systemic absorption of therapeutically active form of phenylephrine.

2. The composition of claim 1 wherein the composition is formulated to allow for immediate systemic absorption of therapeutically active form of phenylephrine.

3. The composition of claim 1 wherein the composition is formulated to allow for sustained systemic absorption of therapeutically active form of phenylephrine.

4. A pharmaceutical composition suitable for sublingual systemic administration of phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for systemic absorption of phenylephrine from the floor of the mouth.

5. The composition of claim 4 wherein the composition is formulated to provide an immediate release of phenylephrine.

6. The composition of claim 4 wherein the composition is formulated to provide a sustained release of phenylephrine.

7. A pharmaceutical composition suitable for buccal systemic administration of phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for absorption of phenylephrine from the buccal mucosa.

8. The composition of claim 7 wherein the composition is formulated to provide an immediate release of phenylephrine.

9. The composition of claim 7 wherein the composition is formulated to provide a sustained release of phenylephrine.



10. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least four hours.

5

11. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least six hours.

10

12. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least eight hours.

15

13. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least twelve hours.

20

14. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least sixteen hours.

25

15. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least twenty hours.

30

16. The composition of claim 1 wherein the composition provides a release of phenylephrine to provide a measurable plasma concentration of therapeutically active form of phenylephrine in the subject for a period of at least twenty four hours.

17. A method of systemically administering phenylephrine which comprises contacting oral mucosa with a pharmaceutical composition comprising

51

phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition allows for release of phenylephrine to oral mucosa.

5 18. A dissolvable composition comprising phenylephrine distributed within an aqueous soluble base material, wherein the composition is provided as a strip for inter-oral administration of phenylephrine to the mucus membranes of the mouth of a human or animal subject.

10 19. The composition of claim 18 wherein base material comprises a carrier which is conformed as a strip to serve as a delivery system for a measured dose of phenylephrine.

15 20. The composition of claim 18 wherein the strip comprises phenylephrine coated on the strip.

21. The composition of claim 18 wherein the strip comprises a flexible film having a thickness of from about 20 microns to about 250 microns.

20 22. The composition according to claim 18 wherein the carrier or base material of the strip comprises a soluble gel material.

25 23. The composition according to claim 1 wherein a part or all of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof are encapsulated within encapsulation structures.

24. The composition according to claim 23 wherein the encapsulation structures are selected to adhere to the mucous membranes of the oral cavity.

30 25. The composition according to claim 1 wherein the encapsulation structures are selected to release the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof slowly over time.

26. The composition according to claim 23 wherein the encapsulation structures

52

comprise multilamellar microparticles.

27. A bioerodible, water-soluble, carrier device comprising a non-bioadhesive backing layer, a bioadhesive layer and a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the bioadhesive layer is formulated to adhere to a mucosal surface of a mammal and provides sustained delivery of the composition.

28. The carrier device of claim 27 wherein the composition further comprises a fluid carrier suitable for administration to a mucosal surface of a mammal.

29. The carrier device of claim 28 wherein the fluid carrier comprises acetic acid, acetone, anisole, 1-butanol, 2-butanol, butyl acetate, tert-butylmethyl ether, cumene, dimethyl sulfoxide, ethanol, ethyl acetate, ethyl ether, methanol, ethyl formate, formic acid, heptane, isobutyl acetate, isopropyl acetate, methyl acetate, 3-methyl-1-butanol, methylethyl ketone, methylisobutyl ketone, 2-methyl-1-propanol, pentane, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, propyl acetate, or tetrahydrofuran.

30. The carrier device of claim 27 wherein the composition further comprises a polymeric or nonpolymeric hydrophilic agent.

31. The carrier device of claim 30 wherein the hydrophilic agent comprises polyethylene glycol.

32. The carrier device of claim 27 wherein the bioadhesive layer is water-soluble.

33. The carrier device of claim 27 wherein the bioadhesive layer comprises a film forming water-soluble polymer.

34. The carrier device of claim 27 wherein the bioadhesive layer comprises a bioadhesive polymer.

S3

35. The carrier device of claim 33 wherein the film forming water soluble polymer of the bioadhesive layer comprises hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, or a combination thereof.

5

36. The carrier device of claim 33 wherein the film forming water soluble polymer of the bioadhesive layer is crosslinked or plasticized.

10

37. The carrier device of claim 34 wherein the bioadhesive polymer of the bioadhesive layer comprises polyacrylic acid, sodium carboxymethyl cellulose or polyvinylpyrrolidone or a combination thereof.

38. The carrier device of claim 37 wherein the polyacrylic acid is partially crosslinked.

15

39. The carrier device of claim 27 wherein the non-bioadhesive backing layer comprises a pharmaceutically acceptable, film-forming, water-soluble polymer.

20

40. The carrier device of claim 39 wherein the pharmaceutically acceptable, film-forming, water-soluble polymer is hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, polyethylene oxide, ethylene oxide-propylene oxide copolymers, or a combination thereof.

25

41. A composition for buccal or sublingual application comprising a distribution of multilayer microparticles in a base, wherein phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is adsorbed within the layers of the microparticles so as to be progressively released over time to the buccal or sublingual mucosa.

30

42. The composition of claim 41 in the form for application by means of a spray, mousse or drench.

54

43. The composition of claim 41 comprising a distribution of multilayer microparticles in a soluble solid or gel base, the base material being formulated to dissolve within the mouth and liberate the microparticles to allow for contact of the microparticles with the mucous membranes of the oral cavity.

44. Composition of claim 41 wherein multilayer microparticles are selected to exhibit good adhesion to the mucous membranes of the oral cavity.

45. The composition of claim 41 wherein the multilayer microparticles are in the range 0.1-10 microns.

46. The composition of claim 41 wherein the multilayer microparticles comprise an aerosolized spray.

47. The composition according to claim 41 wherein the microparticles generally comprise polar structures with a positive surface charge.

48. The composition according to claim 1 further comprising additional active ingredients chosen from the group consisting of antihistamines, antibacterials, anti-inflammatory agents, and analgesic compounds.

49. The composition of claim 48 wherein the antihistamine is chosen from the group consisting of diphenhydramine, chlorpheniramine, tripelemine, promethazine, clemastine, doxylamine, astemizole, terfenadine, loratadine, desloratadine, cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, cromolyn and combinations thereof.

50. Composition according to claim 1 further comprising one or more lubricating and/or moisturising oils.

51. The composition of claim 50 wherein the lubricating and/or moisturising oils are selected from the group consisting of hyaluronic acid or sodium hyaluronate, glycerol, calendula officinalis flower extract or glycerin extract, guar

SS

hydroxypropyltrimonium chloride, xanthan gum, cellulose gum, sodium chloride, olive oil, sunflower oil, almond oil, sesame oil, aloe vera, aloe barbadensis, and combinations thereof.

5 52. A drug delivery device adapted for application sublingually of the oral cavity for fast release thereon of a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said device comprising a body having the composition distributed therein and having a size and shape suitable for sublingual application

10

53. The device of claim 52 wherein the body is in the form of a tablet, a softgel capsule, a fast dissolving film.

15

54. The device of claim 53 wherein the tablet is a fast dissolving or fast melting tablet.

20

55. A pharmaceutical formulation adapted for application and adherence to the mucosa of the oral cavity for sustained release thereon of a composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein the composition is in the form of a liquid or semisolid.

56. The pharmaceutical formulation of claim 55 wherein the liquid or semisolid congeals after application to oral mucosa.

