



007661 00

TITORIO

Radicación: 0408/261 00000000
Fecha (MM/AA): 2004-02-02 14:30:32
Trámite: 011 PCT-PAIENT 379 HASTA NÚM. 411 PRESENTAL
Dependencia: 2003 DIVISION DE MARCAS ORIENTADAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: R.P. SCHERER TECHNOLOGIES,
INC.

Dirección: 7690 Cheyenne Avenue

Nacionalidad o domicilio: Las Vegas, Estado de
Nevada, E.U.A.

Lugar de Constitución:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7480 Fax: 28 9267

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Número Cual

Número 79.397.879 TP 68.995 del
de Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Jing LIN - Hung TRUONG

Dirección: 17 Rupert Drive - 84 Oakport Drive

Nacionalidad o Domicilio: Mulgrave, VIC, Australia - Dublín, Estado de Ohio, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/22839

Fecha: 19/07/02

Publicación Internacional No. WO 03/007820 A1

Fecha: 30/01/03

6

Título (84) FORMULACIONES ANTIHISTAMINICAS PARA FORMAS DE DOSIFICACION DE
CAPSULA BLANDA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/48

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
Julio 20, 2001

(31) Número de Solicitud
09/909,313

9

Comprobante de pago N°:

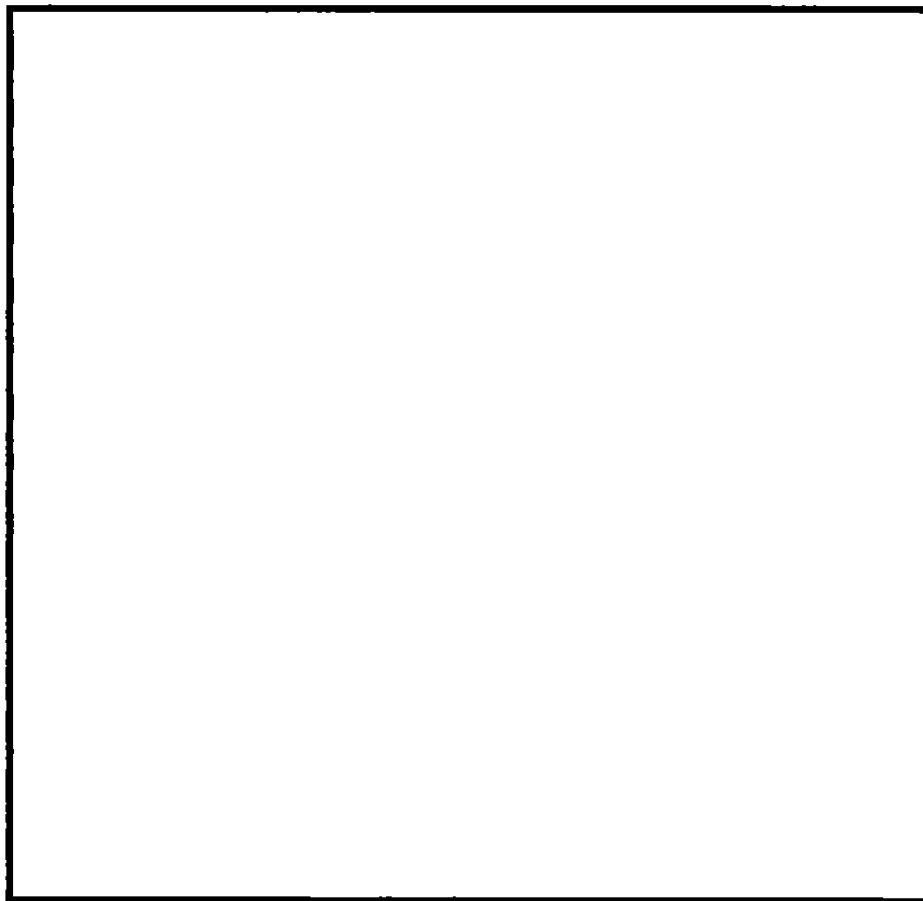
8197

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 de 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.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA .



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: C.C. 78'397.879
de BogotáT.P.No. 68.985
del C.S.J.

3

SUPERINTENDENCIA GENERAL
Radicación : 04007561 00000000 Folios: 23
Fecha (RRD): 2004-02-02 14:30:22
Trámite : 011 PCI-PONENTE 370 FASE NOCI 411 PRESENTAC
Dependencia: E020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

MIT : 900171009 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 0,197
FECHA : FEBRERO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PSC	Vr. PASO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17023415	02/02/2004	873,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM. CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

FORMULACIONES ANTIHISTAMÍNICAS PARA FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE CÁPSULA BLANDA

Campo de la Invención

La invención se refiere al campo de composiciones farmacéuticas. En particular, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen antihistaminas, tales como loratadina y sus derivados los cuales son formulados para ser usados junto con cápsula de gelatina blanda.

