

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 103710 00



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 02103710 00000000

Folios: 06

Fecha (RFB): 2002-11-15 12:47:28

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

cación

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: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patenta.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

④ INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ULLOA LUGO SERGIO ROLANDO, VILLACAMPA RAMOS JOSE DE JESUS

Dirección: Rinconada de San Buenaventura #33, Colonia Club de Golf Mexico, Delegación Tlalpa, Mexico, D.F. 14620.
Prol. Uxmal 1074-502B Colonia P. Ma. Anaya, DBlagación Benito Juarez, Mexico D.F. 03340

Nacionalidad o Domicilio: MEXICANA

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/16570

Fecha Mayo 22, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/89527

Fecha Noviembre 29, 2001

⑥ Título (54) FORMULACIONES ESTABLES, LIQUIDAS Y SOLIDAS.

⑦ Clasificación Internacional (51)

A61K31/445

⑧ Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

MX

(32) Fecha

Mayo 25, 2000

(31) Número de Solicitud

005129

⑨ Comprobante de pago No. 63,158

Fecha 23-09-02

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

10

ANEXOS

2

- ☒ 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
- ☒ 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 CARACTERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.E. 79.782.747 de Bú T.P. 74295



34

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02103710 00000000

Folios: 06

Fecha (AMB): 2002-11-15 12:47:20

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 63,138
FECHA : SEPTIEMBRE 23 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

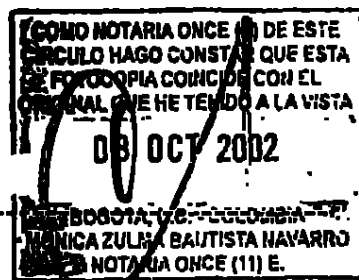
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PODER

La abajo firmada, SCHERING CORPORATION, domiciliada en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, Estados Unidos de América, declara por el presente otorgar a CARLOS REINALDO OLARTE poder especial, amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Patentes de Invención, Patentes de modelo de utilidad, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto lo faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede al expresado mandatario poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándole así mismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, a los 25 días del mes de enero de 2001.

(Fdo.) James R. Nelson
Vicepresidente



CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de enero de 2001, la suscrita Notario

DA FE

1. Que James R. Nelson, mayor y domiciliado en 14 Essex Road, Scotch Plains, Nueva Jersey 07076, E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica Schering Corporation.
4. Que la persona jurídica Schering Corporation, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey, 07033-0530, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

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

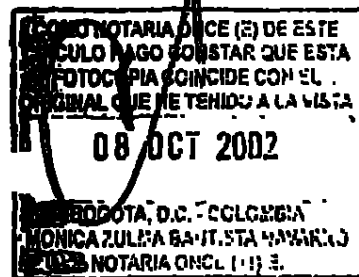
Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

Notario Público de Nueva Jersey

Mi comisión expira el 7 de octubre de 2003

(Sello notarial
en relieve)



APOSTILLA

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

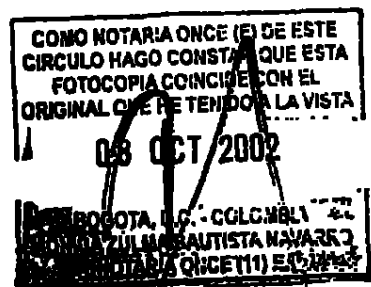
1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Marguerite La Corte
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello de: Marguerite La Corte, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 30 de enero de 2001
7. por: Roland M. Machold, Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A127192
9. Sello/Estampilla
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Roland M. Machold



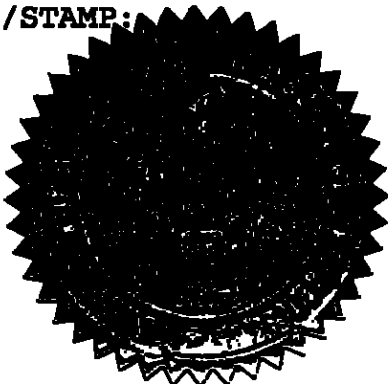
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

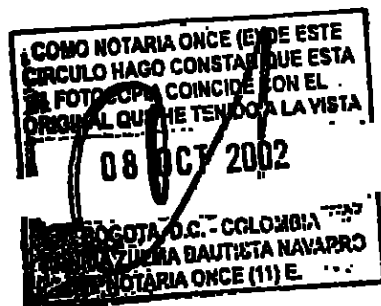
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF JANUARY 2001
7. BY: Roland M Machold, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A127192
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Roland M Machold



722 F.A. 151072

RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 332-2600
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

8

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

Located in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
United States of America.
Declares that it hereby grants to

CARLOS REINALDO OLARTE

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

Patents of Invention, Patents for Utility Models, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

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

Done and subscribed in
Kenilworth, New Jersey
United States of America

On the 25th day of January

20 01


James R. Nelson,
Vice President

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
Estados Unidos de América.
declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE

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

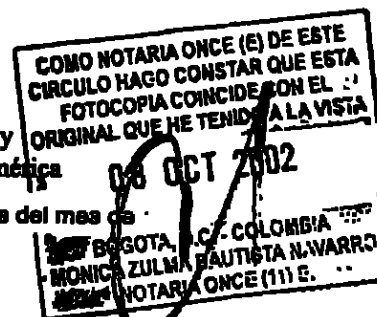
Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección

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

Dado y firmado en
Kenilworth, New Jersey
Estados Unidos de América

A los

días del mes de



20

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 332-2800
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
WWW.BAKERINFO.COM
OFFICE.BOGOTA@BAKERNET.COM

NOTARIAL CERTIFICATION

On this **25th** day of **January**

20 **01**, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That
James R. Nelson

of legal age and domiciled in
14 Essex Road
Scotch Plains, New Jersey 07076, U.S.A
set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

of the juridical person

SCHERING CORPORATION

4. That the juridical person
SCHERING CORPORATION

having its home office in
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey
07033-0530,
United States of America.