56

1/12

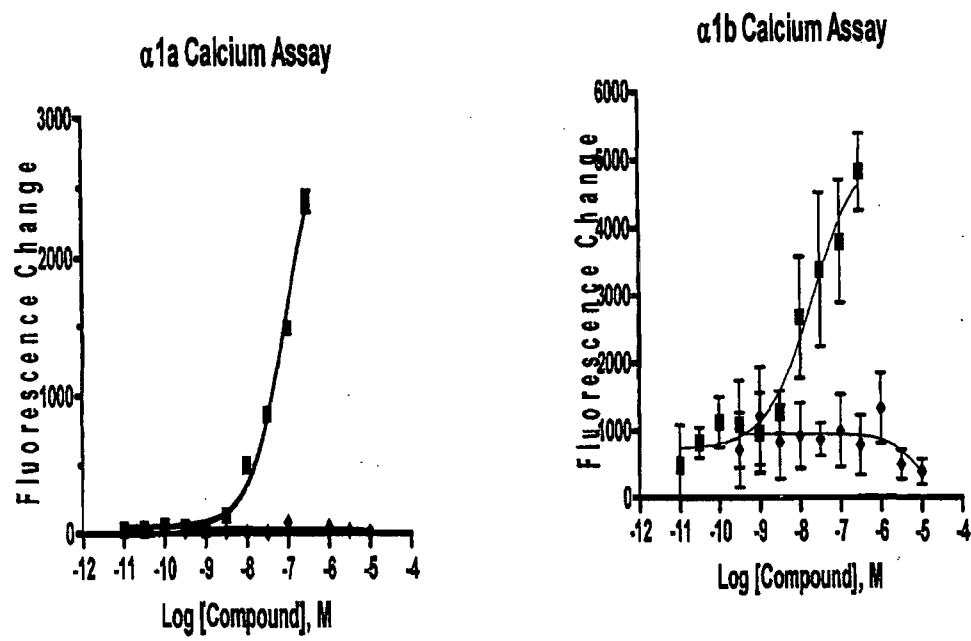


Figure 1

SA

2/12

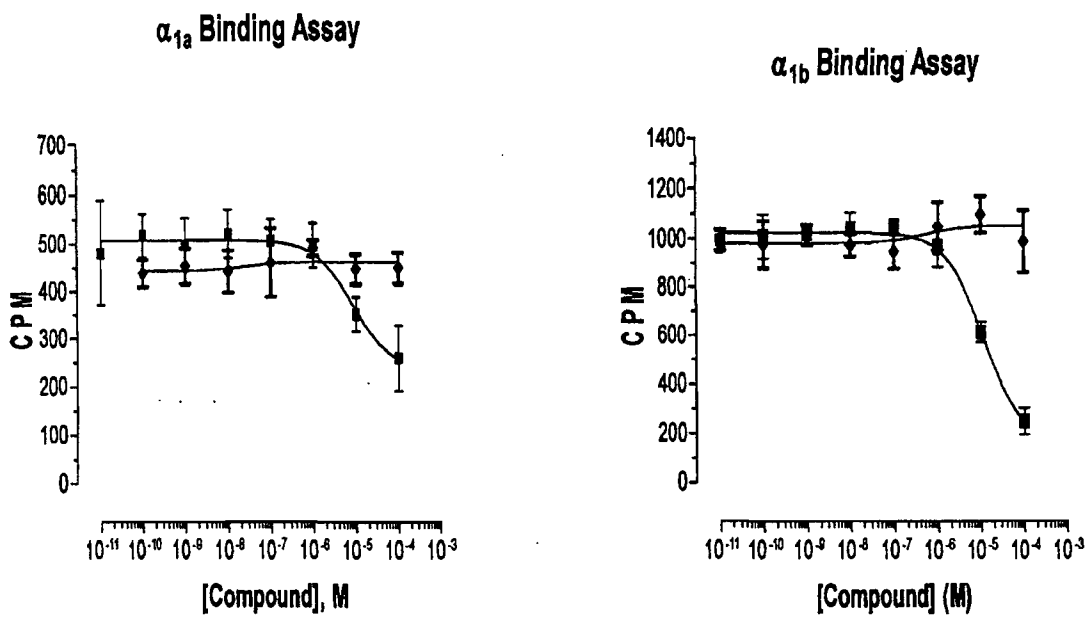


Figure 2

88

3/12

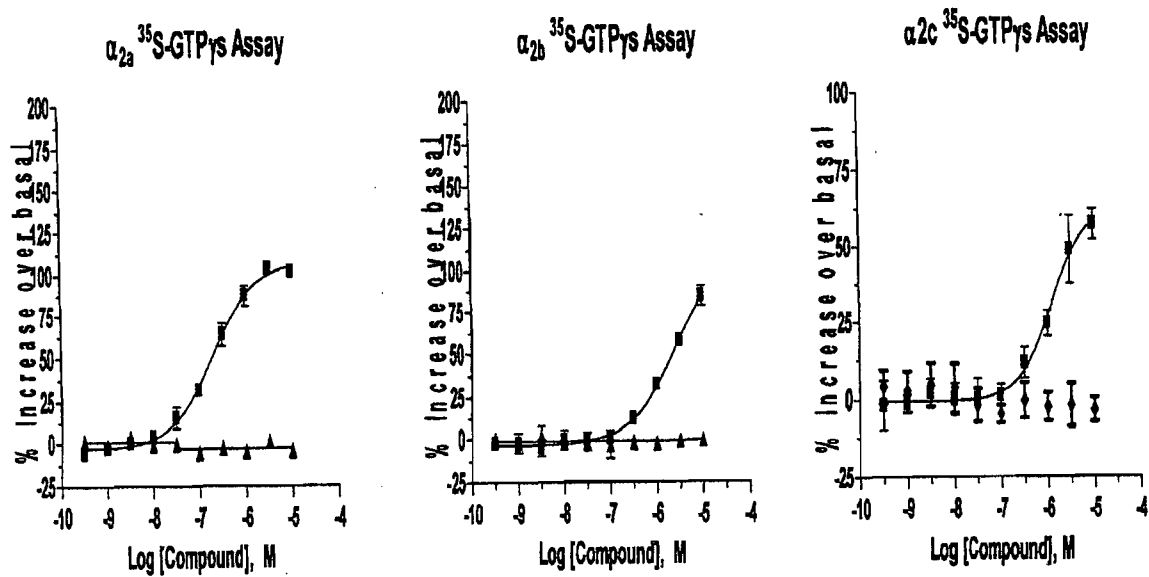


Figure 3

SL

4/12

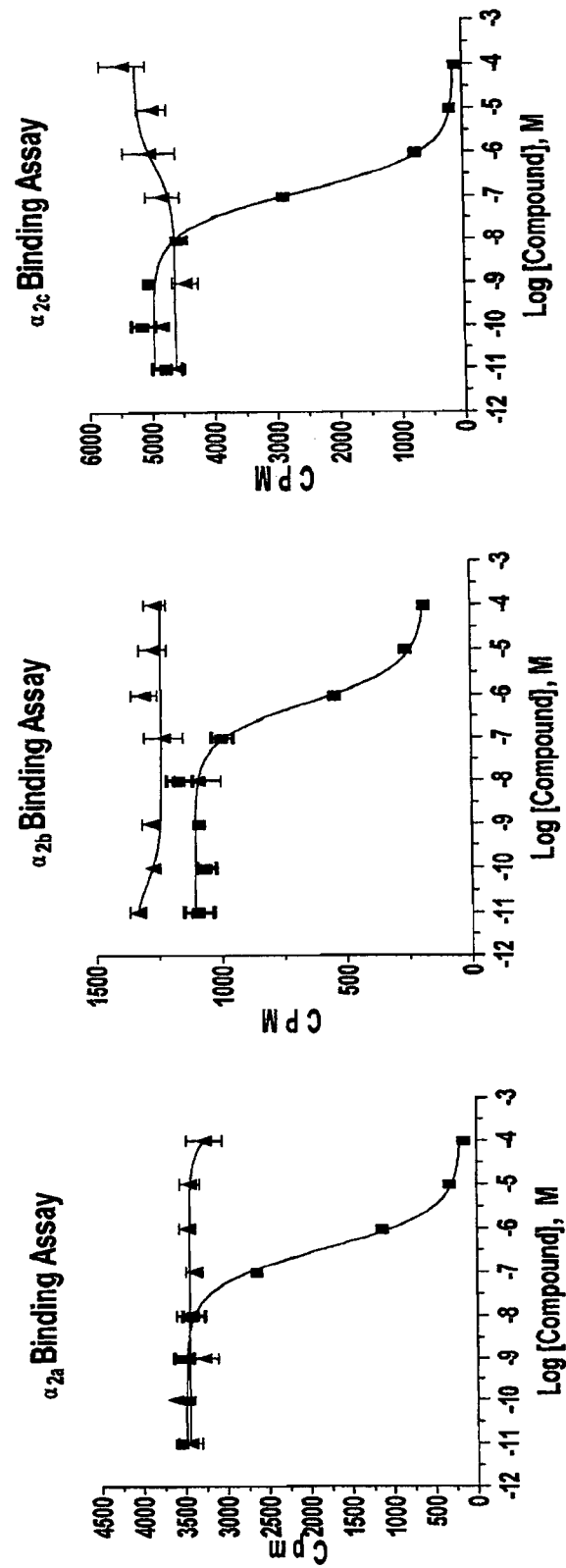


Figure 4

60

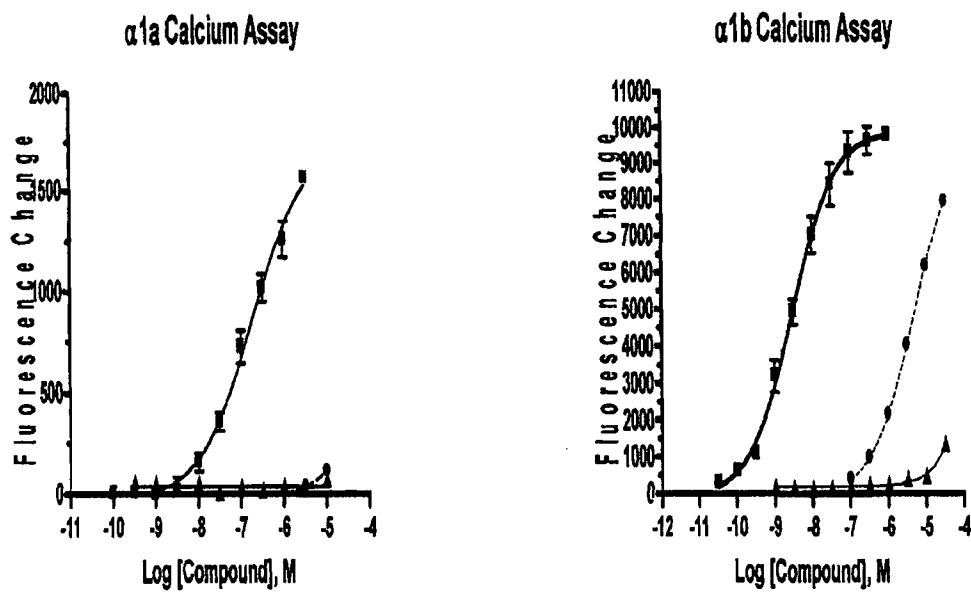


Figure 5

61

6/12

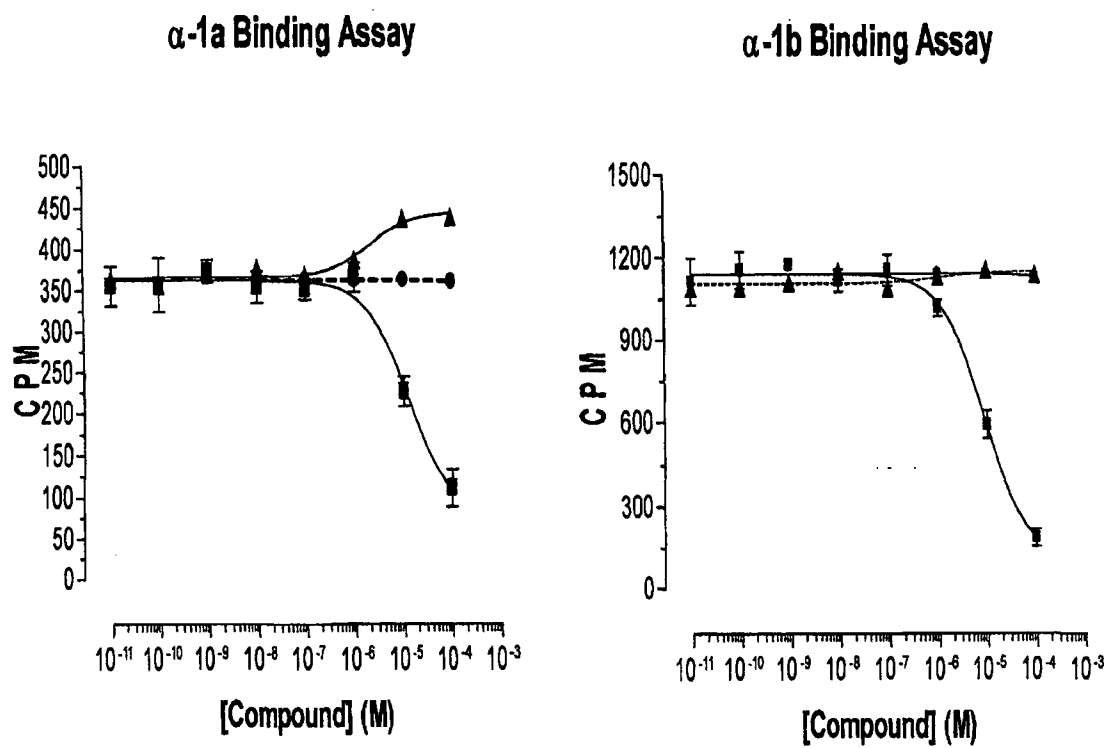


Figure 6

62

7/12

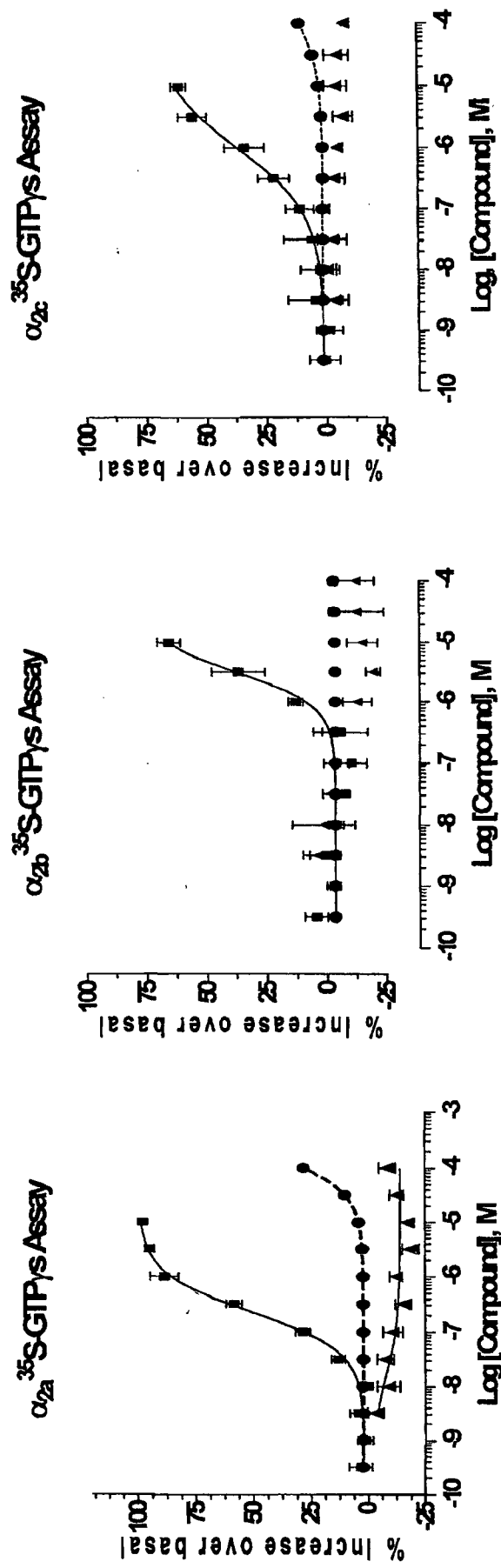


Figure 7

63

8/12

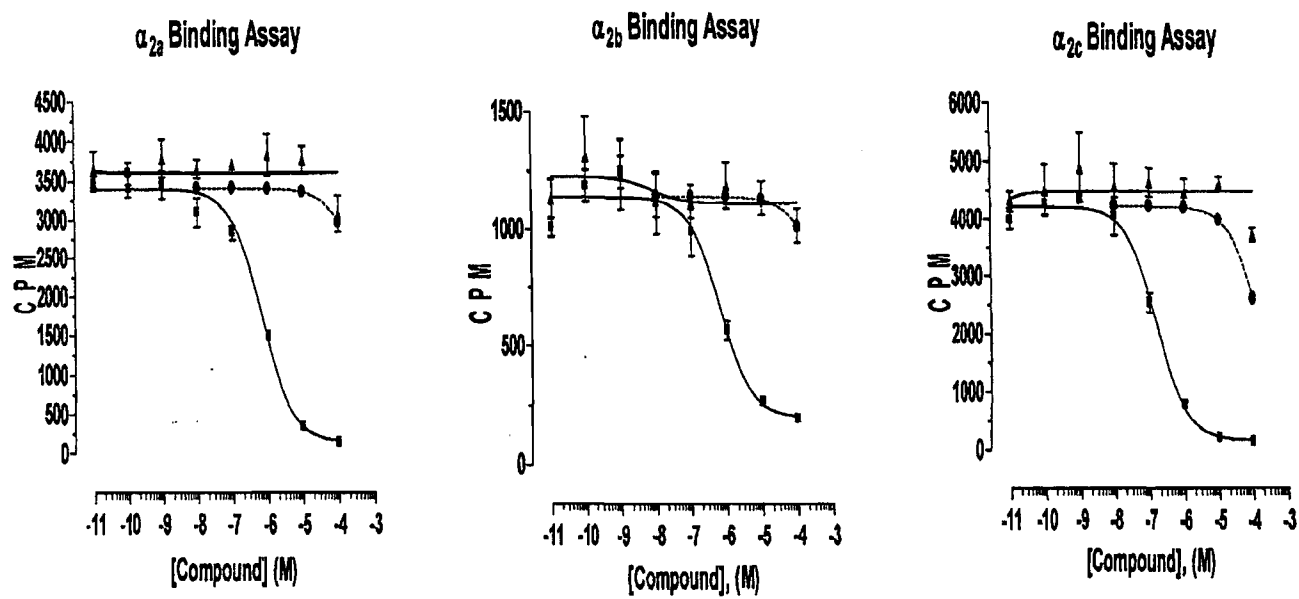


Figure 8

64

9/12

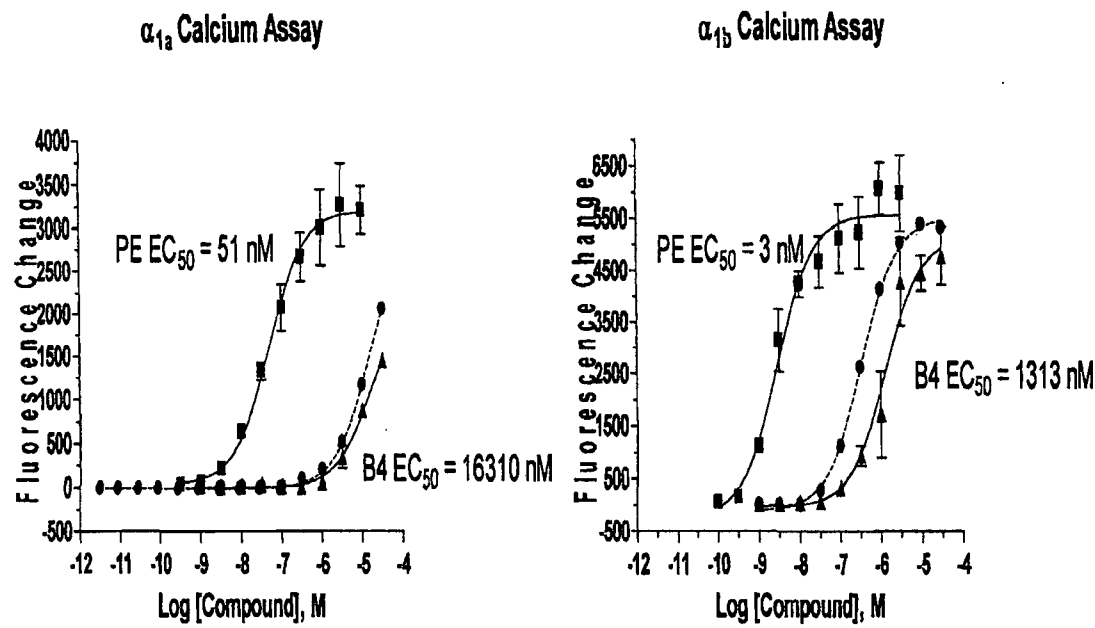


Figure 9



10/12

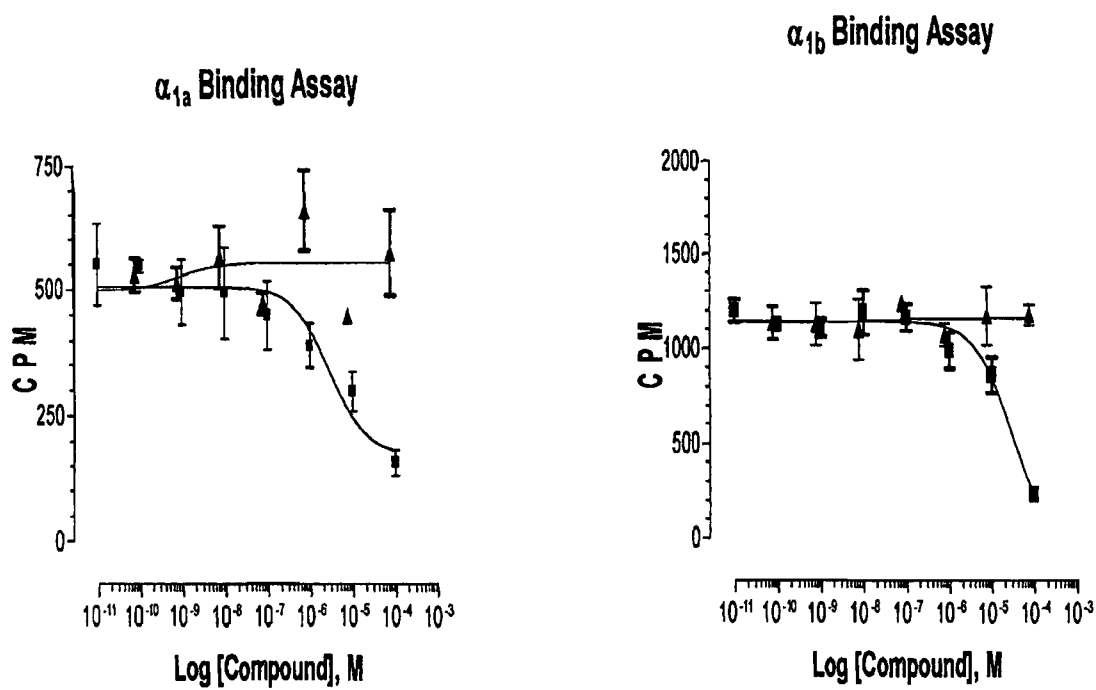


Figure 10

66

11/12

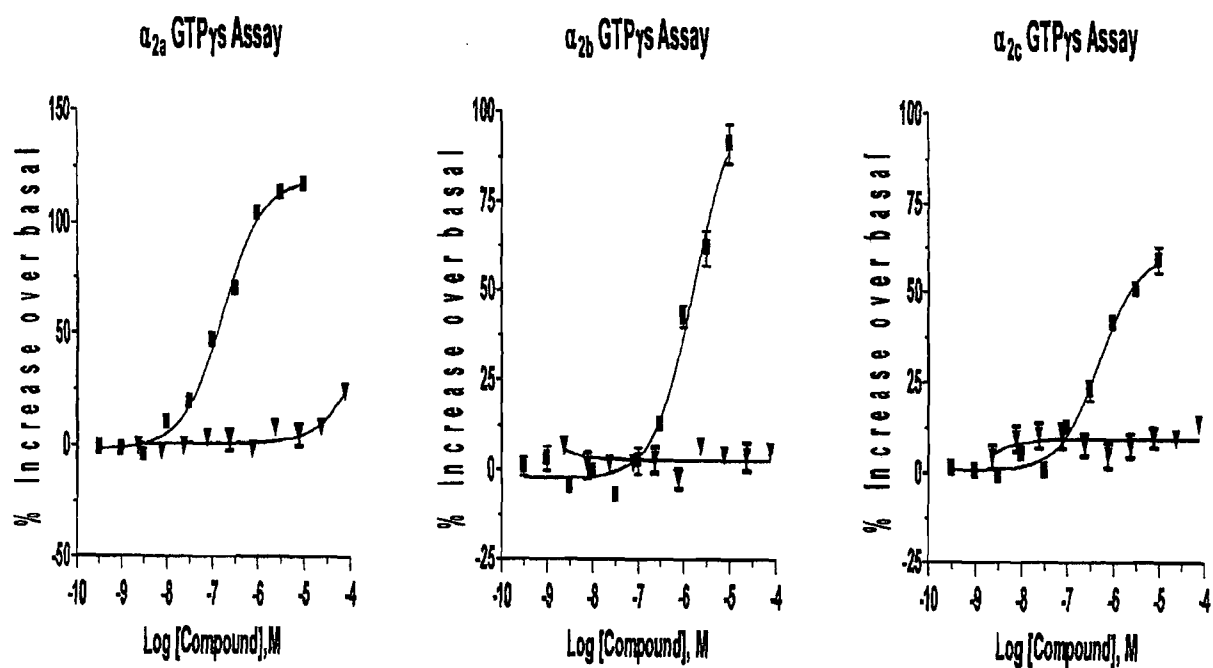


Figure 11

67

12/12

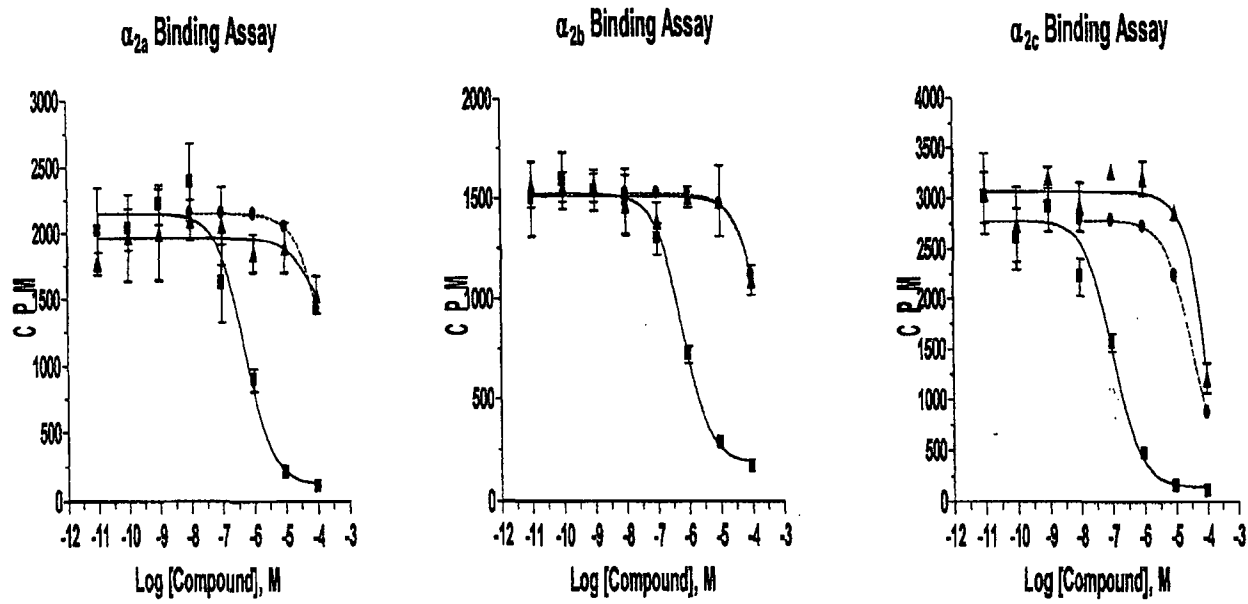


Figure 12

60

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE FENILEFRINA Y COMPOSICIONES PARA ABSORCIÓN TRANSMUCOSAL

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La identificación o discusión de cualquier referencia en esta sección o cualquier parte de la presente memoria descriptiva no será considerada como una admisión de que tal referencia está disponible como técnica anterior a la presente solicitud.