Antecedentes de la Invención

Dos receptores de histamina identificados son los receptores H-1 y H-2. Los receptores H-1 median la respuesta antagonizada por antihistamina convencionales. Los receptores H-1 están presentes en la piel, el ileo y el músculo liso bronquial.

Se conocen compuestos de antihistamina hidrofóbicos no narcóticos o no sedantes tales como loratadina y sus derivados. La loratadina fue descrita por primera vez en la patente U.S. No. 4,282,233 de Vilani. Loratadina es un antagonista de proteína del receptor de histamina H-1 que se liga a receptores H-1 periféricos tal como se describe en Quercia y otros., *Hosp.. Formul.*, 28, págs. 137-53 (1953). Loratadina es útil como antihistamina y tiene pocos o ninguno efectos sedantes. Por ello, loratadina ofrece un efecto antihistamínico al tiempo que aún permite al usuario realizar funciones mentales o físicas que requieren altos niveles de concentración. Se ha sugerido una variedad de otros tratamientos terapéuticos usando loratadina sola o en combinación con otros ingredientes activos, tales como el tratamiento de rinitis estacional o perenne, asma alérgica y enfermedad del movimiento. Ver por ejemplo, Aberg y otros, Patente U.S. No. 5,731,3129. Tal como se describe en Auckland y otros, Patente U.S. No. 6,110,927, se han sugerido usos antiarrítmicos tales como el tratamiento de fibrilación atrial (FA)

También se han desarrollado derivados de loratadina que comparten propiedades antihistamínicas de loratadina. Metabolitos activos, tales como formas descarbalcoxiladas de loratadina han sido de interés. Un derivado de metabolito de este tipo es 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidina)-5H-benzo-[5,6]-ciclohepta-[1,2-b] piridina, conocido también como descarboetoxiloratadina (DCL) la cual se describe en la patente U.S. no. 4,659,716. La patente U.S. No.

5,593,997 de Aberg y otros, divulga métodos de uso de DCL para el tratamiento de rinitis alérgica y otros desórdenes sin efectos secundarios adversos.

Otras patentes relacionadas con loratadina o una antihistamina asociada químicamente, incluida cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en varias formas de dosis, incluyen la Patente U.S. 5,100,675 de Cho y otros, la Patente U.S. 4,990,535 de Cho y otros y la patente U.S. No. 5,314,697 de Kwan y otros.

Las formas de dosis oral, tales como tabletas y jarabes que contienen loratadina se conocen y venden bajo los nombres de Claritin®, Claritin Reditabs® y Claritin-D® 24-Hour etc (comercialmente disponibles de Schering-Plough Corporation, NJ).

Estos productos comerciales se describen en las patentes U.S. Nos. 4,282,233 de Villani; 4,656,716 de Villani; 4,863,931 de Schumacher y otros; 6,132,758 de Munayyer y otros. La patente U.S. No. 6,132,758 divulga un jarabe antihistamínico estabilizado contra degradación del ingrediente activo mediante la adición de aproximadamente 0,05 a 5 mg/mL de un ácido amino-policarboxílico. Esta patente enseña que bajo ciertas condiciones de almacenamiento se pueden presentar pérdidas del agente activo.

La patente U.S. No. 4,910,205 de Kogan y otros, divulga una composición transdérmicamente aceptable, que comprende una cantidad efectiva de loratadina o su producto de descarbalcoxilación, aproximadamente 40-70% peso/% de un solvente volátil, aproximadamente 5-50%% por peso de un éster de ácido graso y aproximadamente 2-60% de un aceite esencial.

Si bien jarabes, formas de dosis de disolución sólida y rápida se consiguen para las antihistaminas tipo loratadina, actualmente existe la necesidad de una forma de dosis de cápsula blanda. La forma de dosis de cápsula blanda tiene muchas ventajas que conocen las personas versadas en la técnica; sin embargo, la formulación de medicamentos hidrofóbicos en soluciones para encapsular en una cápsula blanda puede presentar muchos problemas. Se conocen sistemas de entrega oral para medicamentos hidrofóbicos. Lacy y otros, en la Patente U.S. No. 6,096,338 describe sistemas de entrega para medicamentos hidrofóbicos, incluidos antagonistas del receptor H-1 de histamina, tal como loratadina. Los sistemas de transporte incluyen aceite digerible, preferiblemente mezclas de ésteres parciales o completos de ácidos grasos de cadena mediana, y un componente de surfactante farmacéuticamente aceptable que comprende un

6

surfactante hidrofílico el cual contiene un producto de transesterificación de polioxietilén glicol con ésteres de glicerol de ácidos caprícos y/o caprílicos. Este surfactante dispersa el aceite *in vivo* sin inhibir sustancialmente *in vivo* la lipólisis del aceite. Sin embargo, la referencia no aborda de manera concreta los problemas asociados con la estabilidad de almacenamiento y la recristalización de loratadina y sus derivados en formas de dosis de cápsula blanda.