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

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

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

Certificate of Incorporation, as amended, dated April 4, 1996
Certificate of Restated Incorporation, filed June 16, 1997

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 20, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

Suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

de la persona jurídica

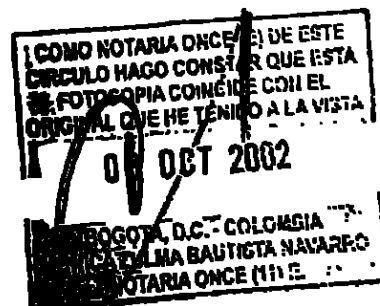
4. Que la persona jurídica

con sede en

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

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

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



El Notario Público

243
10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 442/02 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 12 de noviembre de 2002 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Traspaso de patente para "Formulaciones líquidas y sólidas estables" a SCHERING CORPORATION. Certificación notarial suscrita por Marguerite La Corte, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

(Conjunto)

EXP. DE PATENTE: PD01173K

TRASPASO

Por contraprestación válida y valiosa pagada a nosotros, (1) SERGIO ROLANDO ULLOA LUGO (2) JOSE DE JESÚS VILLACAMPA RAMOS, residentes respectivamente en (1) COLONIA CLUB de GOLF MÉXICO, MÉXICO (2) COLONIA P. Ma. ANAYA, MÉXICO, por **SCHERING CORPORATION**, sociedad constituida en virtud de las leyes del estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con sede principal en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033, Estados Unidos de América (en adelante denominada la "**CESIONARIA**"), cada uno de nosotros por el presente vende, cede y traspasa a dicha **CESIONARIA** todo nuestro derecho, título e interés en todos los países del mundo en y sobre todos y cada uno de nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada **FORMULACIONES LÍQUIDAS Y SÓLIDAS ESTABLES** y oficialmente identificada* por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos como la Solicitud Número _____ presentada el _____ de 20____, y/o por la Organización Mundial de

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

15
11

la Propiedad Intelectual como la Solicitud de Patente Internacional Número PCT/US01/16570, presentada el 22 DE MAYO DE 2001, en y sobre el derecho a presentar solicitudes de patente a nombre de la CESIONARIA, su designada, o a nombre de todos y cada uno de nosotros, a su elección, para los Inventos y descubrimientos anteriores en todos los países del mundo, junto con todos los derechos de prioridad en los antedichos países, derivados de la solicitud de patente anteriormente identificada, conforme a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, la Convención Interamericana relacionada con Inventos, Patentes, Diseños y Modelos Industriales y cualquier otro acuerdo Internacional del cual los Estados Unidos sean actualmente o lleguen a ser signatarios en un futuro, en y sobre todas y cada una de las Patentes que se expidan en virtud de cualquiera de las solicitudes de patente anteriores, en y sobre cualquier solicitud que reclame beneficios de prioridad sobre una solicitud de patente provisional u otras solicitudes presentadas sobre tales inventos, y en y sobre cualquier continuación, división, reexpedición, renovación y prórroga de cualquiera de tales Patentes, las cuales serán mantenidas y disfrutadas por dicha **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios y otros representantes legales, en la medida de los términos para los cuales puedan expedirse Patentes, tan plena y totalmente como habrían sido mantenidas y disfrutadas por nosotros de no haberse efectuado este traspaso y venta.

Y por la presente pactamos y acordamos que en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la **CESIONARIA**, suscribiremos y entregaremos todos y cada uno de los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre los Inventos y descubrimientos anteriores, las solicitudes de patente y Patentes y las continuaciones, divisiones, reexpediciones, renovaciones y prórrogas de las mismas en cabeza de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, incluidos el otorgamiento y la obtención de todos y cada uno de los documentos adicionales en los que consten este traspaso y venta

MARIA TERESA LAJA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01014
DE MINISTERIO

que puedan ser necesarios o convenientes para registrar los mismos ante la Oficina de Patentes de cualquier país que se requiera, y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la **CESIONARIA**, otorgaremos cualesquiera solicitudes de patente adicionales o divisionales para tales Inventos y descubrimientos, o cualquier parte o partes de los mismos, y solicitudes de patentes de confirmación, registro e importación basadas en tales Patentes y en Patentes que se deriven de tales solicitudes adicionales o divisionales y reexpediciones, renovaciones y prórrogas de las mismas, y haremos todos los juramentos y declaraciones apropiados, y realizaremos todos los actos lícitos requeridos para obtener los mismos o para colaborar en ello, sin otra compensación, pero por cuenta de la **CESIONARIA**, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

*Por la presente autorizamos a la **CESIONARIA** a insertar en este Instrumento el Número de Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud de Patente cuando se le notifique oficialmente.

Dado a los 16 días del mes de mayo de 2001

(Fdo.) Sergio Rolando Ulloa Lugo L.S.

Dado a los 16 días del mes de mayo de 2001.

(Fdo.) José de Jesús Villacampa Ramos L.S.

Exp. PD01173K

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey }
 } s.s.
 Condado de Morris }

ANNA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 01018
 DE MINISTERIO

16
13

Por el presente certifico que adjunta se encuentra una copia fiel del Traspaso original a **SCHERING CORPORATION**, de una solicitud de patente titulada "**FORMULACIONES LÍQUIDAS Y SÓLIDAS ESTABLES**", Traspaso que fue otorgado el 16 de mayo de 2001 por Sergio Rolando Ulloa Lugo y José de Jesús Villacampa Ramos.

Septiembre 27, 2002
Fecha

(Sello notarial
en relieve)

(Fdo.) Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 7 de octubre de 2003

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION MA. 01616
DE MINISTERIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por: Marguerite La Corte
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Marguerite La Corte

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 3 de octubre de 2002
7. por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A159111

12
14

9. Sello/Timbre

10. Firma

(Sello del
Tesorero de Nueva Jersey

(Fdo.) John E. McCormac

= = = = =

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



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

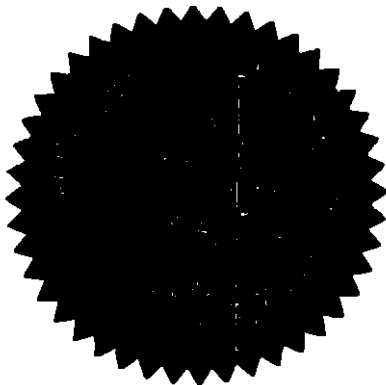
APOSTILLE

(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 3RD DAY OF OCTOBER 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A159111
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

44-274 2177

General R.

MARIA TERESA LARA
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIA

442/02

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey }
 } s.s
County of Morris }

I hereby certify that the annexed is a true copy of the original
Assignment to **SCHERING CORPORATION**, of a patent application entitled
"STABLE LIQUID AND SOLID FORMULATIONS", said Assignment having
been executed on May 16, 2001 by Sergio Rolando Ulloa Lugo and Jose de
Jesus Villacampa Ramos.

September 27, 2002
Date

(Seal)


Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

90
17

(Joint)

PATENT CASE: PD01173K

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration paid to us,

(1) SERGIO ROLANDO ULLOA LUGO (2) JOSE DE JESUS VILLACAMPA RAMOS

respectively residing at

(1) COLONIA CLUB de GOLF MEXICO, MEXICO (2) COLONIA P. Ma. ANAYA, MEXICO

by **SCHERING CORPORATION**, a corporation organized under the laws of the State of New Jersey, United States of America, having its principal office at 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033, United States of America, (hereinafter called "ASSIGNEE"), we each do hereby sell, assign and transfer to said ASSIGNEE each of our entire right, title and interest in all countries of the world in and to any and all of our inventions and discoveries described in the patent application entitled STABLE LIQUID AND SOLID FORMULATIONS

and officially identified* by the United States Patent and Trademark Office as Application Number _____ filed on _____ 20____, and/or by the World Intellectual Property Organization as International Patent Application Number PCT/US01/16570 filed on MAY 22, 2001, 20____, in and to the right to file patent applications in the name of ASSIGNEE, its designee, or in any or all of our names, at its election, on the aforesaid inventions and discoveries in all countries of the world, together with all rights of priority in the aforesaid countries deriving from the above-identified patent application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs and Industrial Models and under any other international arrangement to which the United States now is or hereafter becomes a signatory, in and to any and all Letters Patent that issue on any of the aforesaid patent applications, in and to any applications claiming priority benefits to a provisional patent application or other applications filed on said inventions, and in and to any continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof of any of said Letters Patent, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns and other legal representatives, to the full ends of the terms for which a Letters Patent therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this assignment and sale had not been made.