La administración oral es la vía más preferida para la administración farmacéutica sistémica. Sin embargo, la administración oral de algunos agentes farmacéuticos da por resultado un metabolismo pre-sistémico extenso de los agentes ya que se someten al metabolismo hepático de primer paso y al metabolismo enzimático dentro de la pared intestinal. Este metabolismo pre-sistémico extenso reduce drásticamente la cantidad eficaz de agente farmacéutico finalmente absorbido en la corriente sanguínea y disponible para acción terapéutica. Las vías transmucosales de administración de droga (es decir, los revestimientos mucosales de la cavidad nasal, rectal, ocular y oral) ofrecen ventajas sobre la administración oral de agentes farmacéuticos que evitan el efecto del primer paso y la eliminación pre-sistémica dentro de la pared intestinal, y la absorción de velocidad en la corriente sanguínea.

La fenilefrina se somete a un extenso metabolismo pre-sistémico, tomando lugar la mayor parte del metabolismo dentro de los enterocitos del tracto gastrointestinal. (Ver, por ej., Ibrahim, K.E. et al., *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147 (1983)). La fenilefrina es metabolizada por los sistemas enzimáticos de Fase I y Fase II, principalmente la monoamina oxidasa y la sulfotransferasa, respectivamente. Ibrahim y colaboradores midieron el metabolismo de la fenilefrina después de la administración oral y por inhalación y hallaron que se excretaron cuatro metabolitos principales en la orina, ácido m-hidroximandélico sin conjugar, conjugado de sulfato de m-hidroxifenilglicol, conjugado de sulfato de fenilefrina y conjugado de glucuronide de fenilefrina. Las proporciones de los metabolitos de fenilefrina difirieron dependiendo de la vía de administración, incluso ninguna vía demostró niveles de plasma prolongados de

69

fenilefrina principal (no metabolizada). Otro estudio informó que la administración oral de comprimidos Comhist® que contienen 10 o 20 mg de fenilefrina mostró que las concentraciones de fenilefrina principal en plasma estuvieron por debajo del límite de cuantificación de 2 ng/ml. (Gumbhir, K. An Investigation of Pharmacokinetics of Fenilephrina and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, p. 216 (1993)).

La Solicitud de Patente Estadounidense No. 11/756,881, presentada el 1 de junio, 2007, describe las formulaciones que suministran fenilefrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico directamente al colon, evitando el metabolismo pre-sistémico. La solicitud muestra que estas formulaciones permiten la absorción sistémica de niveles aumentados del compuesto fenilefrina principal dando por resultado niveles de fenilefrina principal en sangre principales durante hasta varias horas.

Si bien las mucosas nasal, rectal y ocular ofrecen ciertas ventajas, la aceptabilidad marginal del paciente las hace reservadas para aplicaciones locales más que la administración sistémica de la droga. En particular, la irritación potencial y el daño irreversible de la cavidad nasal a partir de la aplicación crónica la convierte en menos interesante como método de administración de varias dosificaciones según sea necesario para la administración sistémica efectiva de fenilefrina. Alternativamente, la administración mucosal transdérmica y oral aporta una vía de administración muy aceptable para tratamientos crónicos. La mucosa oral es relativamente permeable con un suministro rico de sangre y muestra cortos períodos de recuperación después de la tensión o daño. (Yajaman S., et al. *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40; Rathbona, M.J. y Hadgraft, J., *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991; Squier, C.A., *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C). La falta virtual de células Langerhans hace que la mucosa oral sea tolerante a los alérgenos potenciales. (Harris, D. y Robinson, J.R., *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10, 1992). La administración de la droga por vía transmucosal oral también deriva el metabolismo de primer paso del hígado y evita la eliminación presistémica en el tracto gastrointestinal.

De este modo, sería útil una composición que permitiera la administración sistémica sustancial de fenilefrina sin metabolizar. Además, sería

útil una composición que permitiese la administración prolongada de fenilefrina sin metabolizar. También serían útiles las composiciones de fenilefrina administradas por vía oral, las cuales evitarían los problemas metabólicos asociados con la administración sistémica oral.

Estos y otros objetivos se proveen en la presente invención y se reivindican en la presente. Todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan a la misma en su totalidad dentro del objetivo de la solicitud.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición es formulada para ser aplicada a la mucosa oral para permitir una absorción sistémica mejorada de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina.

Esta invención además provee una composición farmacéutica adecuada para administración sistémica sublingual de fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la absorción sistémica de fenilefrina desde el suelo de la boca.

Esta invención además provee una composición farmacéutica adecuada para administración sistémica bucal de fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la absorción de fenilefrina desde la mucosa bucal.

Esta invención además provee un método para administrar sistémicamente fenilefrina el cual comprende poner en contacto la mucosa oral con una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la liberación de fenilefrina a la mucosa oral.

Esta invención además provee una composición que puede disolverse que comprende fenilefrina distribuida dentro de un material base soluble acuoso, donde la composición se provee en forma de una tira para administración inter-oral de fenilefrina a las membranas mucosas de la boca de un sujeto humano o animal.

71

Esta invención además provee un dispositivo vehicular, hidrosoluble biodegradable que comprende una capa de respaldo no-bioadhesiva, una capa bioadhesiva y una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la capa bioadhesiva es formulada de modo que pueda adherirse a una superficie mucosal de un mamífero y provea administración sostenida de la composición.

Esta invención además provee una composición para aplicación bucal o sublingual que comprende una distribución de micropartículas de múltiples capas en una base, donde la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico es absorbida dentro de las capas de las micropartículas para ser liberada progresivamente en el tiempo a la mucosa bucal o sublingual.

Esta invención además provee un dispositivo de administración de drogas adaptado para aplicación sublingual de la cavidad oral para una rápida liberación en la misma de una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, dicho dispositivo comprende un cuerpo que tiene la composición distribuida en el mismo y tiene un tamaño y una forma adecuada para aplicación sublingual.

Esta invención además provee una formulación farmacéutica adaptada para aplicación y adherencia a la mucosa de la cavidad oral para liberación sostenida en la misma de una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico donde la composición está en la forma de un líquido o semisólido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figuras 1A y 1B: gráficos que muestran los estudios de flujo de calcio que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el ácido 3-hidroximandélico (◆) aumenta el calcio intracelular en las células CHO que expresan α_{1a} y α_{1b} .

Figuras 2A y 2B: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el ácido 3-hidroximandélico (◆) inhibe la unión de ^3H -prazosin a las membranas de la célula CHO α_{1a} y α_{1b} .

Figuras 3A, 3B, y 3C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el ácido 3-hidroximandélico (▲ (3A, 3B), ♦ (3C)) estimula [³⁵S]-GTP γ S la unión a las membranas de la célula CHO α_{2a} y α_{2b} y α_{2c} .

Figuras 4A, 4B, y 4C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el ácido 3-hidroximandélico (▲) inhibe el [³H]-UK14304 de unirse a las membranas de la célula CHO α_{2a} y α_{2b} y α_{2c} .

Figuras 5A y 5B: gráficos que muestran estudios de flujo de calcio que demuestran que el sulfato de fenilefrina (▲) induce aumentos mínimos de calcio intracelular en células CHO que expresan α_{1a} y α_{1b} . (■ = PE ; ● = Teórico 0,1% PE)

Figuras 6A y 6B: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el sulfato PE (▲) inhibe la unión de ³H-prazosin a las membranas de la célula CHO α_{1a} y α_{1b} . (● = Teórico 0,1% PE)

Figuras 7A, 7B, y 7C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el sulfato PE (▲) estimula la unión de [³⁵S]-GTP γ S a las membranas de la célula CHO α_{2a} y α_{2b} y α_{2c} . (● = Teórico 0,1% PE)

Figuras 8A, 8B, y 8C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero No el sulfato PE (▲) inhibe la unión de [³H]-UK14304 a las membranas de la célula CHO α_{2a} y α_{2b} y α_{2c} . (● = Teórico 0,1% PE)

Figuras 9A y 9B: gráficos que muestran estudios de flujo de calcio que demuestran que el glucuronide PE (▲) induce aumentos de calcio intracelular en

73

1b células CHO que expresan α_{1a} y α consistente con el nivel de fenilefrina contaminante. (■ = PE; ● = Teórico 0,28% PE)

Figuras 10A y 10B: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el glucuronide PE (▲) (lote 2) inhibe la unión de ^3H -prazosin a los receptores α_{1a} y α_{1b} (membranas de la célula CHO).

Figuras 11A, 11B, 11C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que la fenilefrina (■) pero no el glucuronide PE (▼) (lote 2) estimula la unión de [^{35}S]-GTP γ S a las membranas de la célula CHO α_{2a} y α_{2b} y α_{2c} .

Figuras 12A, 12B, y 12C: gráficos que muestran estudios de unión del receptor que demuestran que el glucuronide PE (▲) inhibe débilmente la unión de [^3H]-UK14304 a los receptores α_{2a} , α_{2b} , y α_{2c} (Membranas de la célula CHO) consistente con el nivel de fenilefrina contaminante. (■ = PE; ● = Teórico 0,28% PE)

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición es formulada para la absorción sistémica mejorada de fenilefrina que evita el metabolismo de primer paso. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan para ser aplicadas a la mucosa oral de un animal, humano o de otro tipo, para permitir la administración sistémica mejorada de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina, y de este modo optimizar la exposición sistémica de una forma activa para uso terapéutico de fenilefrina, mediante el paso del metabolismo pre-sistémico.

Tal como se utiliza en la presente una sal aceptable para uso farmacéutico de fenilefrina incluye pero sin limitación clorhidrato de fenilefrina, bitartrato de fenilefrina, tannato de fenilefrina, etc. En una realización preferida, la

sal aceptable para uso farmacéutico de fenilefrina es clorhidrato de fenilefrina.

El término "fenilefrina sin metabolizar" significa la fenilefrina que no ha sido biotransformada por los sistemas enzimáticos de Fase I o Fase II, o cualquier otro sistema enzimático, en una nueva entidad química desde que ingresa al cuerpo de un sujeto salvo por la liberación de la base libre, es decir fenilefrina que no ha sido conjugada por las enzimas sulfotransferasa o UDP-glucuroniltransferasa, o químicamente alterada por cualquier sistema enzimático en el cuerpo de un sujeto, incluyendo sistemas enzimáticos de organismos microbianos. La fenilefrina sin metabolizar exhibe actividad o actividades terapéuticas. La "fenilefrina sin metabolizar" no incluye fenilefrina que alguna vez fue inactivada por la conjugación pero posteriormente no se conjugó y no está activa para uso terapéutico. El término "absorción sistémica mejorada de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina" tal como se utiliza en la presente se refiere a la cantidad aumentada de la forma química activa para uso terapéutico de la fenilefrina administrada, es decir, fenilefrina sin metabolizar, absorbida en la circulación sistémica y distribuida en los tejidos del cuerpo, a menudo caracterizada como el área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo, en comparación con las formas de administración de la droga oral no mucosal.

El término "modificación pre-sistémica" tal como se utiliza en la presente con relación a la fenilefrina significa la modificación de la fenilefrina antes que la fenilefrina sea ingresada en la corriente sanguínea y de este modo en el plasma. La modificación pre-sistémica excluye la modificación de fenilefrina por parte del hígado o dentro de la corriente sanguínea.

Tal como se utiliza en la presente, el término "administración oral sistémica a la mucosa" significa la administración a las membranas mucosales dentro de la cavidad oral para recaptación sistémica. Las composiciones y métodos de la invención descritos en la presente se diseñan para tomar ventaja de la administración al epitelio no queratinizado, tal como el hallado en la mucosa del paladar blando, el suelo de la boca y la mucosa bucal los cuales son considerablemente más permeables al agua y otras pequeñas moléculas en comparación con el epitelio queratinizado. En particular, la administración oral a la

XS

mucosa significa que la administración sublingual, la cual es administración sistémica de las drogas a través de las membranas mucosales que revisten el suelo de la boca, como así también la administración bucal, la cual es la administración de la droga a través de las membranas mucosales que revisten las mejillas (mucosa bucal). La permeabilidad del punto oral de la mucosa resultó estar entre el de la epidermis y la mucosa intestinal. En general, las permeabilidades del punto oral de la mucosa disminuyen desde la región sublingual a la bucal, y desde la región bucal al palatino. La mucosa sublingual es comparativamente más permeable y la rápida absorción conduce a biodisponibilidades aceptables de muchas drogas, y es conveniente, accesible y en general bien aceptada (Harris, D. and Robinson, J.R., Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10, 1992). La presente invención contempla la administración de fenilefrina a estas regiones de la mucosa oral que permitirá la receptación sistémica similar de fenilefrina principal.

Una "dosificación" o "dosis" tal como se utiliza en la presente significa la cantidad de una composición farmacéutica que contiene agentes terapéuticamente activos administrados a la vez. "Dosificación" o "dosis" incluye la administración de una o más unidades de composición farmacéutica administrada en el mismo momento.

"AUC" tal como se utiliza en la presente significa, para cualquier droga dada, el "área bajo la curva de concentración-tiempo" a partir de la dosificación o activación de la droga en un punto de tiempo, calculado por la regla trapezoidal. AUC es un parámetro que muestra la concentración en plasma acumulada de una droga en el tiempo, y es un indicador de la cantidad total y disponibilidad de una droga en el plasma. "AUC_{0-t}" se define como AUC para cualquier valor de tiempo (t) hasta 24 horas. En una realización preferida, t es 24 horas (se hace referencia en la presente como AUC₀₋₂₄). "AUC_{0-∞}" se define como AUC calculado extrapolado hasta la infinidad AUC_{0-∞} se calcula como igual a AUC_{0-t} + Ct/λz, donde Ct es la concentración a 24 horas y λz es la constante de velocidad terminal o eliminación. La constante de velocidad terminal o eliminación λz se determina a partir del declive de la curva de concentración-tiempo de la droga utilizando la regresión lineal sobre puntos de datos terminales de la curva.

“AUC_{0-t} Relativa” se define como el porcentaje del valor AUC_{0-t} de fenilefrina sin conjugar con relación al valor AUC_{0-t} para el total de fenilefrina en el plasma del sujeto de un régimen de dosificación.

Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones de la invención pueden tomar cualquiera de las formas adecuadas para administración oral de composiciones farmacéuticas que incluyen la forma líquida, sólida o semi-sólida.

Las formas líquidas pueden ser aquellas adecuadas para pulverizar a partir de una bomba pulverizadora o dispositivo de pulverización presurizado tal como un aerosol. Los líquidos además se pueden administrar a la mucosa oral a partir de un vehículo sólido tal como una cápsula que puede abrirse y su contenido vaciarse en la boca. Por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 6.676.931, 6.969.508, 6.767.925 divulgan formulaciones líquidas que suministran un agente activo a la boca para absorción a través de la mucosa oral, por ejemplo por aspersion.

Las formas sólidas abarcan todas las formas que son creadas para ser insertadas en la boca y o bien masticadas o que se disuelven para liberar un agente farmacéutico e incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, gomas, películas, pastillas, discos, esferas y micro-esferas. Por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. RE 33.093 y 6.072.100, y 6375963 describen películas extrudadas fundidas en caliente bioadhesivas para la administración de la droga intra-oral y su procesamiento. La Patente Estadounidense No. 6.596.298 describe películas que se disuelven por vía oral con propiedades que no son mucoadhesivas. La Patente Estadounidense No. 6.284.264 describe películas de disolución oral mucoadhesivas. La Patente Estadounidense No. 4.755.389 divulga cápsulas de gelatina dura con una composición masticable que contiene un principio para la absorción bucal. La Patente Estadounidense No. 5.437.872 describe formas de comprimido y pastilla farmacéutico que provee liberación sostenida y controlada de agentes farmacéuticos. Estas formas además pueden incluir formas a las que se refiere como formas sólidas de disolución rápida, rápida fundición y fundición flash. Por ejemplo la Patente Estadounidense No. 6.723.348

77

describe comprimidos de disolución rápida que se desintegran en la cavidad bucal al contacto con la saliva por la formación de una suspensión fácil de tragar. Las Patentes Estadounidenses Nos. 5.464.632, 6.106.861, y 6.656.492 y Solicitudes PCT publicadas WO 00/27357 y WO00/51568 describen formulaciones de comprimidos de disolución rápida donde el principio activo está en la forma de comprimido desintegrable por vía oral que contiene microcristales recubiertos o microgránulos recubiertos.

Las formas semi-sólidas incluyen, pero sin limitación, gomas masticables, líquidos viscosos, ungüentos, geles y sistemas de hidrogel. Por ejemplo, las Patentes Estadounidenses Nos. 7.078.052, 6.773.716 y 6.558.692 divulgan formulaciones de goma masticables farmacéuticas para administrar agentes activos a la mucosa oral.

En ciertas realizaciones las composiciones de la invención además pueden comprender formas de múltiples capas que contienen una combinación de capas de disolución rápida y lenta. Tal como se utiliza en la presente el término de múltiples capas no está limitada a capas discretas de materiales pero además puede incluir mezclas de partículas que tienen propiedades de disolución lenta y disolución rápida.

En ciertas realizaciones de la invención, la composición se formula para permitir la absorción sistémica inmediata de fenilefrina. En otras realizaciones de la invención, la composición se formula para permitir la absorción sistémica sostenida de fenilefrina. En otras realizaciones de la invención la composición se formula para permitir tanto la absorción sistémica inmediata y una absorción sistémica sostenida de fenilefrina.

En ciertas realizaciones la composición es adecuada para administración sublingual de modo que la composición permite la absorción sistémica de fenilefrina desde el suelo de la boca.