Los solventes hidrofóbicos se prefieren para uso en cápsulas blandas con el fin de reducir la naturaleza hidrofílica del relleno, en donde la migración de agua a través de material capsular blando en la composición del relleno, puede causar recristalización y precipitación del ingrediente activo bajo condiciones de almacenamiento. Sin embargo, un problema asociado con solventes hidrofóbicos es que se sabe que afectan en forma adversa la biodisponibilidad del medicamento. Compuestos tales como loratadina son susceptibles a recristalización y por lo tanto experimentan los retos del sistema del solvente asociados con las cápsulas blandas. Idealmente, un solvente de loratadina y sus derivados es uno que sea hidrofóbico, protónico y dispersible en agua.

Por ello, existe la necesidad de formulaciones farmacéuticas mejoradas que contengan loratadina y derivados de la misma para uso en cápsulas blandas que solubilicen la loratadina y exhiban una estabilidad de almacenamiento prolongado en condiciones de ambiente, sin recristalización. También existe la necesidad de un sistema de solvente que no afecte adversamente la biodisponibilidad del ingrediente activo. Más aconsejable aún sería una formulación que satisfaga ambos criterios y que también aumente la concentración del relleno de loratadina. Esto permitiría el uso de cápsulas más pequeñas para una dosis determinada de activo.

Resumen de la Invención

La invención provee una composición farmacéutica que comprende loratadina y sus derivados, junto con un sistema de solvente para uso en cápsulas blandas. Las composiciones de loratadina de la invención exhiben propiedades inesperadas y mejoradas de solubilización en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente por un periodo prolongado de tiempo, sin recristalización ni precipitación de la loratadina. La composición de la invención también permite concentraciones más altas de loratadina para ser entregadas dentro de un volumen de relleno determinado. Como resultado, se reduce la cantidad total del volumen de relleno que se requiere para administrar la misma dosis de loratadina

y se pueden usar cápsulas de tamaño más pequeño, mejorando de este modo la comodidad del paciente y reduciendo los costos de fabricación.

La invención provee una composición farmacéutica para uso en cápsulas blandas que comprende loratadina y derivados de la misma, y un sistema de solvente que comprende una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media. En una realización más preferida, la invención ofrece una composición farmacéutica que adicionalmente comprende un dispersante. En una realización más preferida, el dispersante comprende povidona y PolysorbateTM80.

Se divulga además una composición farmacéutica para uso en forma de dosis de cápsula blanda, consistente esencialmente de:

- a) loratadina y derivados de la misma presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total;
- b) mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media presentes en una cantidad de aproximadamente 87% por peso de la composición total;
- c) povidona presente en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total; y
- d) PolysorbateTM80 presente en una cantidad de aproximadamente 0,8% por peso de la composición total.

También se divulga una composición farmacéutica para uso en formas de dosis de cápsula blanda, que consiste esencialmente de:

- a) derivado de loratadina descarbalcoxilada en una cantidad farmacéuticamente efectiva;
- b) CAPMULTMMCM C-8;
- c) providona; y
- d) PolysorbateTM80

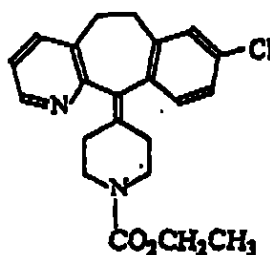
Se divulga también una forma de dosis de cápsula blanda que comprende una composición de relleno, consistente esencialmente de:

- a) loratadina y derivados de la misma en una cantidad farmacéuticamente efectiva;
- b) una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media;

c) povidona;

d) PolysorbateTM80; y

en donde dicha cápsula blanda tiene un tamaño de 5 mínimas o menos. Loratadina es el nombre de fármaco que se le da al compuesto conocido como etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro11H-benzo[5,6]cicloheptal[1,2b]piridin-11-ilideno)-1-piperidincarboxilato. Una estructura para este compuesto es:



Derivados de loratadina incluyen compuestos que tienen la fórmula estructural de loratadina y que tienen sustituyentes que se diferencian de loratadina y que tienen sustancialmente las mismas propiedades químicas y terapéuticas. Los derivados de loratadina incluyen, más no se limitan a formas descarboalcoxiladas de loratadina, tales como 8-cloro-6,11-dihidro (4-piperidilidina)-5H-benzo-[5,6]-ciclohepta-[1,2-b] piridina, conocida también como descarboetoxiloratadina (DCL); y azatadina. Tal como se usa en este contexto y en las reivindicaciones, la frase "loratadina y derivados de la misma" significa loratadina o cualquier antihistamina químicamente relacionada, incluida cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Antihistaminas reaccionadas químicamente incluyen cualquier H-benzo-ciclohepta-piridina halogenada.