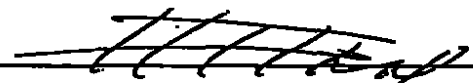
And we hereby covenant and agree that we will at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute and deliver any and all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, and Letters Patent and continuations, divisions, reissues, renewals and extensions thereof in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of any and all further documents evidencing this assignment and sale as may be necessary or desirable for recording the same in the Patent Office of any country concerned, and that we will, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE, execute any additional or divisional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and applications for patents of confirmation, registration and importation based on said Letters Patent and on Letters Patent issuing from said additional or divisional applications and reissues, renewals

18

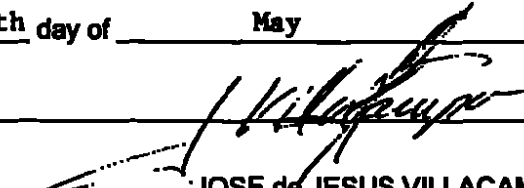
and extensions therefor, and will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

*We hereby authorize ASSIGNEE to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said application for Letters Patent when officially notified thereof.

Executed this 16th day of May, 2001.


 _____ L.S.
 SERGIO ROLANDO ULLOA LUGO

Executed this 16th day of May, 2001.


 _____ L.S.
 JOSE de JESUS VILLACAMPA RAMOS

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/89527 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445,
A61P 31/00, 11/00 // (A61K 31/445, 31:135)

(74) Agent: HOFFMAN, Thomas, D.; Schering Corporation,
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/16570

(22) International Filing Date: 22 May 2001 (22.05.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
005129 25 May 2000 (25.05.2000) MX

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO,
RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): SCHER-
ING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill
Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ULLOA LUGO,
Sergio, Rolando [MX/MX]; Rinconada de San Bue-
naventura #33, Colonia Club de Golf Mexico, Delegacion
Tlalpan, 14620 Mexico D.F. (MX). VILLACAMPA
RAMOS, Jose, De Jesus [MX/MX]; Prol. Uxmal
1074-502B, Colonia P. Ma. Anaya, Delegacion Benito
Juarez, 03340 Mexico D.F. (MX).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: STABLE LIQUID AND SOLID FORMULATIONS

(57) Abstract: Stable pharmaceutical compositions containing non-sedating antihistamines such as loratadine and a nasal deconges-
tant such as pseudoephedrine sulfate and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and stable pharmaceutical compositions
containing non-sedating antihistamines such as loratadine, nasal decongestants such as pseudoephedrine, and an expectorant such as
Ambroxol and at least one pharmaceutically acceptable carrier which are stable to chemical and physical degradation and microbial
contamination are disclosed.

WO 01/89527 A2

STABLE LIQUID AND SOLID FORMULATIONS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to stable liquid and solid pharmaceutical compositions containing loratadine and a nasal decongestant and optionally containing an expectorant and their use in the treatment of allergic and inflammatory conditions with cough and/or nasal congestion.

5 Loratadine is a long-acting, non-sedating antihistamine with selective peripheral histamines H1 reception approved for treatment of the symptoms of allergic reaction, for example, for the relief of nasal and non-nasal symptoms associated with seasonal allergic rhinitis or for treatment of chronic idopathic urticaria in human patients.

10 Nasal decongestants such as phenylpropanolamine, pseudoephedrine and their pharmaceutically acceptable salt such as the hydrogen chloride or hydrogen sulfate acid addition salts are useful for treating symptoms associated with allergic conditions such as seasonal allergic rhinitis or perennial allergic rhinitis as well as symptoms associated with the common cold including nasal congestion.

15 Mucolytic expectorants have been known in the art for some time. See Ambroxol, disclosed in U.S. Patent No. 3,536,712.

Although useful, neither the non-sedating antihistamines nor the nasal decongestants nor the expectorants, in and of themselves, are capable of effectively treating the multitude of symptoms that may be associated with diseases of the
20 respiratory tract, such as bronchitis and bronchial spasm, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, common colds, sinusitis and concomitant symptoms associated with allergic asthma. The symptoms of such diseases may include sneezing, itching runny nose, nasal congestion, redness of the eye, tearing, itching of the ears or palate, and productive and non-productive coughs. It would be highly
25 desirable to provide a formulation of these known separate drugs which enhances their individual efficacy and improves their overall efficacy.

Syrup formulations are commonly used for delivery of drugs particularly where the drugs are to be delivered to pediatric patients.

Loratadine syrup formulations have been found to be chemically and physically unstable and to have a proliferation of microbial agents such as molds, yeasts and bacteria.

It would be desirable to provide liquid and solid pharmaceutical compositions containing loratadine and a nasal decongestant and optionally containing an expectorant which are chemically and physically stable and resistant to microbial contamination. It would also be desirable to provide liquid pharmaceutical compositions which contain loratadine and a nasal decongestant and optionally contain an expectorant which are free of sugar, for example, glucose or sucrose, and ethanol and thus suitable for pediatric use.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides liquid pharmaceutical composition which are chemically and physically stable and protected from microbial contamination after storage at room temperature for up to 36 months. The liquid pharmaceutical compositions of the present invention are suitable for pediatric use.

The present invention provides a stable pharmaceutical composition comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of nasal decongestant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and optionally an effective amount of an expectorant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

In a preferred embodiment, the present invention provides a stable liquid pharmaceutical composition comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of nasal decongestant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable liquid carrier.

21

In another preferred embodiment, the present invention provides the present invention also provides a stable liquid pharmaceutical composition comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable liquid carrier.

In another preferred embodiment, the present invention provides a stable liquid pharmaceutical composition comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof an effective amount of pseudoephedrine or phenylpropanolamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at least one pharmaceutically acceptable liquid carrier, and a combination of (1) a sweetener, (2) at least one pharmaceutically acceptable solvent, and (3) an amount of a buffer system to sufficient maintain the pH in the range of about 3.0 to about 5.0.