En ciertas realizaciones la composición es adecuada para administración bucal de modo que la composición permite la absorción de fenilefrina a partir de la mucosa bucal. La mucosa bucal tiene excelentes propiedades de accesibilidad con el acceso directo a la circulación sistémica a través de la vena yugular interna la cual derivaría al fenilefrina del metabolismo

78

presistémico. Ciertas realizaciones de la invención adecuadas para administración bucal pueden incluir comprimidos y películas de matriz. En ciertas realizaciones las composiciones de la invención adecuadas para administración bucal tendrán al menos una de las siguientes propiedades: (i) adherencia a la mucosa bucal durante unos pocos minutos a varias horas; (ii) liberación de fenilefrina mediante cualquiera o ambos de irrupción inmediata o liberación controlada; (iii) liberación de fenilefrina de un modo unidireccional directamente a la mucosa o a todas las direcciones; (iv) facilitar la absorción de la droga a través de la mucosa bucal; (v) adaptada para no interferir con las funciones normales tal como hablar o beber.

En ciertas realizaciones la composición de la invención puede comprender una composición que puede disolverse que contiene fenilefrina distribuida dentro de un material base soluble acuoso, donde la composición se provee en forma de una tira para administración inter-oral de fenilefrina a las membranas mucosas de la boca de un sujeto humano o animal. En ciertas realizaciones, la composición que puede disolverse puede contener un material base que comprende un vehículo el cual está conformado como una tira para servir como sistema de administración para una dosis medida de fenilefrina. En ciertas realizaciones, la tira puede ser una película impregnada con, revestida con o de otro modo transportar fenilefrina para permitir la distribución de la fenilefrina a la cavidad oral. En general las películas comprenden uno o más polímeros termoplástico hidrosoluble o que puede hincharse en el agua tales como hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, homopolímeros y copolímeros de carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa) con o sin plastificante. La tira/película puede tener un espesor adecuado para administración oral a un sujeto, típicamente desde aproximadamente 20 micrones hasta aproximadamente 250 micrones.

En ciertas realizaciones, la composición puede contener parte o toda la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico encapsulada dentro de las estructuras de encapsulamiento. Las estructuras de encapsulamiento pueden seleccionarse para aportar adhesión a las membranas mucosas de la cavidad oral y/o adaptarse para liberar la fenilefrina lentamente en el tiempo. En ciertas

realizaciones, las estructuras de encapsulamiento pueden contener micropartículas multilamelares.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención puede contener un dispositivo vehicular, hidrosoluble, biodegradable que comprende una capa de respaldo que no es bioadhesiva, una capa bioadhesiva y una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico. En ciertas realizaciones, la capa bioadhesiva puede ser formulada para adherirse a una superficie de la mucosa oral para permitir la administración sostenida de la composición. En ciertas realizaciones el dispositivo vehicular además puede comprender un vehículo fluido adecuado para la administración a una superficie mucosal de un mamífero. El vehículo fluido puede contener uno o más de estos materiales como ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, ter-butilmetil éter, cumeno, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, éter etílico, metanol, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, isoacetato de propilo, macetato de etilo, 3-metil-1-butanol, metiletil cetona, metilisobutil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo, o tetrahidrofurano. En ciertas realizaciones, el dispositivo vehicular puede contener un agente polimérico o hidrofílico no polimérico, tal como polietilenglicol.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden contener una capa de respaldo no-bioadhesiva tal como un polímero hidrosoluble, formador de película, aceptable para uso farmacéutico. Ejemplos de polímeros hidrosolubles, formadores de película, aceptables para uso farmacéutico incluyen, pero sin limitación, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, polivinil alcohol, polietilenglicol, óxido de polietileno, co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención puede contener una distribución de micropartículas de múltiples capas en una base, donde la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico son adsorbido dentro de las capas de las micropartículas para ser liberado progresivamente en el tiempo a la mucosa bucal o sublingual. Las composiciones que contienen estas



micropartículas se pueden administrar mediante varios medios, tales como una película, gel, cápsula, comprimido, aerosolizado o de otro modo rociador presurizado, rociador de bomba no presurizado, crema o dosificador, etc. En ciertas realizaciones, la distribución de micropartículas de múltiples capas está en la forma de un sólido soluble o base de gel, el material base se formula para disolverse dentro de la boca y liberar las micropartículas para permitir el contacto de las micropartículas con las membranas mucosas de la cavidad oral. En ciertas realizaciones, las micropartículas de múltiples capas están en el rango de 0,1-10 micrones. En ciertas realizaciones, las micropartículas pueden contener estructuras polares con una carga de superficie positiva para permitir la adhesión a las superficies mucosales. La Patente Estadounidense No. 6.861.066 describe el uso de velocidades de alto corte, tales como con un microfluidizador, para producir partículas submicrónicas uniformes y tamaños de gotitas de sustancias químicas o en partículas.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden aportar una liberación sostenida de fenilefrina para proveer niveles de sangre medibles de fenilefrina principal (no metabolizada) en un sujeto durante un período de tiempo sostenido, donde el período de tiempo es al menos aproximadamente 5, 10, 15, 30, o 45 minutos, o al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 horas.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden contener agentes terapéuticos adicionales además de la fenilefrina. El agente terapéutico adicional puede ser un descongestivo que incluye una anti-histamina, un antipirético, un agente anti-inflamatorio no esferoidal, o cualquier otro agente terapéutico o combinación de dos o más agentes para colaborar al alivio de los síntomas de un resfrío, un alergia estacional o no estacional, fiebre de heno, o problemas de senos. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas incluyen una antihistamina. Las antihistaminas pueden ser de antagonistas H1 o H2 u otros tipos de inhibidores de liberación de histamina. Los antagonistas H1 pueden ser sedativos o no, tales como difenidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prometazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, y loratadina, entre otros. Ejemplos de antagonistas H2 incluyen, pero

81

sin limitación, cimetidina, famotidina, nizatidina, y ranitidina. Ejemplos de inhibidores de liberación de histamina incluyen cromolin. Las antihistaminas de acción prolongada seleccionadas de uno o más de los grupos integrados por loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetirizina, astemizol, y levocabastina, o sus sales aceptables para uso farmacéutico son adecuadas para las composiciones farmacéuticas de la invención.

Las antihistaminas preferidas incluyen loratadina y desloratadina. La loratadina se divulga en la Patente Estadounidense No. 4.282.233 como una antihistamina no sedante útil, por ejemplo, en el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional tal como estornudo y prurito. El metabolito activo de la loratadina es desloratadina, la cual tiene un tiempo medio de vida ($t_{1/2}$) de aproximadamente 15 a 19 horas. La Patente Estadounidense No. 5.595.997 divulga métodos y composiciones para tratar los síntomas de la rinitis alérgica estacional utilizando desloratadina. La loratadina y desloratadina están disponibles en la forma de comprimidos convencionales que liberan el agente activo de un modo convencional. Una formulación a modo de ejemplo libera loratadina mediante los procesos de desintegración y disolución de modo que la loratadina comienza a provocar su efecto antihistamínico dentro de 1 a 3 horas y el efecto dura en exceso de 24 horas. Debido a la vida media larga de la loratadina en comparación con la fenilefrina, la loratadina en la formulación de acuerdo con la presente invención está preferentemente disponible para liberación inmediata. Por ejemplo, loratadina o desloratadina pueden estar presentes en solución en el líquido vehicular de un núcleo líquido o incorporarse en el recubrimiento superior del producto.

Otras antihistaminas además son útiles en la práctica de la presente invención. La azatadina se divulga en la Patente Belga No. 647.043 y en correspondencia con la Patente Estadounidense No. 3.326.924 y 3.419.565. El tiempo de vida medio de la eliminación es de 9 a 12 horas. La terfenadina y fexofenadina se divulgan en la Patente Estadounidense No. 3.878.217 y tienen una duración de acción de 12 a 24 horas y superiores a 24 horas respectivamente. La cetirizina se divulga en la Patente Estadounidense No. 4.525.358 y tiene una duración de acción de 12 a 24 horas. El astemizol se

82

divulga en la Patente Estadounidense No. 4.219.559 y tiene una duración de acción superior a las 24 horas. La levocabastina se divulga en la Patente Estadounidense No. 4.369.184 y tiene una duración de acción de 16 a 24 horas. La dosificación de antihistamina tal como loratadina o desloratadina puede estar presente en diferentes concentraciones tales como 1 – 20 mg; preferentemente 2.5 mg, 5 mg, o 10 mg.

Los agentes anti-inflamatorios y/o antipiréticos adecuados útiles para las presentes composiciones pueden ser: un anti-inflamatorio no esteroide (NSAIDs), derivados del ácido aminoarilcarboxílico tales como ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixin, ácido meclofenámico, ácido mefanámico, ácido niflumico, talniflumato, terofenamato y ácido tolfenámico; derivados del ácido aril acético tales como acetaminofén, alclofenac, amfenac, bufexamac, cinmetacin, clopirac, diclofenac sódico, etodolac, felbinac, fenclofenac, fenclorac, ácido fenclozico, fentiazac, glucametacin, ibufenac, indometacin, isofezolac, isoxepac, lonazolac, ácido metiazinico, oxametacina, proglumetacin, sulindac, tiaramida, tolmetin y zomepirac; derivados del ácido arilbutírico tales como bumadizon, butibufen, fenbufen y xenbucin; ácidos arilcarboxílicos tales como clidanac, ketorolac y tinoridina; derivados del ácido arilpropiónico tales como alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclico; carprofén, fenoprofen, flunoxaprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ibuprofen, indoprofen, cetoprofen, loxoprofen, miroprofén, naproxén, oxaprozín, piketoprofen, piroprofén, pranoprofen, ácido protizínico, suprofen y ácido tiaprofenico; pirazoles tales como difenamizol y epirizol; pirazolones tales como apazona, benzpiperilon, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propilfenazona, ramifenazona, suxibuzona y tiazolinobutazona; derivados del ácido salicílico tales como acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenin, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido genticónico, glicol salicilato, imidazol salicilato, lisina acetilsalicilato, mesalamina, salicilato de morfina, 1-naftil salicilato, olsalazina, parsalmide, fenil acetilsalicilato, fenil salicilato, salacetamida, salicilamina ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato y sulfasalazina; tiazincarboxamidas tales como droxicam, isoxicam, piroxicam y tenoxicam; otros tales como ácido γ -acetamidocaproico, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac,

03

bencidamina, bucolome, difenpiramida, ditazol, emorfazona, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, orgotein, oxaceprol, paranilina, perisoxal, pifoxime, proquazona, proxazol y tenidap; y sus sales aceptables para uso farmacéutico; y otros analgésicos, tales como acetaminofen. La dosificación de analgésicos y/o antipiréticos tales como aspirina, acetaminofen, etc. será conocida por los expertos en la técnica y puede oscilar en el rango de 80 mg a 250 mg. La dosificación de NSAID será conocida por los expertos en la técnica y puede oscilar en el rango de 80 mg a 500 mg.

Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención están diseñadas para liberar fenilefrina apuntando unidireccionalmente a la mucosa oral.

Realizaciones adicionales de las composiciones de la invención están diseñadas para liberar fenilefrina en multidireccionalmente en forma directa a la mucosa y dentro de la saliva. Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención además pueden contener un bioadhesivo o aditivo mucoadhesivo aceptable para uso farmacéutico para promover la retención de la composición en la cavidad oral durante un período de tiempo para permitir la liberación sostenida de la fenilefrina.

Ejemplos de bioadhesivos y mucoadhesivos aceptables para uso farmacéutico son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, y otros como los que se describen en la Patente Estadounidense No. 4.940.587. En ciertas realizaciones, la capa bioadhesiva puede ser hidrosoluble o no. Ciertas capas bioadhesivas hidrosolubles incluyen polímeros hidrosolubles formadores de películas y polímeros bioadhesivos. Ejemplos de polímeros hidrosolubles formadores de películas incluyen, pero sin limitación, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el polímero hidrosoluble formador de película de la capa bioadhesiva es entrecruzado o plastificado. Ejemplos de polímeros bioadhesivos incluyen, pero sin limitación, ácido poliacrílico, carboximetil celulosa sódica o polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido poliacrílico puede estar total o parcialmente entrecruzado. Ejemplos de mucoadhesivos incluyen geles, pastas, macromoléculas, polímeros, y oligómeros, y mezclas de los mismos que pueden adherirse a la membrana mucosa del sujeto durante un período de

tiempo suficiente para administrar el agente activo tales como los que se describen en la Patente Estadounidense No. 6.509.028.

En ciertas realizaciones las composiciones de la invención contienen al menos uno o una combinación de polímeros biodegradables para formar una matriz con la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico de modo que la matriz aportaría una liberación de fenilefrina instantánea al contacto con la mucosa oral sin tomar agua. En ciertas realizaciones, la matriz puede tener la forma de una película o red cristalina que contiene los polímeros biodegradables. Estos polímeros son conocidos en la técnica y se pueden seleccionar de ejemplos no limitantes que incluyen gelatina, dextran, dextrina, alginatos (es decir alginato de sodio), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal, polivinil alcohol, polivinilpirrolidina, sacarosa u otras azúcares comprimibles, dextrosa, dextrato, maltodextrina, almidón, almidón modificado, celulosa microcristalina, microcristalina solidificada, polietilen glicoles, lactosa o con otros materiales vehiculares aceptables para uso farmacéutico. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención además pueden contener una cera farmacéutica que podría agregarse para un mejor rendimiento.

Las composiciones de la invención pueden contener opcionalmente un mejorador de penetración. Ejemplos de mejoradores de penetración son: salicilatos tales como salicilato sódico, 3-metoxisalicilato, 5-metoxisalicilato y homovanilato; ácidos biliares tales como taurocólico, taurodeoxicólico, deoxicólico, cólico, glicólico, litocolato, quenodeoxicólico, ursodeoxicólico, ursocólico, dehidrocólico, fusidico, etc.; surfactantes no-iónicos tales como polioxietilen éteres (*por ej.* Brij 36T[®], Brij 52[®], Brij 56[®], Brij 76[®], Brij 96[®], Texaphor[®] A6, Texaphor[®] A14, Texaphor[®] A60 etc.), p-t-octil fenol polioxietilenos (Triton[®] X-45, Triton[®] X-100, Triton[®] X-114, Triton[®] X-305 etc.) nonilfenoxipoloxietilenos (*por ej.* Igepal[®] CO series), polioxietileno sorbitan ésteres (*por ej.* Tween[®]-20, Tween[®]-80 etc.); surfactantes aniónicos tales como dioctil sulfosuccinato de sodio ; lisofosfolípidos tales como lisolecitina y lisofosfatidiletanolamina; acilcarnitinas, acilcolinas y acil amino ácidos tales como lauroílcarnitina, miristoílcarnitina, palmitoílcarnitina, lauroílcolina, miristoílcolina, palmitoílcolina, hexadecillisina, N-acilfenilalanina, N-acilglicina etc.; fosfolípidos hidrosolubles; glicéridos de cadena



media los cuales son mezclas de mono-, di- y triglicéridos que comprende ácidos grasos de cadena media (ácidos caprílico, cáprico y laurico); ácido etilendiaminatetra acético (EDTA); surfactantes catiónicos tales como cloruro de cetolpiridinio; derivados de ácido graso de polietilen glicol tales como Labrasol[®], Labrafac[®], etc.; y alquilsacáridos tales como lauril maltósido, lauroil sacarosa, miristoil sacarosa, y palmitoil sacarosa.

Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes solubilizantes con fenilefrina u otros agentes activos para promover la disolución rápida en medios acuosos. Los agentes solubilizantes adecuados incluyen agentes humectantes tales como polisorbatos y poloxámeros, surfactantes iónicos y no-iónicos, ácidos y bases alimenticias (por ej. bicarbonato de sodio), y alcoholes, y sales de buffer control del pH. Los ácidos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico, y ácido clorhídrico.

Ciertas realizaciones de las composiciones de la invención pueden comprender materiales de buffer para asistir en la absorción de principios activos para uso farmacéutico. Ciertas realizaciones de formulaciones de buffer pueden incluir carbonato de sodio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio o combinaciones de los mismos y otras sustancias similares conocidas por los expertos en la técnica. Ciertas realizaciones de la invención contendrán opcionalmente agentes enmascaradores del gusto, tales como saborizantes y/o endulzantes. Las composiciones además pueden comprender uno o más aceites lubricantes y/o humectantes, que incluyen pero sin limitación, ácido hialurónico, o hialuronato de sodio, glicero, extracto de flor de caléndula officinalis o extracto de glicerina, cloruro de guar hidroxipropiltrimonio, goma xantano, goma celulosa, cloruro de sodio, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de almendras, aceite de sésamo, aloe vera, aloe barbadensis, y combinaciones de los mismos.

Proceso general para producir las formulaciones

Otro aspecto de la invención son los procesos para producir las formulaciones que se describieron anteriormente. Las formulaciones sólidas se

preparan utilizando métodos conocidos en general en la técnica para preparar formas de dosificación de múltiples capas y capa única, administradas por vía oral. Ver, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1975), y Liberman, H. A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980). Los análisis de estabilidad y degradación se pueden realizar de acuerdo con las normas de la International Conference on Harmonization (ICH) como se describe en las guías "Impurities in New Drug Products" para estimular dos o más años de vida en góndola. Por ejemplo, el ensayo de estabilidad se puede realizar a 40 grados Celsius / 75% de humedad relativa durante un período de 3 meses. Las condiciones de almacenamiento farmacéutico estándares son conocidas en la técnica. Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden ensayar para satisfacer todas las guías ICH para un ensayo farmacéutico activo con niveles degradantes los cuales están por debajo de los límites informados, y con mayor preferencia por debajo de los límites de calificación. Las composiciones de la invención se pueden envasar para mantener la estabilidad del producto. Los métodos de envase preferidos incluyen laminación en tira en un material del tipo lámina metalizada o envases en blisteres utilizando una lámina metalizada o material del tipo teflón.

Métodos de tratamiento y administración

Los métodos de la invención están dirigidos a la administración de las composiciones farmacéuticas para alivio temporario de congestión y/o resfriado originados por enfriamientos, alergias estacionales y otras, fiebre de heno, problemas de senos o riñitas alérgica y no-alérgica, los cuales pueden originar un incremento en la descarga nasal.