Loratadina y derivados de la misma pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% o menos por peso del total de la composición del relleno. Típicamente, loratadina y derivados de la misma pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% a aproximadamente 3,0% por peso de la composición total del relleno.

Los sistemas de solvente que se pueden usar de acuerdo con la invención son aquellos que sean moderadamente lipofílicos y tengan una capacidad de enlace de hidrógeno. Preferiblemente, el sistema de solvente tiene un valor de balance hidrofílico lipofílico (HLB) que varía entre aproximadamente 3 y 7, más preferiblemente entre 4 y 5. El sistema de solvente preferido de la invención contiene una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Mezclas preferidas de mono y diglicéridos son mezclas de caprilato y de caprato.

6

Más preferido como la mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media es CAPMULTMMCM-C8 (disponible de Abitec Corporation, Northampton, Inglaterra). La mezcla de mono y diglicéridos puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 89,0% por peso o menos de la composición total del relleno. Cuando se usa CAPMULTMMCM-C8, éste está preferiblemente presente en una cantidad que varía entre aproximadamente 89,0% y 70,0%, más preferiblemente entre 89,0% y 80% por peso de la composición total del relleno.

El sistema de solvente puede comprender además una composición dispersante que aumente la dispersibilidad uniforme del relleno en agua o jugos gástricos. Sin embargo, la cantidad del dispersante adicional está presente en una cantidad suficiente para aumentar la dispersión uniforme del relleno en agua o jugos gástricos sin aumentar significativamente el volumen del relleno. Cuando se usa un dispersante, se prefiere que éste esté presente en una cantidad de 8,0% o menos por peso del relleno. Más preferido es un dispersante presente en una cantidad entre aproximadamente 7,5% y 5,0%, más preferiblemente entre 7,5% y 7,0% por peso de la composición total del relleno.

Un dispersante preferido es una mezcla de povidona (polivinilpirrolidona) y PolysorbateTM80 (ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan). Preferiblemente, mezclas de povidona y PolysorbateTM80 pueden estar presentes en una relación de peso de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 15:1, respectivamente.

Las composiciones según la invención no requieren la presencia de ingredientes adicionales tales como aditivos y estabilizadores, asociados típicamente con formulaciones de relleno de cápsulas blandas. Sin estos ingredientes adicionales, se pueden obtener concentraciones más altas de loratadina y derivados de la misma dentro de volúmenes de relleno más pequeños en comparación con las formulaciones existentes.

La invención provee además una forma de dosis blanda que tiene una composición farmacéutica que comprende loratadina y derivados de la misma, y un sistema de solvente que tiene una mezcla de mono y diglicéridos de cadena media. En una realización, la invención incluye una cápsula blanda que comprende una composición estable en almacenamiento y que tiene 10 mg de loratadina en estado solubilizado en un tamaño de cápsula tan pequeño como 3 mínimas.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de loratadina de la invención pueden prepararse según el método que describe Villani en la Patente U.S. No. 4,282,233, cuyo texto total se incorpora aquí por referencia. Los materiales de inicio y reactivos para preparar loratadina y sus derivados son bien conocidos en la técnica y se consiguen fácilmente; loratadina y sus derivados pueden ser sintetizados usando técnicas convencionales de síntesis orgánica. Los derivados metabólicos de loratadina, tales como formas descarboxiladas de loratadina pueden prepararse mediante la remoción del medio carboxi según métodos conocidos en la técnica y según se describe la Patente U.S. No. 4,659,716, cuyo texto total se incorpora aquí por referencia. Por ejemplo, loratadina puede ser sometida a reflujo en la presencia de hidróxido sódico y etanol para remover el medio carboxi del anillo de piperidina de la estructura del compuesto.

Los sistemas solventes que se pueden usar según la invención son aquellos que sean moderadamente lipofílicos y que tengan capacidad de enlace de hidrógeno. Preferiblemente, el sistema solvente tiene un valor de balance hidrofílico lipofílico (HLB) que varía entre 3 y 7, más preferiblemente entre 4 y 5. Sistemas solventes adecuados incluyen, más no se limitan a glicéridos poliglicolizados (tales como LABRAFIL®WL 2609BS de Gattefossé, Binfield, U.K.), monolaurato de propilen glicol (tal como LAUROGYCOL™90 de Gattefossé) y mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Más preferible es la mezcla de mono- diglicéridos de ácido graso de cadena media CAPMUL™MCM C8 (disponible comercialmente de Abitec Corporation).