The present invention provides a stable liquid pharmaceutical composition comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadine	0.50
Pseudoephedrine Sulfate	6.00
Glycerin	200.00
Propylene Glycol	350.00
Sorbitol 70% Solution	225.00
Sodium Saccharin	0.40
Peach Flavor No. 609	2.50
Citric Acid, Anhydrous	0.64
Sodium Citrate	0.02
Purified Water	q.s.
To make	1.00 ml

The present invention provides a stable liquid pharmaceutical composition comprising:

<u>Ingredient</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadine	1.0
Pseudoephedrine Sulfate	6.00
Glycerin	200.00
Propylene Glycol	350.00
Sorbitol 70% Solution	225.00

	Sodium Saccharin	0.40
	Peach Flavor No. 609	2.50
	Citric Acid, Anhydrous	0.64
	Sodium Citrate	0.02
5	Purified Water	<u>q.s.</u>
	To make	1.00 ml

10 The stable liquid pharmaceutical compositions of the present invention such as the above-listed liquid pharmaceutical composition are useful for relief of the symptoms associated with upper airway passage congestion associated with disorders such as seasonal and perennial allergic rhinitis and for relief of the symptoms associated with upper respiratory infections such as the common cold, including nasal congestion.

15 In another preferred embodiment, the present invention provides a stable pharmaceutical composition comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of nasal decongestant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount of an expectorant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one
20 pharmaceutically acceptable carrier.

In another preferred embodiment, the present invention provides a stable oral tablet pharmaceutical composition comprising:

25	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> (mg/tablet)	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
	Loratadine	5.00	Active	
	Ambroxol Hydrochloride	30.00	Active	
	Pseudoephedrine Sulfate	60.00	Active	
30	Lactose Anhydrous	84.75	Filler	±20
	Corn Starch	12.00	Disintegrant	±20
	Cellulose Microcrystalline	16.75	Disintegrant	±10
	Colloidal Silicon Dioxide	0.75	Gildant	±10
	Magnesium Stearate	<u>0.75</u>	Lubricant	±10
35	Tablet Weight	210.00mg		

The above-listed oral tablets are suitable for twice-a-day administration.

ab
22

In another preferred embodiment, the present invention provides a stable oral liquid pharmaceutical composition comprising:

5	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> mg/ml	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
	Loratadine	1.00	Active	
	Ambroxol Hydrochloride	6.00	Active	
	Pseudoephedrine Sulfate	12.00	Active	
10	Citric Acid	0.40	Buffer	±10
	Glycerin	150.00	Solvent	±20
	Propylene Glycol	200.00	Solvent	±20
	Saccharin Sodium	0.40	Sweetener	±10
	Sorbitol solution 70%	450.00	Solvent	±20
15	Flavor	2.50	Flavor	±10
	Purified Water	q.s.	Solvent	±20
	To make	1.00 ml		

20 The preferred flavor is Peach Flavor No. 609, but other pharmaceutically acceptable flavors may also be used. The above-listed oral solution is suitable for twice-a-day administration.

25 In another preferred embodiment, the present invention provides a stable oral tablet pharmaceutical composition comprising:

	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> (mg/tablet)	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
	Loratadine	3.33	Active	
	Ambroxol Hydrochloride	30.00	Active	
30	Pseudoephedrine Sulfate	60.00	Active	
	Lactose Anhydrous	76.42	Filler	±20
	Corn Starch	12.00	Disintegrant	±20
	Cellulose Microcrystalline	16.75	Disintegrant	±10
	Colloidal Silicon Dioxide	0.75	Glidant	±10
35	Magnesium Stearate	0.75	Lubricant	±10
	Tablet Weight	200.00mg		

The above-listed oral tablets are suitable for administration three-times-a-day.

40 In another preferred embodiment, the present invention provides a stable oral liquid pharmaceutical composition comprising:

	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> mg/ml	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
	Loratadine	0.66	Active	
	Ambroxol Hydrochloride	6.00	Active	
5	Pseudoephedrine Sulfate	8.00	Active	
	Citric Acid	0.40	Buffer	±10
	Glycerin	150.00	Solvent	±20
	Propylene Glycol	200.00	Solvent	±20
	Saccharin Sodium	0.40	Sweetener	±10
10	Sorbitol solution 70%	448.00	Solvent	±20
	Flavor	2.50	Flavor	±10
	Purified Water	Q.S.	Solvent	±20
	To make	1.00 ml		

15 The above-listed solution is suitable for administration three-times-a-day.

 The preferred flavor is Peach Flavor No. 609, but other pharmaceutically acceptable flavors may also be used.

20 Thus, the present invention provides a novel three-way combination of a slow release non-sedating antihistamine such as loratadine, and an expectorant and mucolytic agent such as ambroxol, and a nasal decongestant such as pseudoephedrine in a new liquid and tablet pharmaceutical preparations. These novel three-way combinations are indicated primarily for the symptomatic relief of

25 allergic respiratory conditions associated with non-productive cough, nasal congestion and in the presence of mucus in the respiratory tract. These three-way pharmaceutical compositions of the present invention are also indicated in the treatment of those patients who show broncho-pulmonary conditions of allergic origin or other etiology associated with cough, where viscosity and mucous adherence

30 are increased, obstructing permeability of the airways. The principal indications include but are not limited to allergic rhinitis associated with cough and nasal congestion as well as acute, chronic, spasmodic and asthmatic bronchitis; bronchial asthma; bronchiectasis; sinusitis; otitis media; pneumonia; broncho-pneumonia; atelectasis by mucous obstruction; tracheotomy and as a pre and post prophylactic

35 agent, especially in elderly patients where an allergic condition is suspected.

The present invention provides the use of loratadine and a nasal decongestant for the preparation of a liquid pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic reactions in a human.

5 The present invention provides the use of loratadine and a nasal decongestant for the preparation of a liquid pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic rhinitis and the common cold in a human.

10 The present invention provides the use of loratadine and a decongestant for the preparation of a liquid pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic rhinitis and the common cold including nasal congestion, sneezing, rhinorrhea, pruritus and lacrimation in a human.

15 The present invention provides the use of a non-sedating antihistamine in combination with an an expectorant and a nasal decongestant for the preparation of a medicament for the treatment of allergic and inflammatory respiratory conditions with cough, nasal congestion and the presence of mucus in the respiratory tract which comprises an effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an effective amount of an expectorant, and an effective amount of an nasal decongestant..

20

The nasal decongestant is preferably pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The two- and three-way liquid pharmaceutical composition of the present invention are stable to microbial contamination for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature (25°C).

30 The two- and three-way liquid pharmaceutical composition of the present invention are stable to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature (25°C).

The two- and three-way liquid pharmaceutical composition of the present invention are stable to microbial contamination and to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature (25°C).