En ciertas realizaciones la composición de la invención provee una dosis de fenilefrina eficaz para uso terapéutico durante un período de tiempo después de que una única dosis se administre a un sujeto. El sujeto puede ser cualquier animal, humano u otro tipo, que necesita el tratamiento con fenilefrina. El período de tiempo contemplado puede ser cualquiera desde 5 minutos hasta más de 24 horas. Se contempla que, al derivar el metabolismo de primer paso del

87

sujeto, se puede obtener una dosificación terapéutica sostenida durante un período de tiempo desde una única administración de las composiciones de la invención que serían terapéuticamente equivalentes a las composiciones de liberación inmediata administradas por vía oral que se administran típicamente en múltiples dosificaciones y se absorben a través del tracto gastrointestinal. De este modo, cuando se ve en términos de parámetros farmacocinéticos, una única administración de ciertas realizaciones de las composiciones de la invención aportará fenilefrina al sujeto de modo que el sujeto exhiba una AUC media y/o C_{max} de fenilefrina equivalente a desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 125% de la AUC y/o C_{max} obtenida mediante múltiples dosis de una formulación de fenilefrina de dosificación oral de liberación inmediata estándar. Esta formulación de fenilefrina de dosificación oral de liberación inmediata estándar típicamente contiene aproximadamente 10mg de fenilefrina y se administran en múltiples dosis, tales como 2, 3, 4, 5, 6, o más dosis, durante un período de 24 horas para proveer dosificaciones terapéuticas sostenidas.

De este modo, ciertas realizaciones de esta invención proveen una dosis de fenilefrina terapéuticamente eficaz durante un período de tiempo después que una única dosis se administró a un sujeto, donde el período de tiempo es al menos aproximadamente 5, 10, 15, 30, o 45 minutos, o al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 horas. Además, ciertas realizaciones de la invención se formulan en forma de una dosificación única para administrar fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico a un sujeto que los necesita, de modo que la dosificación única da por resultado la concentración pico de fenilefrina sin metabolizar en plasma del sujeto en un punto de tiempo desde aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1,5 horas después que la composición se pone en contacto con la mucosa oral. En ciertas realizaciones de la invención, la cantidad de fenilefrina sin metabolizar en el sujeto se mantiene a un nivel superior a 20 picogramo/ml. En ciertas realizaciones de la invención, la cantidad de fenilefrina sin metabolizar en el sujeto se mantiene durante un período de aproximadamente la mitad hasta 12 horas después de colocar la composición en contacto con la mucosa oral. La presencia de fenilefrina sin metabolizar es detectable mediante métodos utilizados

por los expertos en la técnica para detectar compuestos farmacéuticos en el plasma (P. Ptacek, et al. *J. Chromatography B.* 858 (2007), 263 – 268).

Tal como se utiliza en la presente, el término “poner en contacto de la mucosa oral” puede comprender colocar la composición de la invención bajo la lengua o sobre el suelo de la boca o en contacto con la mucosa bucal. En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones se pondrán en contacto con la mucosa oral colocando una forma sólida, semi-sólida o líquida de la composición en la boca. Estos métodos para poner en contacto además pueden incluir rociar la composición en la boca de una manera que la composición se aplique a la mucosa oral.

De este modo, la invención además provee un método para administrar sistémicamente fenilefrina a un sujeto el cual comprende poner en contacto la mucosa oral con una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la absorción de fenilefrina por la mucosa oral. En ciertas realizaciones, la invención incluye métodos para tratar los síntomas de resfrío, gripe o alergias en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente. En ciertas realizaciones, los métodos comprenden la administración de la composición farmacéutica cada 8, 12, 16, o 24 horas.

En ciertas realizaciones, el método de la invención comprende la administración de fenilefrina al suelo de la boca debajo de la lengua del sujeto. En ciertas realizaciones, el método de la invención comprende la administración de fenilefrina a la mucosa bucal del sujeto.

Ensayo de actividad del metabolito de fenilefrina

La afinidad y actividad de los metabolitos de fenilefrina se evaluaron en los ensayos de actividad y unión del adrenoreceptor α_1 y α_2 humano recombinante. PE se somete al metabolismo pre-sistémico extenso. Después de la administración oral de aproximadamente 24 mg de PE a voluntarios saludables, cuatro metabolitos principales se excretaron en la orina (10). Estos metabolitos son: 1) ácido m-hidroximandélico sin conjugar (30% de dosis); 2) conjugado de

sulfato de m-hidroxifenilglicol; 3) conjugado de sulfato de PE (47%); y 4) conjugado de glucuronide de PE (12%). La finalidad de los actuales estudios fue determinar la afinidad y actividad funcional del ácido m-hidroximandélico, PE conjugado de sulfato y PE conjugado de glucuronide en los α_1 -adrenoreceptores recombinantes humanos (subtipos α_{1a} y α_{1b}) y α_2 -adrenoreceptores (subtipos α_{2a} , α_{2b} y α_{2c}). La afinidad de los metabolitos se determine mediante los ensayos de unión al receptor. La actividad funcional de los metabolitos se evaluó utilizando un ensayo de intercambio de unión [^{35}S]-GTP γ S para los subtipos de receptor α_2 y una respuesta de flujo de calcio basado en la célula para los subtipos del receptor α_1 .

Los principales metabolitos de PE se evaluaron para determinar su capacidad de unirse o activar los subtipos de α_1 -adrenoreceptor α_{1a} y α_{1b} y los subtipos de α_2 -adrenoreceptor α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} . Los metabolitos evaluados fueron: ácido 3-hidroximandélico, PE sulfato y PE glucuronide. En cada ensayo funcional y de unión los metabolitos se compararon con PE.

Materiales y Métodos

Se obtuvo (R)-(-)-fenilefrina (PE), de Sigma (Cat. no.P6126-25G, CAS [61-76-7]). El ácido 3-hidroximandélico, además conocido como ácido m-hidroximandélico, se obtuvo de Fluka (Cat no.55520-1G, CAS [17119-15-2]), y caracterizado como se describe (11). El (R)-PE sulfato se prepare como se describe de PE (11). Por RMN se estimó (R)-PE-sulfato lote 4 para contener menos de 0,1% de PE (11). El (R)-PE glucuronide se preparó como se describe (11). Se prepararon dos lotes: lote 2 ("b2") o lote 4 ("b4"). La cantidad de PE en el PE-glucuronide se estimó en (b2) no detectable o ~ 0,28% de (b4) por LC/MS (11).

Unión de [^{35}S]-GTP γ S

Las membranas (20 ug/pocillo) de células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan cada uno de los α_2 -adrenoreceptores se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con diluciones en serie de fenilefrina (PE), metabolitos PE o el estándar, UK14304, o 1 uM frio GTP γ S (unión no

QO

específica) y 0,1 nM [35 S]-GTP γ S en cuadruplicado en NEN Basic FlashPlates[®]. El buffer de ensayo fue 75 mM Tris-HCl pH 7,4, 12,5 mM MgCl₂, 2 mM EDTA y 1 uM GDP. Las placas se contaron en un Packard TopCount. El aumento porcentual sobre la unión basal de [35 S]-GTP γ S, una medida de eficacia, se calculó de la siguiente forma: $100 \times [(cpm \text{ de muestra total media} - cpm \text{ basal}) \div cpm \text{ basal}]$. El cpm basal se definió como el cpm medio en ausencia del compuesto agonista menos el cpm de unión no específico medio. Las concentraciones efectivas máximas media (EC₅₀, concentración del compuesto requerido para dar 50% de su propia estimulación máxima) se calcularon utilizando regresión no lineal con GraphPad Prism.

Ensayos de unión de competición

Los ensayos de unión de competición para los α_2 adrenoreceptores se realizaron utilizando 20 ug de proteína de membrana por pocillo en buffer de unión (75 mM Tris-HCl pH 7.4, 12.5 mM MgCl₂, 2 mM EDTA, 0,2% de albúmina de suero bovino). Se utilizó [3 H]-UK14304 como el radioligando. La unión de competición para los α_1 adrenoreceptores se realizó de manera similar con [3 H]-Prazosin como el radioligando. El K_d de [3 H]-UK14304 para α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} es : 0,9, 26,5 y 2,4 nM, respectivamente. El K_d de [3 H]-Prazosin para α_{1a} y α_{1b} es 0,2 y 0,3 nM, respectivamente. La unión de competición se realiza utilizando varias concentraciones de PE o metabolitos de PE como el competidor frío. La unión se terminó por filtración rápida a través de placas de unifiltro GF/C, pre-embecidas con 0,3% de polietilenimina, con cinco lavados con 0,5 ml de Tris 50 mM frío-HCl pH 7,4, utilizando un Cosechador Packard Filtermate. Después de secar, la radioactividad unida se determina por conteo de centelleo líquido (Packard TopCount) con Microscint 20, 50 ul/pocillo. Los datos de unión se analizaron utilizando GraphPad Prism.

Flujo de calcio celular

Los niveles de calcio intracelular se midieron utilizando un lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR). Las células que expresan los α_1 -adrenoreceptores se cultivaron durante la noche a 15.000 células/pocillo en placas

a

de fondo transparente de pared negra de 96 pocillos (Packard). Las células adherentes se cargaron durante 1 hora a 37⁰ C utilizando el Kit de Ensayo FLIPR Calcio Plus (Molecular Probes, Eugene, OR), el cual incluía 2,5 mM de probenecid (Sigma). Los compuestos (a 10 mM en 100 % de DMSO) se diluyeron en buffer de dilución (HBSS, 20 mM de HEPES, 2.5 mM de probenecid, 0,5% de BSA, pH 7,4). Una titulación de norepinefrina se incluyó en cada experimento y además se utilizó norepinefrina (a 1 uM) como un estándar de placa sobre cada placa de ensayo. Las células se mantuvieron a 37⁰ C a través de todas las mediciones de calcio. Los datos de fluorescencia se recolectaron a intervalos de 1 segundo durante 60 segundos, seguido de la recolección a intervalos de 2 segundos durante 30 segundos. La fluorescencia de fondo se cuantificó en pocillos que contienen células sin agregados y se sustrajo de todas las muestras experimentales. Todas las condiciones se realizaron en cuádruplicado. El análisis de regresión no lineal que utiliza GraphPad Prism se utilizó para calcular los valores EC₅₀.

Análisis de datos

Se ensayó PE como compuesto de referencia en todos los ensayos. Cada metabolito se evaluó en cada ensayo en al menos 2 experimentos independientes y se muestra un ensayo representativo de cada combinación de metabolito/ensayo. Los valores EC₅₀ y K_i se expresaron como $\pm$ SD medio de 2-4 ensayos independientes.

Un bajo nivel de PE se estimó presente en el PE sulfato (menos de 0,1%) o en el PE glucuronide lote 4 (aproximadamente 0,28%). Las curvas de respuesta a la dosis teóricas se generaron utilizando regresión no lineal (Graphpad Prism) para estimar la actividad esperada si PE estuviera presente en el PE sulfato a 0,1% o en el PE glucuronide lote 4 a 0,28%.

Resultados

La potencia y afinidad de PE y todos los metabolitos PE ensayados se resume en la Tabla 1.

TABLA 1

		PE		PE sulfato		PE glucuronida		ácido hidroximandélico	3-
		K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀		
Receptor	Ensayo								
a1a	Calcio		101		NA		M		EC ₅₀ NA
a1b	Calcio		14		NA		M		NA
a1a	Unión	1873		NA		NA		NA	
a1b	Unión	6737		NA		NA		NA	
a2a	GTPγS		225		NA		NA		NA
a2b	GTPγS		2334		NA		NA		NA
a2c	GTPγS		884		NA		NA		NA
a2a	Unión	130		NA		M		NA	
a2b	Unión	558		NA		M		NA	
a2c	Unión	67		NA		M		NA	

Los valores numéricos representan K_i o EC₅₀ nM media

NA = No Activo

M = No Activo o Actividad mínima en b4 consistente con la contaminación de PE

ar

El PE indujo un aumento en el calcio intracelular en -células CHO que expresan α_{1a} - ($EC_{50} = 101 \pm 52$ nM) y α_{1b} ($EC_{50} = 13.6 \pm 20,6$ nM). En contraste, el ácido 3-hidroximandélico no estuvo activo en los ensayos de calcio de α_{1a} y α_{1b} (Figura 1). El PE mostró la unión a los receptores α_{1a} ($K_i = 1873 \pm 1043$ nM) y α_{1b} ($K_i = 6737 \pm 5650$ nM). No se detectó una unión apreciable a estos receptores con el ácido 3-hidroximandélico a concentraciones hasta 100 μ M (Figura 2).

En un ensayo de intercambio de unión de [35 S]-GTP γ S, el PE mostró actividad funcional para los subtipos de receptor α_2 . La potencia de PE para los subtipos α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} es 225 ± 46 nM, 2334 ± 522 nM, y 884 ± 312 nM, respectivamente. En contraste, el ácido 3-hidroximandélico no tuvo actividad en los ensayos de α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} [35 S]-GTP γ S (Figura 3). Además, el ácido 3-hidroximandélico no mostró una unión significativa a los subtipos del receptor α_2 (Figura 4). En contraste, el PE unido a los receptores α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} con moderada afinidad: $K_i = 130 \pm 15$ nM, 558 ± 188 nM, y 67 ± 16 nM, respectivamente.

En contraste con el PE, el PE sulfato no tuvo actividad o tuvo una mínima actividad en los ensayos de calcio de α_{1a} o α_{1b} respectivamente (Figura 5). Las curvas teóricas se generaron además para indicar la actividad esperada si el PE estuviera presente en el PE sulfato a 0,1%, el límite de detección de PE por RMN. En ambos ensayos la actividad del PE sulfato fue mucho menor que la esperada para el PE si el PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo (Figura 5). No se detectó una unión apreciable del PE sulfato en los receptores α_{1a} y α_{1b} (Figura 6).

El PE sulfato además se evaluó para actividad en los subtipos α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} utilizando los ensayos [35 S]-GTPS (Figura 7). Ninguna actividad de PE sulfato se detectó y esto fue menor que lo esperado para PE si PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo. Además, no se observó una apreciable unión de PE sulfato en los subtipos del receptor α_2 (Figura 8). La unión mínima detectada a 100 μ M en cada subtipo de receptor fue inferior a la esperada para PE si PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo.

El PE glucuronide se evaluó en los ensayos descriptos anteriormente. Se estimó que el PE glucuronide b4 contenía aproximadamente

94

0,28% de PE y se evaluó en los ensayos de calcio de α_1 (Figura 9) y los ensayos de unión de α_2 (Figura 12). El PE glucuronide b4 fue ~ 300-450-veces menos potente que el PE para inducir un aumento de calcio en las células α_{1a} o α_{1b} (Figura 9). Las curvas teóricas además se generaron para reflejar la actividad esperada para contaminar el PE el cual estuvo presente en el PE glucuronide a aproximadamente 0,28%. En ambos ensayos la actividad de PE glucuronide fue similar a o levemente inferior que lo esperado para PE si PE estuviera presente a 0,28% (Figura 9). Esto indica que la actividad débil del PE glucuronide es atribuible al bajo nivel del PE contaminante.

El PE glucuronide b2, sin PE detectable, se evaluó en los ensayos de unión de α_1 (Figura 10). No se detectó unión apreciable de PE glucuronide en los receptores α_{1a} y α_{1b} (Figura 10). En los ensayos α_2 [^{35}S]-GTP γ S (Figura 11), el PE glucuronide b2 estimuló muy débil la unión a las membranas de α_{2a} sólo en la concentración más elevada ensayada, 100 μM . No se observó actividad estimuladora alguna en las membranas α_{2b} y α_{2c} .

Una pequeña cantidad de unión de PE glucuronide b4 se observó en los subtipos del receptor α_2 la cual fue significativamente menor que la del PE (Figura 12) y los valores K_i no pudieron determinarse. Las curvas teóricas se generaron para reflejar la actividad esperada para contaminar el PE el cual estuvo presente en el PE glucuronide b4 a aproximadamente 0,28%. En todos los ensayos de unión del receptor α_2 la actividad de PE glucuronide b4 fue similar a la esperada para PE si PE estuviera presente a 0,28% (Figura 12). Esto indica que la actividad débil del PE glucuronide es atribuible al bajo nivel del PE contaminante.

Conclusiones

El ácido 3-hidroximandélico no tuvo actividad en la concentración más alta evaluada (10 μM) en los ensayos α_1 o α_2 que evalúan la actividad agonista. Tanto el ensayo de flujo de calcio y el ensayo de intercambio de unión [^{35}S]-GTP γ S se consideraron ensayos sensibles de la actividad del α_1 - y α_2 -adrenoreceptor, respectivamente, porque cada uno utiliza células que sobreexpresan los adrenoreceptores humanos recombinantes. Además, el ácido 3-hidroximandélico no tuvo afinidad para los subtipos del receptor α_1 o α_2 en la

concentración más alta evaluada (100 μ M). De este modo, el ácido 3-hidroximandélico es un metabolito inactivo de PE.

El PE sulfato no tuvo afinidad para los subtipos del receptor α_1 o α_2 en la concentración más alta evaluada (100 μ M). El PE sulfato no tuvo actividad en los ensayos [35 S]-GTP γ S subtipo α_2 en la concentración más alta evaluada (100 μ M). Un nivel muy bajo de actividad se detectó en los ensayos de calcio de α_1 calcio y esta actividad fue mucho menor que la esperada para el PE si el PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo. De este modo, el PE sulfato tiene una mínima a ninguna actividad en los α_1 - o α_2 -adrenoreceptores.

El PE glucuronide fue farmacológicamente inactivo en los ensayos de unión del receptor subtipos α_1 y α_2 como así también en los ensayos que miden la actividad funcional de los receptores α_1 y α_2 . El PE glucuronide no tuvo afinidad de unión para los receptores α_{1a} o α_{1b} ni activó la unión de [35 S]-GTP γ S a los subtipos del receptor α_2 . La actividad mínima del PE glucuronide lote 4 observada en los ensayos de unión de receptor α_2 y calcio α_{1a} y α_{1b} fue completamente consistente con el nivel de PE contaminante (0,28%).