El sistema solvente puede comprender además una composición dispersante que aumente la dispersibilidad uniforme del relleno en agua. Sin embargo, la cantidad de dispersante adicional está presente en una cantidad suficiente como para aumentar la dispersión uniforme del relleno en agua o jugos gástricos sin aumentar considerablemente el volumen del relleno. Cuando se usa un dispersante, se prefiere que éste esté presente en una cantidad de 8,0% por peso del relleno o menos. Más preferido es un dispersante presente en una cantidad entre 7,5% y 7,0% por peso de la composición total del relleno.

La composición dispersante usada según la invención puede ser una combinación de povidona junto con un surfactante. Los surfactantes adecuados que se pueden usar, pero sin limitar, son surfactantes no iónicos que tengan un valor HLB entre 14 y 17; ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitan, tales como Polysorbate™40, Polysorbate™60, Polysorbate™20 y Polysorbate™ 120;

alcoholes alifáticos etoxilados, tales como Oleth-20 (Volpo™20 de Croda, Inc., Parsippany, N.J.) Ceteareth-20 (Volpo™CS-20 de Croda, Parsippany, J.J.); y glicéridos de caprilcaproil macrogol-8 (LAUROGLYCOL™90 de Gatterossé).

Un dispersante preferido es una mezcla de povidona y Polysorbate™80. mezclas de povidona y Polysorbate™80 pueden estar presentes en una relación entre aproximadamente 10:1 y 15:1,0, respectivamente.

Se pueden preparar cápsulas blandas que contengan composiciones farmacéuticas, usando técnicas convencionales y conocidas de encapsulación, tales como las que describe Stroud y otros en la patente U.S. No. 5,735,105 cuyo texto completo se incorpora aquí por referencia. En general, la formulación es depositada entre dos cintas opuestas de una composición de gel. La composición de las cintas puede incluir gelatina, almidones modificados, gomas, carrageninas y mezclas de lo mismo. Las personas versadas en la técnica apreciarán qué composiciones son indicadas. Las cintas opuestas son luego corridas entre dos rodillos de molde que tienen cavidades de molde, cuya superficie corresponde a la configuración de la cápsula blanda deseada. La composición se sella dentro de la concha fundida.

Cuando se formula de acuerdo con la invención, se puede acomodar una dosis de loratadina de 10 mg por una cápsula blanda ovalada de un tamaño de 5 mínimas o menos. Una dosis de 10 mg de loratadina puede contenerse en tamaño tan pequeño como una cápsula blanda ovalada de 3 mínimas. Los volúmenes del tamaño de la cápsula de la invención se expresan en este contexto en términos de mínimas. Una mínima es una unidad farmacéutica volumétrica de medida, en la cual 1 mínima = 0,0616 cc.

Formas de dosis blanda, tales como cápsulas de gelatina blanda, que contengan las composiciones de loratadina de la invención pueden administrarse por vía oral a pacientes que requieran tratamiento con un antagonista del receptor H1 o con una antihistamina.

La invención puede ilustrarse también por los siguientes Ejemplos:

EJEMPLO 1

Proceso para preparar una formulación de Loratadina

Se combinó CAPMUL™MCM C8, povidona y Polysorbate™80. La mezcla se calentó aproximadamente a 60°C hasta que la povidona se disolvió completamente. Se agregó loratadina a la mezcla y la mezcla que resultó se agitó

12

hasta que la loratadina se disolvió completamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La Tabla 1 siguiente muestra las formulaciones preparadas:

TABLA 1

Formulaciones de Loratadina con mono-diglicéridos de sistema de solvente de ácido graso de cadena media

	Ingrediente	Fórmula 4-1 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 4-2 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 4-3 (mg/cápsula) (% peso/peso)
	Capmul™ MCM C8	139 mg (86,9%)	201,5 mg (88,2%)	264 mg (89,2%)
	Povidona	10 mg (6,3%)	15 mg (6,6%)	20 mg (6,8%)
	Polysorbate™ 80	1 mg (0,8%)	1,5 mg (0,7%)	2 mg (0,7%)
	Loratadine CHK	10 mg (6,3%)	10 mg (4,4%)	10 mg (3,4%)
Peso del relleno		160 mg (100,0%)	228 mg (100,0%)	296 mg (100,0%)
Volumen del relleno (mínima)		2,60 mínima	3,70 mínima	4,80 mínima

Densidad = 1,0 g/ml

13

EJEMPLO 2

Preparación de Formulaciones comparativas de Loratadina

Dé una forma similar a la del Ejemplo 1, se prepararon las siguientes formulaciones de acuerdo con los correspondientes ingredientes y proporciones.