5

In a preferred embodiment, the liquid pharmaceutical compositions of the present invention are substantially free of sugar, for example, glucose or sucrose, and of ethanol and thus are suitable for pediatric use.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

We have discovered liquid pharmaceutical compositions containing loratadine and a nasal decongestant, preferably pseudoephedrine, more preferably pseudoephedrine sulfate, as the active ingredients, which are stable to microbial contamination, including but not limited to bacterial contamination, and to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature (25°C). As shown in Table I, the preferred liquid pharmaceutical composition of Example 1 maintained a stable pH in the range of 3.3 to 4.3 and had no more than about 3% by weight change in the original amounts of loratadine and pseudoephedrine sulfate after storage at room temperature for at least 4 months and up to 36 months. Similar behavior is expected for the liquid and solid pharmaceutical compositions containing loratadine, a nasal decongestant such as pseudoephedrine, and a mucolytic agent such as ambroxol.

In addition, there was no change in the physical appearance and color and of the liquid pharmaceutical compositions of the present invention. The Antimicrobial Preservative Effectiveness ("APE") Test performed in the liquid pharmaceutical compositions of the present invention such as Example 1 (See Table) demonstrated that the composition was free of microbial contamination after storage at room temperature for at least 4 months and up to 36 months.

30

The nasal decongestants useful in the present invention include the nasal decongestant pseudoephedrine and phenylpropanolamine and pharmaceutically acceptable salt thereof, especially the hydrogen chloride and hydrogen sulfate acid addition salts. Use of pseudoephedrine sulfate is preferred.

5 Typically suitable sweeteners include sugar, e.g. glucose, as well as artificial sweeteners such as saccharin, e.g. sodium saccharin, sorbitol, aspartame, sodium cyclamate and mixtures thereof. Preferably a combination of two artificial sweeteners is used; more preferably a combination of sodium saccharin and sorbitol is used. The sorbitol is normally a 70 weight % aqueous solution of sorbitol in purified water.

10 In preferred embodiments, the liquid pharmaceutical compositions of the present invention are substantially free of sugar, for example, glucose or sucrose, and ethanol and thus are suitable for pediatric use

The term "substantially free of sugar and ethanol" as used herein means that the liquid pharmaceutical compositions of the present invention contain less than
15 1%, more preferably less than 0.5%, and most preferably contain less than 0.1% by weight, of sugar, for example, glucose or sucrose, and of ethanol and thus are suitable for pediatric use.

Typically suitable flavoring agents include those flavoring agents approved for use in sweetened pharmaceuticals, foods, candies, and beverages. These flavoring
20 agents impart flavors such as grape, cherry, citrus, peach, strawberry, bubble gum, peppermint and many others.

Typically suitable pharmaceutically acceptable solvents include alcohols and glycols, especially propylene glycol, ethanol and glycerin. The liquid pharmaceutical compositions indicated for pediatric use should be substantially free of, and most
25 preferably should not contain ethanol. Use of a combination of propylene glycol and glycerin is preferred.

Typically suitable buffer systems include those capable of maintaining a pH in the range of 2.5 to 5.0, preferably about 2.9 to 4.3, more preferably 3.3 – 4.3. Preferred buffer systems include citric acid / sodium citrate; and acetic acid/sodium
30 acetate. Use of sodium citrate/citric acid as the buffer system is preferred.

Normally, the pharmaceutically acceptable liquid carrier is purified water.

While we do not wish to be bound by any theory, we believe that the unique combination of glycerin, propylene glycol, sorbitol and a sodium citrate/citric acid buffer system provide chemical and physical stability for the liquid pharmaceutical compositions of the present invention and provides the liquid pharmaceutical compositions of the present invention with effective antimicrobial protection from microbial contamination for periods of at least 4 months and up to 36 months when they are stored at room temperature. (See Table I) This particularly surprising and unexpected result is achieved without use of standard preservative such as sodium benzoate.

The present invention provides novel pharmaceutical formulations, which contain a combination of a non-sedating antihistamine and an expectorant or contain a combination of a non-sedating antihistamine, an expectorant, and a nasal decongestant. The formulations of the invention are useful in the prevention and/or treatment of allergic and inflammatory conditions of the skin or airway passages with cough. The formulations are useful for a wide range of patient ages; specific embodiments provided herein include a tablet form for administration to humans 12 years and older, and a pediatric solution for humans aged 6-12 years.

Also provided by the invention are methods for treating and/or preventing allergic and inflammatory conditions with related cough in humans in need of such treating and/or preventing which comprise administering an effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an expectorant.

The phrase "allergic and inflammatory conditions of the skin or airway passages" as used herein means those allergic and inflammatory conditions and symptoms found on the skin and in the upper and lower airway passages from the nose to the lungs. Typical allergic and inflammatory conditions of the skin or upper and lower airway passages include seasonal and perennial allergic rhinitis, allergic rhinitis associated with cough; non-allergic rhinitis, asthma including allergic and non-allergic asthma, sinusitis, colds, bronchopulmonary conditions of allergic origin associated with cough, where viscosity and mucous adherence are increased, obstructing permeability of the airways acute, chronic, spasmodic and asthmatic

A
25

bronchitis, bronchial asthma, bronchiectasis, sinusitis, otitis media, pneumonia; bronchopneumonia, atelectasis by mucous obstruction, and dermatitis, especially allergic and atopic dermatitis, and urticaria and symptomatic dermographism as well as retinopathy, and small vessel diseases, associated with diabetes mellitus.

5 The term "a human age 6-12 years" as used herein means a male or female pediatric subject of 6 years of age to 12 years of age. The term "a human of 12 years and older" as used herein means a male or female pediatric subject of greater than 12 years of age to less than 18 years of age and adults of 18 years of age and older.

10 Although preferred embodiments of the present invention comprise treatment with loratadine and Ambroxol (See Examples 1 and 2), other antihistamines and expectorants are equally applicable in the compositions and methods taught herein. Following are non-inclusive lists of representative antihistamines and expectorants which may be used in the present invention.

15

I. Antihistamines

Loratadine is a non-sedating antihistamine whose technical name is 11-(4-piperidylidene)-5H-benzo-[5, 6]-cyclohepta-[1, 2-b]-pyridine. The compound is described in U.S. Patent No. 4,282,233. Loratadine is a potent tricyclic and
20 antihistaminic drug with a selective antagonist of peripheral H₁ receptors activity. The amount of loratadine which can be employed in a unit (i.e., single) dosage form of the present compositions can range from about 1.0 mg to about 15.0 mg, also from about - 2.5 mg to about 10.0 mg, preferably from about 5.0 mg. to about 10.0 mg.

Desloratadine is a non-sedating long acting histamine antagonist with potent
25 selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. Following oral administration, loratadine is rapidly metabolized to descarboethoxyloratadine or desloratadine, a pharmacologically active metabolite. U.S. Patent Nos. 4,659,716, 5,595,997 and 4,804,666 disclose methods of making desloratadine, pharmaceutical compositions containing it and methods for using it to treat various disease states in mammals.