REFERENCIAS

1. Johannssen, V., S. Maune, JA Werner, H. Rudert, y A. Ziegler. 1997. Alpha 1-receptors at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 35 : 161-165.
2. Rizzo, C. A., L. M. Ruck, M. R. Corboz, S. P. Umland, Y. Wan, H. Shah, J. Jakway, L. Chen, K. McCormick, R. W. Egan, J. A. Hey. 2001. Postjunctional α_{2C} -adrenoceptor contractility in human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.* 413 : 263-269.
3. Corboz, M. R., L. M. Varty, C. A. Rizzo, J. C. Mutter, M. A. Rivelli, Y. Wan, S. Umland, H. Qiu, J. Jakway, K. D. McCormick, M. Berlin, y J. A. Hey. 2003. Pharmacological characterization de α_2 -adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Autonomic y Autocoid Pharmacol.* 23 : 208-219.

ab

4. Johnson, DA, y J. G. Hricik 1993. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. 1993. *Pharmacotherapy*. 13: 110S-115S.

5. Watase, T. y M. Okuda. 1986. The effects de autonomic drugs on allergic nasal mucosa. *Rhinology* 24: 181-186.

6. McLeod, R., C. H. Erickson, G. G. Mingo, y J. A. Hey. 2001. Intranasal application de the α_2 -adrenoceptor agonist BHT-920 produces decongestion in the cat. *Am. J. Rhinol.* 15: 407-415.

7. Chua, S. S., y S. I. Benrimoj. 1988. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 3: 387-417.

8. Ramey, J. T., E. Bailen, y R. F. Lockey. 2006. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 16: 148-155.

9. Graf, P. 2005. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. *Respir. Med.* 4: 21-29.

10. Bruce, R. B., y J. E. Pitts. 1968. The determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

11. R. Aslanian, C. Boyce, V. Hegde, M. de Lera Ruiz, M. Senior, Y. Yu, L.-K. Zhang. Synthesis and characterization of Phenylephrine metabolites. D-report #50144. July 9, 2007.

12. P. Ptacek, J. Klima y J. Macek, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatography B.* 858 (2007) 236 – 268.

13. Aungst, B.J., Rogers, N.J., y Shefter, E., Comparison de nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt

GA

absorption promoter, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:23-27, 1988.

14. Yajaman S., Kuotsu K. y Bandyopadhyay A.K., Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less effective drugs, *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40.

15. Rathbona, M.J. y Hadgraft, J., Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991.

16. Squier, C.A., The permeability of mucosa oral, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C

17. Squier, C.A. y Wertz, P.W. Structure and function of the mucosa oral and implications for drug delivery, in eds. M.J. Rathbona, *Mucosa oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1-26, 1996.

18. Galey, W.R., Lonsdale, H.K., y Nacht, S., The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water, *J. Invest. Dermat.*, 67:713-717, 1976.

19. Sawicki W y Janicki S, Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation, *Int. J. Pharm.*, 238(2002) 181-189

20. Janet AJ. Hoogstraate y Philip W. Wertz, Drug Delivery Via the Buccal Mucosa, *PSIT*: 1(7) 1998: 309-313

21. Buket T., Yilmaz C., Olgun G., Sirri K., y Atilla H., Design and Evaluation of Sustain-release and Buccal adhesive propranolol Hydrochloride tablets, *J. Controlled Release*, 38(1996): 11-20

22. Ehrnebo M, Boréus LO y Lönroth U., Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Dec;22(6):888-



92.

23. Varsha A., y Mishra B., Design, Development, and Biopharmaceutical Properties of Buccoadhesive Compacts of Pentazocina, *Drug, Dev. Inds. Pharm*, 25(6)1999:701-709

24. Bruce, R.B. y Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

25. Bruce, R.B. y Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

26. Ibrahim, K.E. et al. (1983) The Mammalian Metabolism of R-(-)-m-Syneprine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147.

27. Gumbhir, K. (1993) An Investigation de Pharmacokinetics de Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, pp. 216, University of Missouri-Kansas City.

28. Hengstmann, J.H. and Goronzy, J. (1982) Pharmacokinetics of ³H-Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21, 335-341

29. Stockis, A. et al. (1995) Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Adminstration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45 (9), 1009-1012.

30. FDA. (2004) Proposed Rule - Docket No. 1976N-0052N/CP18. Cold, Cough, Allergy, Broncodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Ammendment of Monograph for Over-the-Counter Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 69 (211), 63482-63488.

31. Antonio, L. et al. (2003) Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and recombinant UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7. *Archives of Biochemistry and*

du

Biophysics 411, 251-261.

32. Chen, G. et al. (2003) Human gastrointestinal sulfotransferases: identification and distribution. *Toxicology and Applied Pharmacology* 187, 186-197.

33. Doherty, M.M. y Charman, W.N. (2002) The Mucosa of the Small Intestine. How Clinically Relevant as an Organ of Drug Metabolism? *Clinical Pharmacokinetics* 41 (4), 235-253.

34. Gregory, P.A. et al. (2004) Regulation of UDP glucuronosyltransferases in the gastrointestinal tract. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 354-363.

35. Teubner, W. et al. (2007) Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochemical Journal* 404, 207-215

36. Radomska-Pandya, A. et al. (1998) UDP-glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. *Biochemica et Biophysica Acta* 1394, 199-208.

37. Pang, K.S. (2003) Modeling of Intestinal Drug Absorption: Roles of Transporters and Metabolic Enzymes (For the Gillette Review Series). *Drug Metabolism and Disposition* 31 (12), 1507-1519.

38. Ilett, K.F. et al. (1990) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics in the Gut Lumen and Wall. *Pharmacology and Therapeutics* 46, 67-93.

39. Marathe, P.H. et al. (1995) Absorption and Presystemic Metabolism of Nefazodone Administered at Different Regions in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Pharmaceutical Research* 12 (11), 1716-1721.

40. Kollar, C. et al. (2007) Meta-Analysis of the Efficacy of a Single Dose of Phenylephrine 10 mg Compared with Placebo in Adults with Acute Nasal

100

Congestion Due to the Common Cold. *Clinical Therapeutics* 29 (6), 1057-1070.

Los siguientes ejemplos describen ciertas realizaciones de las composiciones y métodos de la invención. Los ejemplos no tienen la intención ni deben interpretarse, como límites al alcance de la invención la cual está totalmente definida en las reivindicaciones que aparecen a continuación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Formas de dosificación de comprimidos que se desintegran por vía oral

La siguiente tabla muestra una formulación representativa para las composiciones de la invención en la forma de un comprimido que se desintegra por vía oral.

Tabla 2

Principios	Teórica % (p/p)	Cantidad por comprimido (mg)
Clorhidrato de fenilefrina	1 - 30	1-45
Manitol	30-60	45-90
Crospovidona	5-20	7,5-30
Avicel PH 101	2-10	3-15
Povidona	1-3	1,5-4,5
Estearato de magnesio	1	1,5
Total	100	150

Las formas de dosificación se preparan cargando HCl fenilefrina, Avicel PH101, y Povidona a un granulador y mezclando. A continuación la mezcla se granula con agua y se pasa a través de un tamiz, tal como un tamiz de malla 8. Los gránulos luego se secan, por ejemplo usando una secadora de bandeja, y los gránulos secos se pasan a través de un molino de tamiz adecuado. La granulación se mezcla a continuación con excipientes seleccionados y se comprime en comprimidos.

(01)

Ejemplo 2
Formas de dosificación en cápsulas de gel blandas

La siguiente tabla muestra una formulación representativa para las composiciones de la invención en la forma de cápsulas de gel blandas.

Tabla 3

Principios	Teórica % (p/p)	Cantidad (mg)
Clorhidrato de fenilefrina	1 - 30	1-45
PEG 400	10-50	15-75
Agua	0 - 10	0-15
Total	100	150

Las formulaciones se preparan pesando PEG 400 y agua y mezclando bien con una mezcladora. A continuación se carga HCl fenilefrina y se mezcla hasta ue toda la fenilefrina se haya disuelto. La composición luego se rellena en cápsulas de gel blandas.

Ejemplo 3
Formas de dosificación en comprimidos bucal

La siguiente tabla muestra una formulación representativa para composiciones de la invención en la forma de comprimidos adhesivos bucales que tienen un diámetro de aproximadamente 7 mm y una dureza de 6 – 8 kP (kilopascal).

Tabla 4

Principios	Teórica %
Clorhidrato de fenilefrina	1 - 50
Carbopol® 971P	10 - 80
Dextrosa anhidra	5 - 50
Croscarmelosa sódica	0,5 - 15
Estearato de magnesio	0,1 – 1,0
Saborizante	0,1 - 2
Sucralosa Micronizada	0,1 - 1
Total	100

102

Los comprimidos se preparan comprimiendo directamente una mezcla de comprimidos que contienen entre aproximadamente 1 hasta aproximadamente 75 mg de fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico y aproximadamente 90 hasta aproximadamente 400 mg de excipientes tales como Carbopol® 971P en forma de polímero bioadhesivo, estearato de magnesio como lubricante, croscarmelosa sódica como desintegrante, azúcar granulada (por ej. dextrosa, maltodextrina, manitol etc.), sucralosa como endulzante artificial y saborizantes artificiales utilizando una prensa de comprimidos rotativa.

Ejemplo 4
Formas de dosificación en pastillas

Las pastillas son sistemas de administración de dosificación saborizada para medicación que se mantienen en la boca, se humedecen con la saliva y se chupan hasta que se disuelven. Una pastilla que se disuelve más lento es la más preferida para permitir que la mayor parte de la droga sea absorbida desde la cavidad bucal y no se trague y se pierda en el tracto GI. La siguiente tabla muestra una formulación representativa para las composiciones de la invención en la forma de pastillas que tienen un diámetro de aproximadamente 20 mm y una dureza entre aproximadamente 12 y aproximadamente 30 kP.

Tabla 5

Principios	Teórico % (w/w)
Clorhidrato de fenilefrina	1 - 50
Carbopol 971P	5 - 40
Goma xantano	5 - 30
Manitol	10 - 70
Estearato de magnesio	0,1 – 1
Saborizante	0,1 – 2
Endulzante	0,1 - 2
Total	100

103

Las pastillas se preparan comprimiendo directamente una mezcla de comprimidos que consiste de 5 – 75 mg de fenilefrina y 80 – 900 mg de excipientes adecuados tales como estearato de magnesio, manitol, carbopol 971P y goma xantano utilizando una prensa de comprimidos rotativa.

Ejemplos 5-8

Forma de dosificación de película bucal/sublingual

La siguiente tabla muestra formulaciones representativas para composiciones de la invención en la forma de películas de disolución/desintegración rápida para consumo oral sin mucoadhesión.

Tabla 6

	Ejemplo 5		Ejemplo 6	
	Cantidad (mg/película)	Porcentaje (%)	Cantidad (mg/película)	Porcentaje (%)
Principios				
Fenilefrina HCl	10,00	28,30	20,00	33,83
Pullulan	14,12	39,97	30,00	50,75
Goma xantano	0,08	0,23	0,08	0,14
Goma garrofin	0,10	0,28	0,10	0,17
Carragenano	0,41	1,16	0,41	0,70
Benzoato de sodio	0,10	0,28	0,10	0,17
Acesulfame potásico	0,68	1,92	0,68	1,15
Aspartame NF	1,91	5,41	1,91	3,23
Agua purificada USP/EP	*	*	*	*
Agente de enfriamiento	0,14	0,39	0,14	0,24
Mentol	2,73	7,73	2,73	4,62
Polisorbato 80 NF	0,48	1,36	0,48	0,81

104

Atmos 300	0,48	1,36	0,48	0,81
Propilenglicol	4,10	11,60	2,00	3,38
Peso total de la dosis	35,33	100	59,11	100

*Evaporación completa del agua que se presume calculada a partir de las películas después del secado. Se utiliza suficiente agua para permitir el procesamiento eficiente.

Los rangos del principio para una dosis de película de acuerdo con este aspecto de la invención pueden ser los siguientes:

108

106

Tabla 7

Principio	Teórica % (p/p)
HCl Fenilefrina o sal similar	1 - 35 (5 - 20 mg)
Pullulan	40 - 80
Goma xantano	0,1 - 0,5
Goma garrofín	0,1 - 0,5
Carragenano	0,70 - 2
Benzoato de sodio	0,1 - 0,4
Acesulfame potásico	1 - 3
Aspartame	3 - 7
Polisorbato 80	0,8 - 2
Atmos 300	0,8 - 2
Propilenglicol	3 - 20

Las películas de los Ejemplos 5 y 6 se preparan de la siguiente forma. Los principios formadores de películas (por ej. pullulan, goma xantano, goma garrofín, y carragenano) a parte del Polisorbato 80 y Atmos 300 se mezclan y se hidratan en agua purificada caliente para formar un gel y se almacenan en un refrigerador durante toda la noche a una temperatura de aproximadamente 4 °C para formar la Preparación A. El endulzante y el Clorhidrato de fenilefrina se disuelven en agua purificada para formar la Preparación B. La preparación B se agrega a la Preparación A y se mezcla para formar la preparación C. Los agentes saborizantes (por ej., agente de enfriamiento y mentol) se mezclan para formar la Preparación D. El Polisorbato 80 y el Atmos 300 se agregan a la Preparación D y se mezclan bien para formar la Preparación E la cual se agrega a la Preparación C y se mezcla bien para formar la Preparación F. La Preparación F se vierte en un molde y se moldea para formar una película de espesor deseado a temperatura ambiente. La película se seca utilizando aire cálido y se corta en dimensiones deseadas, se envasa y se almacena. Las películas tendrán un tiempo de

107

disolución muy rápido, en el orden de aproximadamente 10 segundos.

La siguiente tabla muestra formulaciones representativas para composiciones de la invención en la forma de películas de desintegración/disolución para consumo oral con propiedades mucoadhesivas:

Tabla 8

Principios	Ejemplo 7		Ejemplo 8	
	Cantidad (mg/película)	Porcentaje (%)	Cantidad (mg/película)	Porcentaje (%)
Fenilefrina HCl	10,00	14,22	20,00	21,62
Sorbitol	3,00	4,27	5,00	5,41
Poliplasdon (Kollidon 30)	1,50	2,13	2,50	2,70
Glicerol	5,00	7,11	5,00	5,41
Propilenglicol	5,00	7,11	5,00	5,41
Polisorbato 80 NF	4,00	5,69	6,00	6,49
Polioxietileno (23) lauril éter (Brij 35)	8,00	11,38	10,00	10,81
Sabor menta	5,00	7,11	7,50	8,11
Aspartame	0,80	1,14	1,50	1,62
Hidroxipropilmetil celulosa	28,00	39,83	30,00	32,43
Agua purificada USP/EP	*	*	*	*
Etanol USP	*	*	*	*
Peso total de la dosis	70,30	100	92,50	100

* Evaporación completa del agua que se presume calculada y etanol a partir de las películas después del secado. Se utiliza suficiente agua y etanol para permitir un procesamiento eficiente. Un conservante, por ej., benzoato de sodio, se puede agregar como un agente antimicrobiano.

Los rangos del principio para una dosis de película de acuerdo con este aspecto de la invención pueden ser los siguientes:



Tabla 9

Principio	Teórico % (w/w)
HCl Fenilefrina o sal similar	1 - 25 (1 a 20 mg)
Sorbitol	1 - 5
Kollidon 30	1 - 3
Glicerol	1 - 10
Propilenglicol	1 - 10
Benzoato de sodio	0,1 - 1
Aspartame	1 - 5
Polisorbato 80	1 - 7
Brij 35	5 - 12
Propilenglicol	1 - 10
Hidroxipropilmetil celulosa	20 - 40

Las películas de los Ejemplos 7 y 8 se preparan de la siguiente forma. Se disuelven sorbitol, Kollidon 30, glicerol, propilenglicol, polisorbato 80, Brij 35, saborizante de menta y aspartame en una cantidad suficiente de agua y etanol (por ej. 800 gramos para un tamaño de lote aproximado de 75 gramos) a 60°C mientras se agita. Después que todos los principios se disuelven (se obtiene una solución transparente), se agrega hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) mientras se agita. Después que el HPMC se disuelve completamente, la solución se enfría hasta temperatura ambiente y se recubre sobre una lámina transportadora adecuada (por ej., papel kraft revestido con polietileno no siliconizado) utilizando condiciones de recubrimiento y secado convencionales. La brecha de recubrimiento y la velocidad de la lámina deben ser ajustadas para obtener un espesor de película seca entre 20 y 50 micrones. La película resultante se despega de la lámina transportadora y se corta en pedazos de una tamaño y forma adecuadas.

109

Ejemplo 9
Formas de dosificación semi-sólidas (goma de mascar)

La siguiente tabla muestra una formulación representativa para composiciones de la invención en la forma de una composición de goma de mascar semi-sólida:

Tabla 10

Principios	Teórico %
Clorhidrato de fenilefrina	1 – 50
Goma base	20 – 80
Mentol	0,1 – 1,0
Saborizante	0,1 – 10
Endulzante	0,1 – 5
Total	100

Las composiciones de goma de mascar están formadas de una porción base de goma de mascar insoluble en agua, una porción hidrosoluble incluye endulzantes y fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, rellenos que pueden ser insolubles o parcialmente solubles y saborizantes y colorantes. La fenilefrina y todos los principios solubles excepto el relleno se disuelven en un recipiente de mezclado y se granulan con los rellenos. La granulación se seca en una secadora adecuad y luego se muele con una distribución del tamaño de partícula adecuada. La granulación molida se mezcla a continuación con goma base en una mezcladora adecuada. La mezcla se comprime a continuación en goma de mascar utilizando el equipo de rodillo compresor adecuado.

110

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo

1. Una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición se formula para ser aplicada a la mucosa oral para permitir la absorción sistémica mejorada de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina.