TABLA 2

Formulaciones de Loratadina con mono-diglicéridos de sistema de solvente de ácido graso de cadena media

	Ingrediente	Fórmula 1-1 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 1-2 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 1-3 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 1-4 (mg/cápsula) (% peso/peso)
	PEG 400 (Macrogol™ 400)	260 mg (87,8%)	305 mg (88,4%)	360,5 mg (88,7%)	408 mg (89,9%)
	Propilen glicol	26 mg (8,8%)	30 mg (8,7%)	36 mg (8,9%)	41 mg (8,9%)
	Loratadine CHK	10 mg (3,4%)	10 mg (2,9%)	10 mg (2,5%)	10 mg (2,2%)
Peso del relleno		296 mg (100,0%)	345 mg (100,0%)	406 mg (100,0%)	459 mg (100,0%)
Tamaño de la cápsula (mínima)		5 mínimas ovalada	6 mínimas ovalada	7,5 mínimas ovalada	8,5 mínimas ovalada

Densidad = 1,08 g/ml

TABLA 3

**Formulaciones de Loratadina con sistema de solvente PEG
(Macrogol™ 400)/Propilen glicol/Povidona**

	Ingrediente	Fórmula 2-1 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 2-2 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 2-3 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 2-4 (mg/cápsula) (% peso/peso)
	PEG 400 (Macrogol™ 400)	260 mg (81,8%)	285 mg (82,8%)	336,5 mg (82,8%)	381 mg (83,0%)
	Propilen glicol	26 mg (8,2%)	28 mg (8,17%)	34 mg (8,4%)	38 mg (8,3%)
	Povidona	22 mg (6,9%)	22 mg (6,4%)	26 mg (6,4%)	30 mg (6,5%)
	Loratadine CHK	10 mg (3,1%)	10 mg (2,9%)	10 mg (2,5%)	10 mg (2,2%)
Peso del relleno		318 mg (100,0%)	345 mg (100,0%)	406 mg (100,0%)	459 mg (100,0%)
Tamaño de la cápsula (mínima)		5 mínimas ovalada	6 mínimas ovalada	7,5 mínimas ovalada	8,5 mínimas ovalada

Densidad = 1,1 g/ml

14 74

TABLA 4

**Formulaciones de Loratadina con sistema de solvente PEG
(Macrogol™400)/Propilen glicol/Poioxietilen 20 monooleato de sorbitan
(Polysorbate 80)**

	Ingrediente	Fórmula 3A-1 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 3A-2 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 3B-1 (mg/cápsula) (% peso/peso)	Fórmula 3B-2 (mg/cápsula) (% peso/peso)
	PEG 400 (Macrogol™400)	80 mg (35,2%)	108 mg (36,5%)	98 mg (39,0%)	116 mg (39,2%)
	Propilen glicol	13 mg (5,3%)	16 mg (5,4%)	13 mg (5,3%)	15 mg (5,1%)
	Polysorbate™80	134 mg (54,5%)	162 mg (54,7%)	127 mg (51,6%)	155 mg (52,4%)
	Loratadine CHK	10 mg (4,1%)	10 mg (3,4%)	10 mg (4,1%)	10 mg (3,4%)
Peso del relleno		246 mg (100,0%)	296 mg (100,0%)	246 mg (100,0%)	296 mg (100,0%)
Tamaño de la cápsula (mínima)		4 mínimas ovalada	5 mínimas ovalada	4 mínimas ovalada	5 mínimas ovalada

EJEMPLO 3

Estudio comparativo de estabilidad de almacenamiento de composiciones de loratadina

Se hizo una prueba de estabilidad de almacenamiento en cada una de las formulaciones anteriores sometiendo las muestras de cada formulación a diferentes condiciones. Cada muestra se preparó bien sea rellenando cavidades de gel 3DXHB con la formulación o un frasco de vidrio café con tapa de rosca. Algunas muestras se probaron usando cavidades sin sellar y algunas se sellaron con gel fresca. Cada muestra de cavidad se sometió a las siguientes condiciones: (1) 22°C bajo humedad ambiente, (2) 30°C bajo humedad relativa de 75% (correspondiente a condiciones de prueba de estabilidad acelerada de la solución) y (3) 5°C bajo humedad ambiente.

TABLA 5

Estabilidad de almacenamiento a 5°C/humedad ambiente de formulación de loratadina con sistema de solvente PEG 400/Propilen glicol

Formulación	Contenedor	Periodo de almacenamiento	Resultado
1-1	Frasco tapado	8 meses	Transparente/sin cristales
1-1	Bolsa gel abierta	8 meses	Cristalización

15

Tal como se puede observar de los datos en la Tabla anterior, no se observó cristalización en la formulación convencional de MacroglTM400 en los frascos tapados a 5°C y en condiciones de humedad ambiente. De otra parte, la formulación con MacroglTM400 se cristalizó cuando se guardó en una bolsa de gel abierta. Los resultados demuestran que la exposición de las formulaciones de loratadina a humedad ambiente causa cristalización con el tiempo.