30 The amount of desloratadine which can be employed in a unit (i.e., single) dosage form of the present compositions can range from about 0.75 mg to about 7.5 mg, also from about 1.25 mg to about 5.0 mg, preferably from about 2.5 mg. to about 5.0 mg.

Descarboethoxyloratadine (DCL) is non-sedating antihistamine, whose technical name is 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H- benzo[5,6] cyclohepta[1,2]pyridine. This compound is described in Quercia, et al., Hosp. Formul., 28: 137-53 (1993), in U.S. Patent 4,659,716, and in WO 96/20708. DCL is an antagonist of the H-1 histamine receptor protein. The H-1 receptors are those that mediate the response antagonized by conventional antihistamines. H-1 receptors are present, for example, in the ileum, the skin, and the bronchial smooth muscle of man and other mammals. The amount of DCL which can be employed in a unit (i.e. single) dosage form of the present compositions can range from about 2.5 to about 20 mg, also from about 5 to about 10 mg, preferably about 5 or 7.5 mg.

Fexofenadine (MDL 16,455A) is a non-sedating antihistamine, whose technical name is 4-[1-hydroxy-4-(4-hydroxy-diphenylmethyl)-1-piperidiny]butyl]- α , α -dimethyl-benzene acetic acid. Preferably the pharmaceutically acceptable salt is the hydrochloride, also known as fexofenadine hydrochloride. The amount of fexofenadine which can be employed in a unit dosage form of the present composition can range from about 40 to 200 mg, also from about 60 to about 180 milligrams, also about 120 milligrams.

II. Expectorants

Ambroxol is a bromhexine metabolite, chemically identified as trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl, amine) cyclohexane hydrochloride, which has been widely used during more than two decades as an expectorant agent or stimulating pulmonary surfactant factor. The compound is described in U.S. Patent No. 3,536,712. The amount of ambroxol which can be employed in a unit dosage form can range from about 30.0 to about 60.0 mg, preferably about 60.0 mg.

Gualafenesin is an expectorant, whose technical name is 3-(2-methoxyphenoxy)- 1, 2-propanediol. The compound is described in U.S. Patent No. 4,390,732. The amount of gualafenesin which can be employed in a unit dosage form can range from about 300.0 to about 1200.0 mg, preferably about 1200.0 mg.

Terpin hydrate is an expectorant, whose technical name is 4-hydroxy- α , α , 4-trimethylcyclohexane-methanol. The amount of terpin hydrate that employed in a unit dosage form of the present composition can range from 85.0 to 680.0 milligrams.

5

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable diluents, excipients and carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules (either solid-filled, semi-solid filled or liquid-filled),
10 sachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, sachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of
15 manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania. Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners,
20 natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol and waxes. Among the lubricants that may be mentioned for use in these dosage forms are, metallic stearates, talc, starch powder, stearic acid, different grades of polyethylene-glycol and the like. Disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum and the like. Sweetening and flavoring agents and
25 preservatives may also be included where appropriate.

Additionally, the compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize the therapeutic effects. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of
30 varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and pacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for
5 Intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted,
10 shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type
15 as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve
20 the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg preferably from about 0.01 mg to about 750 mg more preferably from about 0.01 mg to about 750 mg and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg according to the particular
25 application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and
30 administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention will be regulated according to the judgment of the attending clinician

27

considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 5.0 to 10.0 mg/day of loratadine and 30 to 60.0 mg/day of ambroxol, in two to four divided doses.

5

Dosage form - non-sedating antihistamine and expectorant formulated into a delivery system, i.e., tablet, capsule, oral gel, powder for constitution or suspension in association with inactive ingredients.

10 Capsule - refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing compositions comprising non-sedating antihistamine and an expectorant. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers and preservatives.

15

Tablet- refers to a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

20 Oral gels - refers to a non-sedating antihistamine and an expectorant dispersed or solubilized in a hydrophilic semi-solid matrix.

Powders for constitution - refers to powder blends containing the active ingredients and suitable diluents which can be suspended in water or juices.

25 Diluent - refers to substances that usually make up the major portion of the composition or dosage form. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol and sorbitol; starches derived from wheat, corn, rice and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10 to about 90% by weight of the total composition, preferably from about 25 to about 75%, more preferably from about 30 to about 60% by weight, even more preferably from about 12 to about 60%.

30

Disintegrants - refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Suitable disintegrants include starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures, cross-linked povidones. The amount of disintegrant in the composition can range from about 2 to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to about 10% by weight.

Binders - refers to substances that bind or "glue" powders together and make them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the formulation. Binders add cohesive strength already available in the diluent or bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice and potato; natural gums such as acacia, gelatin and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 2 to about 20% by weight of the composition, more preferably from about 3 to about 10% by weight, even more preferably from about 3 to about 6% by weight.

Lubricant - refers to a substance added to the dosage form to enable the tablet, granules, etc. after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene-glycols and D-leucine. Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they

must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5 to about 2%, more preferably from about 0.3 to about 1.5% by weight.

5

Glidants - materials that prevent caking and improve the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidants include silicon dioxide and talc. The amount of glidant in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5 to about 2% by weight.

10

Coloring agents - excipients that provide coloration to the composition or the dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary from about 0.1 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.1 to about 1%.

15

Bioavailability - refers to the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control.

20

Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures.

25

The broad scope of this invention is best understood with reference to the following examples, which are not intended to limit the invention to specific embodiments.

30

The present invention is further described by means of the following examples which are not intended to limit the scope of the present invention as defined by the attached claims.

EXAMPLE 1

5 A solution was formulated to contain the following ingredients:

<u>Ingredient</u>		<u>mg/ml</u>	<u>g/1000L</u>
	Loratadine	0.50	500
10	Pseudoephedrine Sulfate	8.00	8,000
	Glycerin	200.00	200,000
	Propylene Glycol	350.00	350,000
	Sorbitol 70% Solution	225.00	225,000
	Sodium Saccharin	0.40	400
15	Peach Flavor No. 609	2.50	2,500
	Citric Acid, Anhydrous	0.64	640
	Sodium Citrate	0.02	20
	Purified Water	<u>q.s.</u>	<u>q.s.</u>
	To make	1.00 ml	1,000L

20 A 1000L batch of the solution of Example 1 is prepared using the following procedure:

1. Into a suitable size, stainless steel, compounding tank equipped with a
25 stainless steel agitator, charge the Propylene Glycol, slowly agitate and heat to 40°C ± 5°C.
2. Charge the Loratadine to the heated Propylene Glycol in step 1. Continue agitation until completely dissolved.
3. Maintain mixing and charge the Glycerin USP and Sorbitol Solution to the
30 batch in step 2. Mix until the batch is homogenous.