2. La composición de la reivindicación 1 donde la composición se formula para permitir la absorción sistémica inmediata de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina.

3. La composición de la reivindicación 1 donde la composición se formula para permitir la absorción sistémica sostenida de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina.

4. Una composición farmacéutica adecuada para administración sistémica sublingual de fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la absorción sistémica de fenilefrina desde el suelo de la boca.

5. La composición de la reivindicación 4 donde la composición se formula para suministrar una liberación inmediata de fenilefrina.

6. La composición de la reivindicación 4 donde la composición se formula para suministrar una liberación sostenida de fenilefrina.

7. Una composición farmacéutica adecuada para administración sistémica bucal de fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la absorción de fenilefrina desde la mucosa bucal.

8. La composición de la reivindicación 7 donde la composición se formula para suministrar una liberación inmediata de fenilefrina.

9. La composición de la reivindicación 7 donde la composición se formula para suministrar una liberación sostenida de fenilefrina.

10. La composición de la reivindicación 1 donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la

///

forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos cuatro horas.

11. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos seis horas.

12. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos ocho horas.

13. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos doce horas.

14. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos dieciséis horas.

15. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos veinte horas.

16. La composición de la reivindicación 1, donde la composición provee una liberación de fenilefrina para suministrar una concentración en plasma medible de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina en el sujeto durante un período de al menos veinticuatro horas.

17. Un método para administrar sistémicamente fenilefrina el cual comprende poner en contacto la mucosa oral con una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la composición permite la liberación de fenilefrina a la mucosa oral.

18. Una composición que puede disolverse que comprende fenilefrina distribuida dentro de un material base soluble acuoso, donde la composición se

112

proporciona en forma de tira para la administración inter-oral de fenilefrina a las membranas mucosas de la boca de un sujeto humano o animal.

19. La composición de la reivindicación 18 donde el material base comprende un vehículo el cual está conformado como una tira para servir como sistema de administración para una dosis medida de fenilefrina.

20. La composición de la reivindicación 18 donde la tira comprende fenilefrina recubierta sobre la tira.

21. La composición de la reivindicación 18 donde la tira comprende una película flexible que tiene un espesor desde aproximadamente 20 micrones hasta aproximadamente 250 micrones.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 18 donde el vehículo o material base de la tira comprende un material de gel soluble.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde una parte la totalidad de la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico están encapsuladas dentro de las estructuras de encapsulamiento.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23 donde las estructuras de encapsulamiento se seleccionan de modo de adherirse a las membranas mucosas de la cavidad oral.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde las estructuras de encapsulamiento se seleccionan para liberar la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, lentamente en el tiempo.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 23 donde las estructuras de encapsulamiento comprenden micropartículas multilamelares.

27. Un dispositivo portador, hidrosoluble, biodegradable que comprende una capa de respaldo no-bioadhesiva, una capa bioadhesiva y una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, donde la capa bioadhesiva se formula para adherirse a una superficie mucosal de un mamífero y proporciona administración sostenida de la composición.

28. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la composición además comprende un vehículo fluido adecuado para administración a una superficie mucosal de un mamífero.

29. El dispositivo vehicular de la reivindicación 28 donde el vehículo fluido comprende ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, ter-butilmetil éter, cumeno, sulfóxido de dimetilo, etanol, acetato de etilo, éter etílico, metanol, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, isoacetato de propilo, acetato de metilo, 3-metil-1-butanol, metiletil cetona, metilisobutil cetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo, o tetrahidrofurano.

30. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la composición además comprende un agente hidrofílico polimérico o no polimérico.

31. El dispositivo vehicular de la reivindicación 30 donde el agente hidrofílico comprende polietilenglicol.

32. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la capa bioadhesiva es hidrosoluble.

33. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la capa bioadhesiva comprende un polímero hidrosoluble formador de películas.

34. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la capa bioadhesiva comprende un polímero bioadhesivo.

35. El dispositivo vehicular de la reivindicación 33 donde el polímero hidrosoluble formador de películas o de la capa bioadhesiva comprende hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, o una combinación de los mismos.

36. El dispositivo vehicular de la reivindicación 33 donde el polímero hidrosoluble formador de películas de la capa bioadhesiva es entrecruzado o plastificado.

37. El dispositivo vehicular de la reivindicación 34 donde el polímero bioadhesivo de la capa bioadhesiva comprende ácido poliacrílico, carboximetil celulosa sódica o polivinilpirrolidona o una combinación de los mismos.

38. El dispositivo vehicular de la reivindicación 37 donde el ácido poliacrílico es parcialmente entrecruzado.

39. El dispositivo vehicular de la reivindicación 27 donde la capa de respaldo no-bioadhesiva comprende un polímero hidrosoluble formador de películas aceptable para uso farmacéutico.

TABLA 1

		PE		PE sulfato		PE glucuronida		ácido hidroximandélico		3-
Receptor	Ensayo	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	
a1a	Calcio		101		NA		M			NA
a1b	Calcio		14		NA		M			NA
a1a	Unión	1873		NA		NA		NA		
a1b	Unión	6737		NA		NA		NA		
a2a	GTP-γS		225		NA		NA			NA
a2b	GTP-γS		2334		NA		NA			NA
a2c	GTP-γS		884		NA		NA			NA
a2a	Unión	130		NA		M		NA		
a2b	Unión	558		NA		M		NA		
a2c	Unión	67		NA		M		NA		

Los valores numéricos representan K_i o EC₅₀ nM media

NA = No Activo

M = No Activo o Actividad mínima en b4 consistente con la contaminación de PE

ar

El PE indujo un aumento en el calcio intracelular en -células CHO que expresan α_{1a} - ($EC_{50} = 101 \pm 52$ nM) y α_{1b} ($EC_{50} = 13.6 \pm 20,6$ nM). En contraste, el ácido 3-hidroximandélico no estuvo activo en los ensayos de calcio de α_{1a} y α_{1b} (Figura 1). El PE mostró la unión a los receptores α_{1a} ($K_i = 1873 \pm 1043$ nM) y α_{1b} ($K_i = 6737 \pm 5650$ nM). No se detectó una unión apreciable a estos receptores con el ácido 3-hidroximandélico a concentraciones hasta 100 μ M (Figura 2).

En un ensayo de intercambio de unión de [35 S]-GTP γ S, el PE mostró actividad funcional para los subtipos de receptor α_2 . La potencia de PE para los subtipos α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} es 225 ± 46 nM, 2334 ± 522 nM, y 884 ± 312 nM, respectivamente. En contraste, el ácido 3-hidroximandélico no tuvo actividad en los ensayos de α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} [35 S]-GTP γ S (Figura 3). Además, el ácido 3-hidroximandélico no mostró una unión significativa a los subtipos del receptor α_2 (Figura 4). En contraste, el PE unido a los receptores α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} con moderada afinidad: $K_i = 130 \pm 15$ nM, 558 ± 188 nM, y 67 ± 16 nM, respectivamente.

En contraste con el PE, el PE sulfato no tuvo actividad o tuvo una mínima actividad en los ensayos de calcio de α_{1a} o α_{1b} respectivamente (Figura 5). Las curvas teóricas se generaron además para indicar la actividad esperada si el PE estuviera presente en el PE sulfato a 0,1%, el límite de detección de PE por RMN. En ambos ensayos la actividad del PE sulfato fue mucho menor que la esperada para el PE si el PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo (Figura 5). No se detectó una unión apreciable del PE sulfato en los receptores α_{1a} y α_{1b} (Figura 6).

El PE sulfato además se evaluó para actividad en los subtipos α_{2a} , α_{2b} y α_{2c} utilizando los ensayos [35 S]-GTPS (Figura 7). Ninguna actividad de PE sulfato se detectó y esto fue menor que lo esperado para PE si PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo. Además, no se observó una apreciable unión de PE sulfato en los subtipos del receptor α_2 (Figura 8). La unión mínima detectada a 100 μ M en cada subtipo de receptor fue inferior a la esperada para PE si PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo.

El PE glucuronide se evaluó en los ensayos descriptos anteriormente. Se estimó que el PE glucuronide b4 contenía aproximadamente

94

0,28% de PE y se evaluó en los ensayos de calcio de α_1 (Figura 9) y los ensayos de unión de α_2 (Figura 12). El PE glucuronide b4 fue ~ 300-450-veces menos potente que el PE para inducir un aumento de calcio en las células α_{1a} o α_{1b} (Figura 9). Las curvas teóricas además se generaron para reflejar la actividad esperada para contaminar el PE el cual estuvo presente en el PE glucuronide a aproximadamente 0,28%. En ambos ensayos la actividad de PE glucuronide fue similar a o levemente inferior que lo esperado para PE si PE estuviera presente a 0,28% (Figura 9). Esto indica que la actividad débil del PE glucuronide es atribuible al bajo nivel del PE contaminante.

El PE glucuronide b2, sin PE detectable, se evaluó en los ensayos de unión de α_1 (Figura 10). No se detectó unión apreciable de PE glucuronide en los receptores α_{1a} y α_{1b} (Figura 10). En los ensayos α_2 [^{35}S]-GTP γ S (Figura 11), el PE glucuronide b2 estimuló muy débil la unión a las membranas de α_{2a} sólo en la concentración más elevada ensayada, 100 μM . No se observó actividad estimuladora alguna en las membranas α_{2b} y α_{2c} .

Una pequeña cantidad de unión de PE glucuronide b4 se observó en los subtipos del receptor α_2 la cual fue significativamente menor que la del PE (Figura 12) y los valores K_i no pudieron determinarse. Las curvas teóricas se generaron para reflejar la actividad esperada para contaminar el PE el cual estuvo presente en el PE glucuronide b4 a aproximadamente 0,28%. En todos los ensayos de unión del receptor α_2 la actividad de PE glucuronide b4 fue similar a la esperada para PE si PE estuviera presente a 0,28% (Figura 12). Esto indica que la actividad débil del PE glucuronide es atribuible al bajo nivel del PE contaminante.

Conclusiones

El ácido 3-hidroximandélico no tuvo actividad en la concentración más alta evaluada (10 μM) en los ensayos α_1 o α_2 que evalúan la actividad agonista. Tanto el ensayo de flujo de calcio y el ensayo de intercambio de unión [^{35}S]-GTP γ S se consideraron ensayos sensibles de la actividad del α_1 - y α_2 -adrenoreceptor, respectivamente, porque cada uno utiliza células que sobreexpresan los adrenoreceptores humanos recombinantes. Además, el ácido 3-hidroximandélico no tuvo afinidad para los subtipos del receptor α_1 o α_2 en la

concentración más alta evaluada (100 μ M). De este modo, el ácido 3-hidroximandélico es un metabolito inactivo de PE.

El PE sulfato no tuvo afinidad para los subtipos del receptor α_1 o α_2 en la concentración más alta evaluada (100 μ M). El PE sulfato no tuvo actividad en los ensayos [35 S]-GTP γ S subtipo α_2 en la concentración más alta evaluada (100 μ M). Un nivel muy bajo de actividad se detectó en los ensayos de calcio de α_1 calcio y esta actividad fue mucho menor que la esperada para el PE si el PE estuviera presente en el límite de detección del ensayo. De este modo, el PE sulfato tiene una mínima a ninguna actividad en los α_1 o α_2 -adrenoreceptores.

El PE glucuronide fue farmacológicamente inactivo en los ensayos de unión del receptor subtipos α_1 y α_2 como así también en los ensayos que miden la actividad funcional de los receptores α_1 y α_2 . El PE glucuronide no tuvo afinidad de unión para los receptores α_{1a} o α_{1b} ni activó la unión de [35 S]-GTP γ S a los subtipos del receptor α_2 . La actividad mínima del PE glucuronide lote 4 observada en los ensayos de unión de receptor α_2 y calcio α_{1a} y α_{1b} fue completamente consistente con el nivel de PE contaminante (0,28%).

REFERENCIAS

1. Johannssen, V., S. Maune, JA Werner, H. Rudert, y A. Ziegler. 1997. Alpha 1-receptors at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 35 : 161-165.
2. Rizzo, C. A., L. M. Ruck, M. R. Corboz, S. P. Umland, Y. Wan, H. Shah, J. Jakway, L. Chen, K. McCormick, R. W. Egan, J. A. Hey. 2001. Postjunctional α_{2C} -adrenoceptor contractility in human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.* 413 : 263-269.
3. Corboz, M. R., L. M. Varty, C. A. Rizzo, J. C. Mutter, M. A. Rivelli, Y. Wan, S. Umland, H. Qiu, J. Jakway, K. D. McCormick, M. Berlin, y J. A. Hey. 2003. Pharmacological characterization de α_2 -adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Autonomic y Autocoid Pharmacol.* 23 : 208-219.

gb

4. Johnson, DA, y J. G. Hricik 1993. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. 1993. *Pharmacotherapy*. 13: 110S-115S.

5. Watase, T. y M. Okuda. 1986. The effects de autonomic drugs on allergic nasal mucosa. *Rhinology* 24: 181-186.

6. McLeod, R., C. H. Erickson, G. G. Mingo, y J. A. Hey. 2001. Intranasal application de the α_2 -adrenoceptor agonist BHT-920 produces decongestion in the cat. *Am. J. Rhinol.* 15: 407-415.

7. Chua, S. S., y S. I. Benrimoj. 1988. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 3: 387-417.

8. Ramey, J. T., E. Bailen, y R. F. Lockey. 2006. Rhinitis medicamentosa. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 16: 148-155.

9. Graf, P. 2005. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. *Respir. Med.* 4: 21-29.

10. Bruce, R. B., y J. E. Pitts. 1968. The determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemical Pharmacology* 17, 335-337.

11. R. Aslanian, C. Boyce, V. Hegde, M. de Lera Ruiz, M. Senior, Y. Yu, L.-K. Zhang. Synthesis and characterization of Phenylephrine metabolites. D-report #50144. July 9, 2007.

12. P. Ptacek, J. Klima y J. Macek, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatography B.* 858 (2007) 236 – 268.

13. Aungst, B.J., Rogers, N.J., y Shefter, E., Comparison de nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt

GA

absorption promoter, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:23-27, 1988.

14. Yajaman S., Kuotsu K. y Bandyopadhyay A.K., Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less effective drugs, *J. Controlled Release*. 114:2006, 15-40.

15. Rathbona, M.J. y Hadgraft, J., Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991.

16. Squier, C.A., The permeability of mucosa oral, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C

17. Squier, C.A. y Wertz, P.W. Structure and function of the mucosa oral and implications for drug delivery, in eds. M.J. Rathbona, *Mucosa oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1-26, 1996.

18. Galey, W.R., Lonsdale, H.K., y Nacht, S., The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water, *J. Invest. Dermat.*, 67:713-717, 1976.

19. Sawicki W y Janicki S, Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation, *Int. J. Pharm.*, 238(2002) 181-189

20. Janet AJ. Hoogstraate y Philip W. Wertz, Drug Delivery Via the Buccal Mucosa, *PSIT*: 1(7) 1998: 309-313

21. Buket T., Yilmaz C., Olgun G., Sirri K., y Atilla H., Design and Evaluation of Sustain-release and Buccal adhesive propranolol Hydrochloride tablets, *J. Controlled Release*, 38(1996): 11-20

22. Ehrnebo M, Boréus LO y Lönroth U., Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Dec;22(6):888-



92.

23. Varsha A., y Mishra B., Design, Development, and Biopharmaceutical Properties of Buccoadhesive Compacts of Pentazocina, *Drug, Dev. Inds. Pharm*, 25(6)1999:701-709

24. Bruce, R.B. y Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

25. Bruce, R.B. y Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

26. Ibrahim, K.E. et al. (1983) The Mammalian Metabolism of R-(-)-m-Syneprine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147.

27. Gumbhir, K. (1993) An Investigation de Pharmacokinetics de Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, pp. 216, University of Missouri-Kansas City.

28. Hengstmann, J.H. and Goronzy, J. (1982) Pharmacokinetics of ³H-Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21, 335-341

29. Stockis, A. et al. (1995) Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Adminstration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45 (9), 1009-1012.

30. FDA. (2004) Proposed Rule - Docket No. 1976N-0052N/CP18. Cold, Cough, Allergy, Broncodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Ammendment of Monograph for Over-the-Counter Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 69 (211), 63482-63488.

31. Antonio, L. et al. (2003) Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and recombinant UGT1A6, UGT1A9, y UGT2B7. *Archives of Biochemistry and*

Biophysics 411, 251-261.

32. Chen, G. et al. (2003) Human gastrointestinal sulfotransferases: identification and distribution. *Toxicology and Applied Pharmacology* 187, 186-197.

33. Doherty, M.M. y Charman, W.N. (2002) The Mucosa of the Small Intestine. How Clinically Relevant as an Organ of Drug Metabolism? *Clinical Pharmacokinetics* 41 (4), 235-253.

34. Gregory, P.A. et al. (2004) Regulation of UDP glucuronosyltransferases in the gastrointestinal tract. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 354-363.

35. Teubner, W. et al. (2007) Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochemical Journal* 404, 207-215

36. Radomska-Pandya, A. et al. (1998) UDP-glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. *Biochemica et Biophysica Acta* 1394, 199-208.

37. Pang, K.S. (2003) Modeling of Intestinal Drug Absorption: Roles of Transporters and Metabolic Enzymes (For the Gillette Review Series). *Drug Metabolism and Disposition* 31 (12), 1507-1519.

38. Ilett, K.F. et al. (1990) Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics in the Gut Lumen and Wall. *Pharmacology and Therapeutics* 46, 67-93.

39. Marathe, P.H. et al. (1995) Absorption and Presystemic Metabolism of Nefazodone Administered at Different Regions in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Pharmaceutical Research* 12 (11), 1716-1721.

40. Kollar, C. et al. (2007) Meta-Analysis of the Efficacy of a Single Dose of Phenylephrine 10 mg Compared with Placebo in Adults with Acute Nasal

40. El dispositivo vehicular de la reivindicación 39 donde el polímero hidrosoluble formador de películas aceptable para uso farmacéutico es hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, polivinil alcohol, polietilenglicol, óxido de polietileno, co-polímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, o una combinación de los mismos.