TABLA 7

Estabilidad de almacenamiento a 22°C/humedad relativa 7% de formulación de loratadina con sistema de solvente PEG 400/Propilen glicol

Fórmula	1-1	1-2	1-3	1-4
Días hasta cristalización (bolsa de gel sellada)	8 días	13 días	13 días	16 días
Días hasta cristalización (bolsa de gel abierta)	5 días	10 días	No se probó	No se probó

Tal como se puede observar de los datos anteriores, el almacenamiento a 30°C y 75% de humedad relativa, resultó en una cristalización observable de las formulaciones convencionales de loratadina en el sistema de solvente con MacroglTM400 y se presentó cristalización en los contenedores tanto de bolsa de gel abierta como sellada. En el caso de las Fórmulas 1-1 y 1-2, la cristalización se ocurrió más rápidamente en la bolsa de gel abierta que en la de gel sellada.

TABLA 8

Estabilidad de almacenamiento a 30°C/humedad relativa 75% de formulación de loratadina con sistema de solvente PEG 400/Propilen glicol/Povidona

Fórmula	2-1	2-2	2-3	2-4
Días hasta cristalización (bolsa de gel sellada)	8 días	10 días	13 días	15 días
Días hasta cristalización (bolsa de gel abierta)	5 días	10 días	No se probó	No se probó

Tal como se observa en los datos, las condiciones de almacenamiento de 30°C y 75% de humedad relativa de las formulaciones de loratadina con un sistema de solvente de Macrogol™400 en combinación con povidona no impidió que ocurriera cristalización en las bolsas de gel abiertas o selladas.

TABLA 9

Estabilidad de almacenamiento a 30°C/humedad relativa 75% de formulación de loratadina con sistema de solvente PEG 400/Propilen glicol/Polysorbate 80

Fórmula	3A-1	3A-2	3B-1	3B-2
Días hasta cristalización (bolsa de gel sellada)	16 días	29 días	19 días	29 días

Los anteriores datos muestran que las formulaciones de loratadina en un sistema de solvente de Macrogol™400 y Polysorbate™80 no impidió la cristalización bajo condiciones de almacenamiento a 30°C y 75% de humedad relativa.

TABLA 10

Estabilidad de almacenamiento a 30°C/humedad relativa 75% de formulaciones de loratadina con sistemas de solvente mono-, diglicéridos de ácido graso de cadena media

Fórmula	4-1	4-2	4-31
Días hasta cristalización (bolsa de gel sellada)	Ningún cristal luego de 1 año y 4 meses	Ningún cristal luego de 71 días	Ningún cristal luego de 71 días
Días hasta cristalización (bolsa gel abierta)	No se probó	Ningún cristal luego de 73 días	Ningún cristal luego de 92 días

Tal como se puede observar de los anteriores datos, las formulaciones de loratadina preparadas de acuerdo con la Fórmula 4-1 de la invención antes descrita, no presentaron cristalización aún luego de 71 días en almacenamiento a 30°C con condiciones de humedad relativa de 75% contenidas tanto en bolsas de gel abierta o sellada. Más aún, no se observaron cristales presentes en la Formulación 4-1 de la invención aún luego de 16 meses en la bolsa de gel sellada.

Aplicabilidad industrial:

Las composiciones de loratadina de la invención proveen el uso de loratadina en formas de dosis de cápsula blanda tales como cápsulas de gelatina blanda mejorando su solubilidad bajo condiciones de almacenamiento sin afectar en forma adversa su biodisponibilidad. Las composiciones de la invención ofrecen el beneficio adicional de aumentar la concentración de loratadina solubilizada por volumen de relleno total, lo cual permite usar volúmenes de relleno más pequeños para entregar la misma dosis del medicamento. Por lo tanto, se pueden usar tamaños más pequeños de cápsula para administrar el medicamento a pacientes, aumentando de este modo la comodidad al paciente y reduciendo los costos de fabricación.

Las divulgaciones completas de todas las patentes solicitudes de patente y publicaciones se incorporan en este contexto por referencia como si las mismas fueran incorporadas individualmente por referencia. La invención se ha descrito con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones conservando el espíritu y el alcance de la invención.

18 ~~18~~

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en formas de dosis de cápsula blanda, que comprende:

- a) loratadina y derivados de la misma en una cantidad farmacéuticamente efectiva; y
- b) un sistema de solvente que comprende una mezcla de ácidos grasos de cadena media.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde dichos derivados de loratadina son formas descarbalcoxiladas de loratadina.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde el derivado de loratadina descarbalcoxilada es descarboetoxiloratadina.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha loratadina y derivados de la misma están presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total.

5. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha loratadina y derivados de la misma están presentes en una cantidad inferior a 6,3% de la composición total.

6. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha mezcla de ácidos grasos de cadena media es una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde dicha mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media es CAPMULTMMCM C-8.

8. La composición de la reivindicación 1, en donde la mezcla de ácidos grasos de cadena media está presente en una cantidad de aproximadamente 89,0% por peso o menos de la composición total.

9. La composición de la reivindicación 8, en donde la mezcla de ácidos grasos de cadena media está presente en una cantidad entre aproximadamente 89,0% y 80,0% por peso de la composición total.

10. La composición de la reivindicación 1 que comprende además un dispersante.

11. La composición de la reivindicación 10, en donde el dispersante está presente en una cantidad de aproximadamente 8,0% por peso o menos de la composición total del relleno.

12. La composición de la reivindicación 11, en donde el dispersante está presente en una cantidad que varía entre 7,5% y 7,0% por peso de la composición total.

13. La composición de la reivindicación 11, en donde el dispersante comprende povidona y PolysorbateTM80.

14. La composición de la reivindicación 13, en donde la relación de povidona a PolysorbateTM es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 15:1.

15. La composición de la reivindicación 14, en donde la relación de povidona a PolysorbateTM80 es de aproximadamente 10:1.

16. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosis de cápsula blanda es una cápsula de gelatina blanda.

17. Una composición farmacéutica para uso en una forma de dosis de cápsula blanda, que consiste esencialmente de:

a) loratadina y derivados de la misma presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total;

b) mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media presentes en una cantidad de aproximadamente 87% por peso de la composición total;

c) povidona presente en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total; y

d) PolysorbateTM80 presente en una cantidad de aproximadamente 0,8% por peso de la composición total.

18. Una composición farmacéutica para uso en formas de dosis de gelatina blanda, que consiste esencialmente de:

a) derivado de loratadina descarbalcoxilada en una cantidad farmacéuticamente efectiva;

b) CAPMULTMMCM C-8;

c) povidona; y

d) PolysorbateTM80

19. La composición de la reivindicación 18, en donde el derivado de loratadina descarbalcoxilada es descarboetoxiloratadina.

20. Una forma de dosis de cápsula blanda que comprende una composición de relleno consistente esencialmente de:

- a) loratadina y derivados de la misma en una cantidad farmacéuticamente efectiva;
- b) una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media;
- c) povidona;
- d) PolysorbateTM80; y

en donde dicha cápsula blanda tiene un tamaño de 5 mínimas o menos.

21. La cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 20, en donde dicha loratadina y derivados de la misma están presentes en una cantidad de aproximadamente 6,3% por peso de la composición total y el tamaño de la cápsula es de 3 mínimas ovalada.

Los anteriores datos muestran que las formulaciones de loratadina en un sistema de solvente de MacrogolTM400 y PolysorbateTM80 no impidió la cristalización bajo condiciones de almacenamiento a 30°C y 75% de humedad relativa.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30.01.2003)

PCT

(18) International Publication Number
WO 03/007920 A1

- (51) International Patent Classification¹: A61K 9/48, 9/64

(21) International Application Number: PCT/US02/22939

(22) International Filing Date: 19 July 2002 (19.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 09/09/2001 20 July 2001 (20.07.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; Suite 260, 2030 East Flamingo Road, Paradise Valley, NV 89119 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIN, Jing [AU/AU]; 17 Rupert Drive, Mulgrave, VIC 3170 (AU). TRIUONG, Hung [AU/AU]; 64 Oakpark Drive, Chadstone 3148 (AU).

(74) Agents: ROZYCKI, Andrew, G. et al.; Cardinal Health, Inc., 7000 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

 - with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/007920 A1

(54) Title: ANTIHISTAMINE FORMULATIONS FOR SOFT CAPSULE DOSAGE FORMS

(57) Abstract: The invention herein relates to pharmaceutical composition containing loratadine and derivatives thereof which is suitable for use in soft capsule dosage forms. A pharmaceutical composition according to the invention comprises loratadine and derivatives thereof in a pharmaceutically effective amount; and a solvent system comprising a mixture of medium chain fatty acids. The loratadine compositions exhibit good solubility and storage stability while maintaining bioavailability of the drug. The compositions also permit high concentrations of solubilized loratadine per total fill volume and thereby permit the use of smaller capsules to deliver the same dosage of drug.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Edwar Navarro

02-02-2004

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Luis Felipe Castillo Gibsone.
Apoderado
R.P. Scherer Technologies, Inc.

Oficio N°
02161

ASUNTO:	Radicación N°	04-7581
	Solicitud internacional	PCT/US02/22839
	Fecha Inicio fase nacional	20/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ 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. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

27 FEB. 2004

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