29

4. Into a suitable size, stainless steel vessel, equipped with a stainless steel agitator, charge 40 liters of Purified water and start agitation. Charge the following ingredients to the Purified Water, Sodium Saccharin, Sodium Citrate, Citric Acid, and Pseudoephedrine Sulfate. Ensure that each ingredient is dissolved before beginning the addition of the next.
5. Add the active solution from Step 4 to the batch in Step 3, use Purified Water to rinse the active solution vessel several times: (2 to 3 liters: three times); add the rinses to the batch. Mix until the batch is homogeneous.
6. Maintain agitation, charge the Flavor Peach to the batch in step 5. Mix until homogenous.
7. Check the pH, and adjust it is necessary to a value of 3.5 ± 0.1 using Citric Acid as a 10% solution in purified water. Record the volume of solution added and the resulting pH.
8. Bring the batch to volume (1,000 liters) with Purified Water and mix until homogenous.
9. Filter the batch through an Ertel Filter press (or equivalent) equipped with a suitable asbestos-free filter pad, circulating the batch back into the tank until the outgoing filtrate is sparkling clear. Then filter the batch into a suitable stainless steel holding tank.
10. Fill into approved containers.

Typically suitable containers for liquid compositions of the present invention include type III amber glass bottle and a high density polyethylene ("HDPE") bottle with 30 mL graduated spoon. Store between 2° and 30°C.

EXAMPLE 2

The procedure of Example 1 is used to prepare the following solution.

5	<u>Ingredient</u>	<u>mg/ml</u>
	Loratadine	1.0
	Pseudoephedrine Sulfate	6.00
	Glycerin	200.00
10	Propylene Glycol	350.00
	Sorbitol 70% Solution	225.00
	Sodium Saccharin	0.40
	Peach Flavor No. 609	2.50
	Citric Acid, Anhydrous	0.64
15	Sodium Citrate	0.02
	Purified Water	<u>q.s.</u>
	To make	1.00 ml

20 The solution formulation may also be stored in 30 mL type III amber glass bottle with dropper assembly tops. Use of 30 mL HDPE white opaque bottles is also possible. The solution formulation of Example 1 was stored in 30 mL type III amber glass bottles with tin plate cap with a vinyl on pulp cap liner at room temperature, 35° and 45°C. Samples were removed and tested for degradation by HPLC, using
25 loratadine and pseudoephedrine standards. The pH, Alpha color and APE tests were also performed. The results are summarized in Table I. Similar results are expected for the solution formulation of Example 2.

30 The solution formulations of Examples 1 and 2 are indicated to be useful to treat pediatric patients of 2 to 8 years of age for the relief of symptoms associated with allergic rhinitis and the common cold including nasal congestion, sneezing, rhinorrhea, pruritus and lacrimation. In addition, the solution formulations of the present invention are useful when both the antihistamine properties of loratadine and the decongestant properties of pseudoephedrine sulfate are desired in any patient,
35 including pediatric patients of 2-8 years of age and older. Thus, the stable liquid pharmaceutical compositions of the present invention are useful for relief of the symptoms associated with upper airway passage congestion associated with disorders such as seasonal and perennial allergic rhinitis and for relief of the

35
30

symptoms associated with upper respiratory infections such as the common cold including nasal congestion, The precise dose and dosage regimen will be determined by the attending physician in view of the age and medical condition of the patient as well as the severity of the symptoms associated with upper airway passage congestion and the severity of symptoms associated with upper respiratory infections such as the common cold including nasal congestion.

The liquid pharmaceutical compositions of the present invention containing 0.50 mg/ml of loratadine and 6.0 mg/ml of pseudoephedrine sulfate may be administered to a pediatric human patient of 2 to 8 years of age in accordance with the following regimen:

Age Range(years)	Body Weight(Kg)	Volume(ml) of the liquid composition every 12 hr
2 to 5	12.5 to 18.5	2.5
6 to 8	>18.5 to <30	5.0

The liquid pharmaceutical compositions of the present invention containing 1.0 mg/ml of loratadine and 6.0 mg/ml of pseudoephedrine sulfate may be administered to a pediatric human patient of 2 to 8 years of age in accordance with the following regimen:

Age(years)	Body Weight (Kg)	Volume(ml) of the liquid composition every 12 hr
2	12.5	2
3	14.5	2.5
4	16.5	3.0
5	18.5	3.5
6	20.5	4.0
7	23.8	4.5
8	26-30	5.0

EXAMPLES 3A-D
Novel Pharmaceutical Compositions

5 The present invention provides a novel combination of a slow release non-sedating antihistamine such as loratadine, and an expectorant and mucolytic agent such as ambroxol, in a new pharmaceutical preparation. The combination is indicated primarily in the treatment of those patients who show bronchopulmonary conditions of allergic origin associated with cough, where viscosity and mucous
10 adherence are increased, obstructing permeability of the airways. The principal indications include but are not limited to allergic rhinitis associated with cough; acute, chronic, spasmodic and asthmatic bronchitis; bronchial asthma; bronchiectasis; sinusitis; otitis media; pneumonia; bronchopneumonia; atelectasis by mucous obstruction; tracheotomy and as a pre and post prophylactic agent.

15 **EXAMPLE 3A**

	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> (mg/tablet)	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
	Loratadine	5.00	Active	
20	Ambroxol Hydrochloride	30.00	Active	
	Pseudoephedrine Sulfate	60.00	Active	
	Lactose Anhydrous	84.75	Filler	±20
	Corn Starch	12.00	Disintegrant	±20
	Cellulose Microcrystalline	16.75	Disintegrant	±10
25	Colloidal Silicon Dioxide	0.75	Gildant	±10
	<u>Magnesium Stearate</u>	<u>0.75</u>	Lubricant	±10
	Tablet Weight	210.00mg		

Manufacturing procedure:

30 1. Charge into a suitable size, stainless steel, twin shell blender the Loratadine Micronized, Colloidal silicon dioxide, and approximately ¼ the amount of the Lactose Anhydrous. Blend for 10 minutes.

 2. Discharge the contents of the blender from step 1 and pass the blend through a mechanical sieve or Oscillator equipped with a 40 mesh screen and return
35 the sample to the twin shell blender.

31

3. Pass the remaining quantity of Lactose Anhydrous through the same mechanical sieve or oscillator from step 2 and return the sample to the blender from step 2.

4. Charge into the blender from step 2, the Ambroxol Hydrochloride, Pseudoephedrine sulphate, Corn Starch, Cellulose microcrystalline. Blend for 20 minutes.

5. Charge into the blender from step 2, the Magnesium Stearate. Blend for 3 minutes.

6. Discharge the contents of the blender from step 5, into appropriate storage containers, lined with two polyethylene bags; tie the bags separately, and record the weight.