41. Una composición para aplicación bucal o sublingual que comprende una distribución de micropartículas de múltiples capas en una base, donde la fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico es adsorbida dentro de las capas de las micropartículas para ser liberada progresivamente en el tiempo a la mucosa bucal o sublingual.

42. La composición de la reivindicación 41 en la forma para aplicación por medio de pulverización, crema o dosificador.

43. La composición de la reivindicación 41 que comprende una distribución de micropartículas de múltiples capas en una base de gel o sólida soluble, el material base se formula para disolverse dentro de la boca y liberar las micropartículas para permitir el contacto de las micropartículas con las membranas mucosas de la cavidad oral.

44. La composición de la reivindicación 41 donde las micropartículas de múltiples capas se seleccionan para que exhiban una buena adhesión a las membranas mucosas de la cavidad oral.

45. La composición de la reivindicación 41 donde las micropartículas de múltiples capas están en el rango de 0,1-10 micrones.

46. La composición de la reivindicación 41 donde las micropartículas de múltiples capas comprenden una pulverización aerosolizada.

47. La composición de acuerdo con la reivindicación 41 donde las micropartículas en general comprenden estructuras polares con una carga de superficie positiva.

48. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además otros principios activos elegidos del grupo integrado por antihistaminas, agentes antibacterianos, agentes anti-inflamatorios, y compuestos analgésicos.

49. La composición de la reivindicación 48 donde la antihistamina se elige del grupo integrado por difenidramina, clorfeniramina, tripelennamina, prometazina,

15

clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, desloratadina, cimetadina, famotidina, nizatidina, ranitidina, cromolin y combinaciones de los mismos.

50. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además uno o más aceites lubricantes y/o humectantes.

51. La composición de la reivindicación 50 donde los aceites lubricantes y/o humectantes se seleccionan del grupo integrado por ácido hialurónico o hialuronato de sodio, glicerol, extracto de flor caléndula officinalis, extracto de glicerina, cloruro de guar hidroxipropiltrimonio, goma xantano, goma celulosa, cloruro de sodio, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de almendras, aceite de sésamo, aloe vera, aloe barbadensis, y combinaciones de los mismos.

52. Un dispositivo de administración de droga adaptado para la aplicación sublingual de la cavidad oral para una rápida liberación sobre la misma de una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico, dicho dispositivo comprende un cuerpo que tiene la composición distribuida en el mismo y un tamaño y forma adecuada para aplicación sublingual.

53. El dispositivo de la reivindicación 52 donde el cuerpo tiene la forma de un comprimido, una cápsula de gel blanda, una película de rápida disolución.

54. El dispositivo de la reivindicación 53 donde el comprimido es un comprimido de rápida disolución o de rápida fundición.

55. Una formulación farmacéutica adaptada para su aplicación y adherencia a la mucosa de la cavidad oral para liberación sostenida sobre la misma de una composición que contiene fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico donde la composición está en la forma de un líquido o semi-sólido.

56. La formulación farmacéutica de la reivindicación 55 donde el líquido o semi-sólido se solidifica después de la aplicación a la mucosa oral.

p. de: SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

116

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas que comprenden fenilefrina o su sal aceptable para uso farmacéutico y métodos para administrar las composiciones farmacéuticas donde la composición se formula para absorción sistémica de fenilefrina que evita el metabolismo de primer paso. Las composiciones de la invención se formulan para ser aplicadas a la mucosa oral de un animal para permitir la administración sistémica mejorada de la forma activa para uso terapéutico de fenilefrina.

117

Figura 1

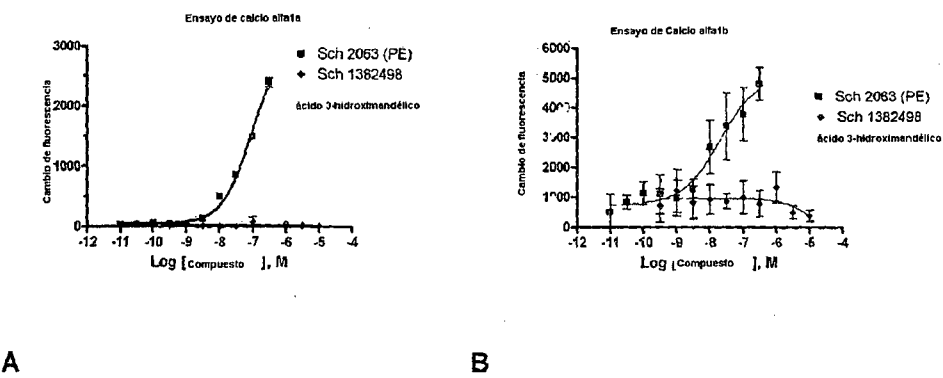


Figura 2

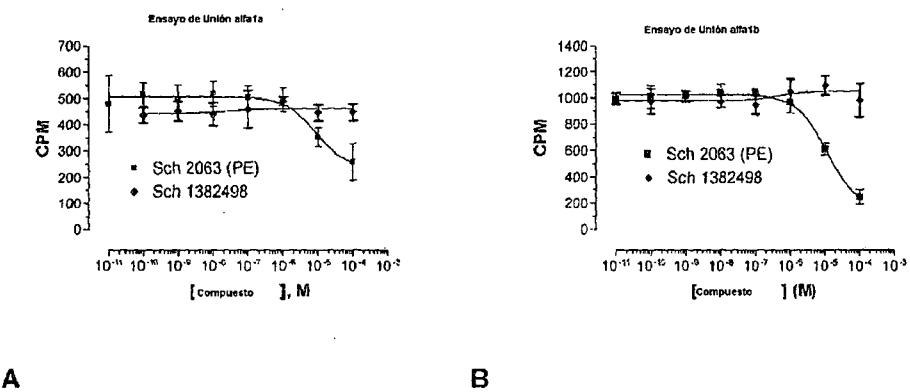


Figura 3

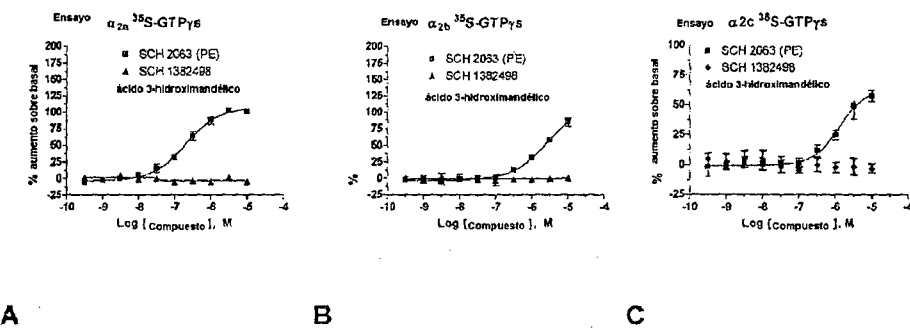


Figura 4

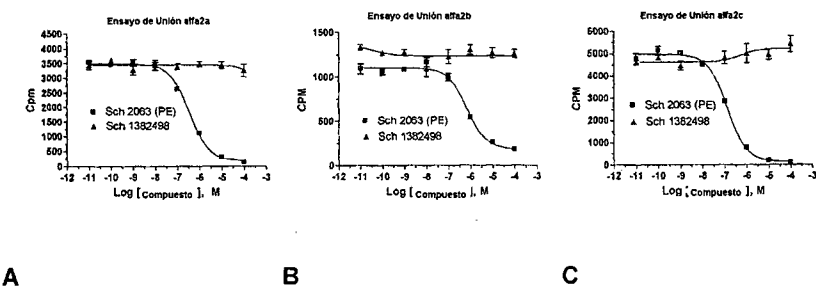


Figura 5

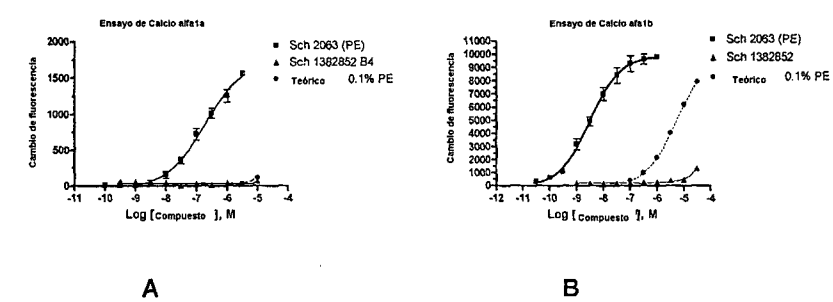


Figura 6

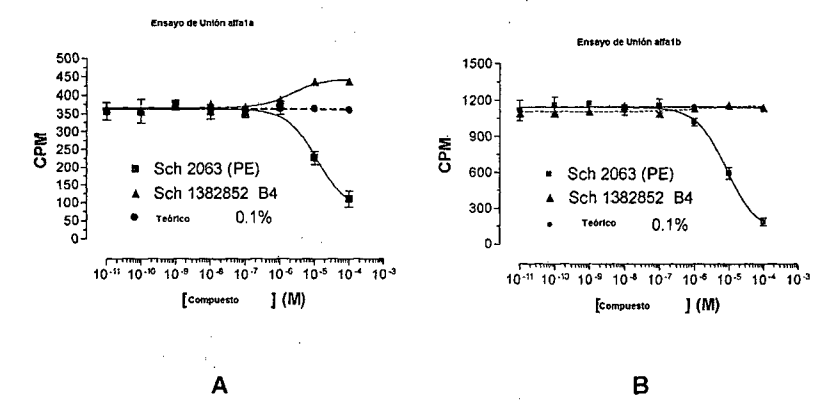


Figura 7

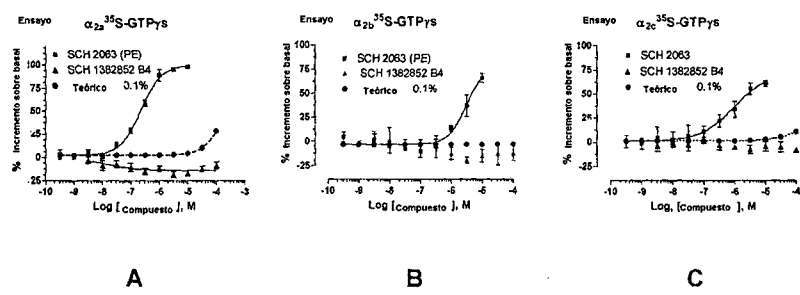


Figura 8

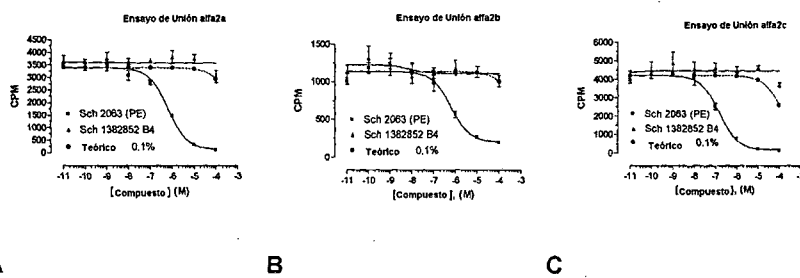
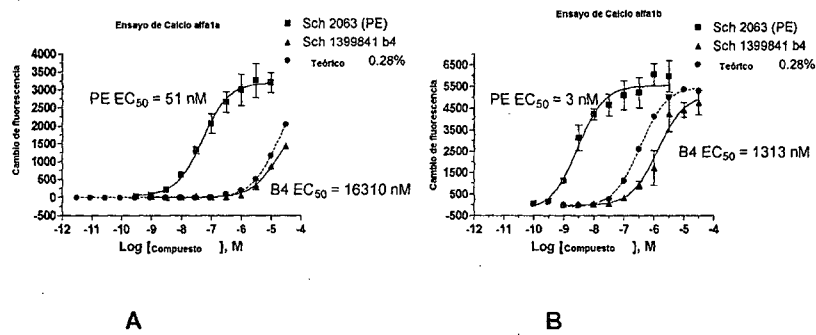
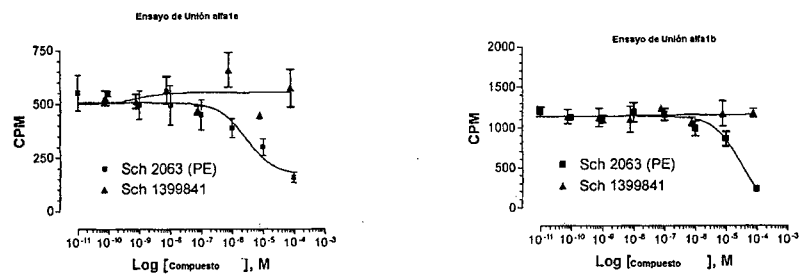


Figura 9

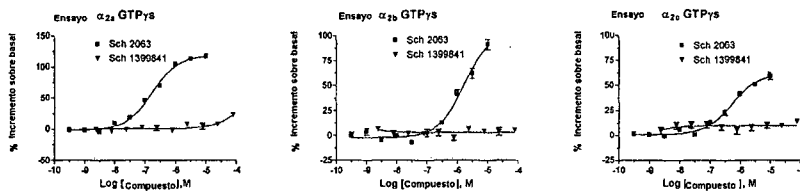


126

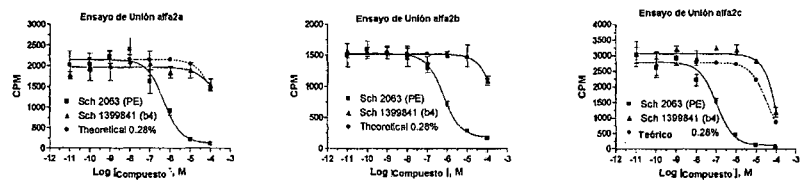
Figura 10



A
Figura 11



A
Figura 12



A

B

C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/085523

121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K31/137

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/022057 A1 (BATTEY ALYCE S [US] ET AL) 21 February 2002 (2002-02-21) paragraphs [0002], [0009], [0010], [0014], [0015], [0023] - [0026], [0030] - [0034], [0036], [0041], [0042], [0063]; claim 27; example 14	1-56
X	US 2007/197661 A1 (BUBNIS WILLIAM [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraphs [0002], [0006], [0009] - [0012]; claims 1-6, 27-31; examples 1-3; tables 1-4	1-56

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2009

Date of mailing of the international search report

20/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/085523

122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/003627 A1 (BLANCO AMPARO [ES]) 4 January 2007 (2007-01-04) paragraphs [0002], [0013], [0017], [0025], [0027], [0033], [0049], [0057], [0058], [0065], [0071], [0091]; claims 1,2,5; examples 1,2	1-56
X	US 2007/141147 A1 (HEIL MATTHEW F [US] ET AL) 21 June 2007 (2007-06-21) paragraphs [0002], [0016], [0096] - [0101]	1-56
X	US 2007/219253 A1 (BALWANI GUL [US] ET AL) 20 September 2007 (2007-09-20) columns 12,15; claims 1-19; example 2	1-56
X	US 2003/216420 A1 (KAMM MICHAEL A [GB] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) paragraphs [0049], [0052], [0055], [0057] - [0059], [0064], [0066], [0071], [0074], [0075], [0080]; examples 1-8	1-56
X	US 2006/193877 A1 (TENGLER MARK [US] ET AL) 31 August 2006 (2006-08-31) paragraphs [0047], [0051], [0077] - [0081], [0083]; example 2	1-56
X	US 2005/152967 A1 (TENGLER MARK [US] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14) paragraphs [0001], [0002], [0090] - [0100]; claims 2,5,12	1-56
X	US 4 623 664 A (SCHOENWALD RONALD D [US] ET AL) 18 November 1986 (1986-11-18) column 2, lines 19-32; claims 1-11; examples 1-3	1-56
X	WO 2006/135254 A (AFT PHARMACEUTICALS LTD [NZ]; ATKINSON HARTLEY CAMPBELL [NZ]) 21 December 2006 (2006-12-21) page 10, lines 15-35 table 3	1-56
X	US 2004/122107 A1 (FINE JEFFREY R [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) paragraph [0011]; claim 4	1-56
X	WO 2005/067865 A (ORAL BIOSCIENCE PTY LTD [AU]; FELDCHUH MARK [AU]) 28 July 2005 (2005-07-28) page 1, paragraph 1 page 3, paragraph 2 page 5, paragraph 2; claim 5	1-56

124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/085523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002022057	A1	21-02-2002	NONE
US 2007197661	A1	23-08-2007	NONE
US 2007003627	A1	04-01-2007	NONE
US 2007141147	A1	21-06-2007	NONE
US 2007219253	A1	20-09-2007	CA 2481903 A1 17-03-2005
US 2003216420	A1	20-11-2003	NONE
US 2006193877	A1	31-08-2006	AU 2006218830 A1 08-09-2006 CA 2599585 A1 08-09-2006 CN 101170963 A 30-04-2008 EP 1855613 A2 21-11-2007 WO 2006093838 A2 08-09-2006
US 2005152967	A1	14-07-2005	NONE
US 4623664	A	18-11-1986	NONE
WO 2006135254	A	21-12-2006	AU 2005333081 A1 21-12-2006 CA 2612179 A1 21-12-2006 EP 1896022 A1 12-03-2008
US 2004122107	A1	24-06-2004	NONE
WO 2005067865	A	28-07-2005	EP 1708668 A1 11-10-2006 JP 2007517806 T 05-07-2007 US 2007110689 A1 17-05-2007



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING - PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 082162
	Solicitud internacional	PCT/US2008/085523
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

NO 09488

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

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

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING - PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

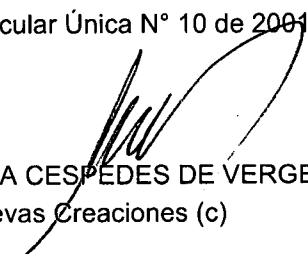
REFERENCIA	Radicación No.	10 082162
	Solicitud internacional	PCT/US2008/085523
	Fecha inicio fase nacional	07/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

009489

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

30 JUL 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11