7. Using a suitable tablet press, compress the blend from step 6 into tablets.

EXAMPLE 3B

<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> mg/ml	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
Loratadine	1.00	Active	
Ambroxol Hydrochloride	6.00	Active	
Pseudoephedrine Sulfate	12.00	Active	
Citric Acid	0.40	Buffer	±10
Glycerin	150.00	Solvent	±20
Propylene Glycol	200.00	Solvent	±20
Saccharin Sodium	0.40	Sweetener	±10
Sorbitol solution 70%	450.00	Solvent	±20
Flavor	2.50	Flavor	±10
Purified Water	q.s.	Solvent	±20
To make	1.00 ml		

1. Peach Flavor No. 609 Manufacturing procedure:

1. Into a suitable size, stainless steel, compounding tank, charge the Propylene Glycol; add and dissolve the following: Saccharin Sodium, Loratadine Micronized. Ensure that each ingredient is dissolved before the addition of the next.

2. Into a suitable size, jacketed stainless steel compounding tank equipped with a stainless steel agitator, charge a portion of the Purified Water and heat to 60°C - 65°C.

3. With continuous agitation, add and dissolve the Citric Acid. Mix thoroughly until a clear solution is obtained. Charge the solution to the batch and mix until homogeneous. Rinse the tank with two portions of Purified Water.
4. Cool the batch and maintain temperature at 40°C - 45°C.
- 5

5. With continued agitation, add and dissolve the Ambroxol Hydrochloride, the Pseudoephedrine sulfate. Mix thoroughly until a clear solution is obtained.

6. Charge the Glycerin to the batch and mix until homogeneous.

7. Charge the Sorbitol Solution to the batch and mix until homogeneous.

10

Cool the batch to room temperature (20°C - 25°C).

8. Charge the Flavor Artificial to the batch and mix until homogeneous.

9. Check and adjust the pH to 2.9 ± 0.2 If necessary with 1% Citric Acid Solution or 0.1 N Sodium Hydroxide Solution.

10. Bring the batch to volume with Purified Water and mix until

15 homogeneous.

11. Filter the batch through an Ertel Filter press (or equivalent) equipped with suitable asbestos-free filter pads; circulate the batch back into the tank until the outgoing filtrate is sparklingly clear. Then filter the batch into a suitable steel holding tank.
- 20 **EXAMPLE 3C**
- | <u>Name of Ingredients</u> | | <u>Concentration</u>
(mg/tablet) | <u>Rationale</u> | <u>% Variation</u> |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|
| Loratadine | | 3.33 | Active | |
| Ambroxol Hydrochloride | | 30.00 | Active | |
| 25 | Pseudoephedrine Sulfate | 60.00 | Active | |
| Lactose Anhydrous | | 76.42 | Filler | ±20 |
| Corn Starch | | 12.00 | Disintegrant | ±20 |
| Cellulose Microcrystalline | | 16.75 | Disintegrant | ±10 |
| Colloidal Silicon Dioxide | | 0.75 | Gildant | ±10 |
| 30 | Magnesium Stearate | 0.75 | Lubricant | ±10 |
| Tablet Weight | | 200.00mg | | |
- Manufacturing procedure:**
1. Charge into a suitable size, stainless steel, twin shell blender the Loratadine Micronized, Colloidal silicon dioxide, and approximately ½ the amount of

35 the Lactose Anhydrous. Blend for 10 minutes.

32

2. Discharge the contents of the blender from step 1 and pass the blend through mechanical sieve or Oscillator equipped with a 40 mesh screen and return the material to the twin shell blender.

3. Pass the remaining quantity of Lactose Anhydrous through the same mechanical sieve or oscillator from step 2 and return the material to the blender from step 2.

4. Charge into the blender from step 2, the Ambroxol Hydrochloride, Pseudoephedrine sulphate, Corn Starch, Cellulose microcrystalline. Blend for 20 minutes.

5. Charge into the blender from step 2, the Magnesium Stearate. Blend for 3 minutes.

6. Discharge the contents of the blender from step 5, into appropriate storage containers, lined with two polyethylene bags. Tie the bags separately, and record the weight.

7. Using a suitable tablet press, compress the blend from step 6 into tablets.

EXAMPLE 3D

	<u>Name of Ingredients</u>	<u>Concentration</u> mg/ml	<u>Rationale</u>	<u>% Variation</u>
20	Loratadine	0.66	Active	
	Ambroxol Hydrochloride	6.00	Active	
	Pseudoephedrine Sulfate	8.00	Active	
	Citric Acid	0.40	Buffer	±10
25	Glycerin	150.00	Solvent	±20
	Propylene Glycol	200.00	Solvent	±20
	Saccharin Sodium	0.40	Sweetener	±10
	Sorbitol solution 70%	448.00	Solvent	±20
	Flavor	2.50	Flavor	±10
30	Purified Water	q.s.	Solvent	±20
	To make	1.00 ml		

1. Peach Flavor No. 609
Manufacturing procedure:

1. Into a suitable size, stainless steel, compounding tank, charge the Propylene Glycol, add and dissolve the following: Saccharin Sodium, Loratadine Micronized. Ensure that each ingredient is dissolved before the addition of the next.

2. Into a suitable size, jacketed stainless steel compounding tank equipped with a stainless steel agitator, charge a portion of the Purified Water and heat to 60°C- 65°C.

5 5. With continued agitation, add and dissolve the Ambroxol Hydrochloride, the Pseudoephedrine sulfate. Mix thoroughly until a clear solution is obtained.

6. Charge the Glycerin to the batch and mix until homogeneous.

7. Charge the Sorbitol Solution to the batch and mix until homogeneous. Cool the batch to room temperature (20°C - 25°C).

10 8. Charge the Flavor Artificial to the batch and mix until homogeneous.

9. Check and adjust the pH to 2.9 ± 0.2 if necessary with 1% Citric Acid Solution or 0.1 N Sodium Hydroxide Solution.

10. Bring the batch to volume with Purified Water and mix until homogeneous.

15 11. Filter the batch through an Ertel Filter press (or equivalent) equipped with suitable asbestos-free filter pads. Circulate the batch back into the tank until the outgoing filtrate is sparklingly clear. Then filter the batch into a suitable stainless steel holding tank.

Dosage and Administration

20 For the Tablets of Examples 3A and 3C, adults and children 12 years of age and older may take two tablets a day of these prepared in accordance with Example 3A or three tablets a day of those prepared in accordance with Example 3C.

The solutions of Examples 3B and 3D may be administered as follows:

25 (1) Adults and children 12 years of age and older may take 5 ml (1 teaspoon) of the solution of Example 3B twice a day (BID) or 5 ml (1 teaspoon) of the solution of Example 3D three times a day (TID);

(2) Children 6 years of age to less than 12 years of age may take 2.5 ml (1/4 teaspoon) of the solution of Example 3B twice-a-day or 2.5 ml (1/4 teaspoon) of solution of Example 3D three-times-a-day; and

30 (3) Children 2 years of age to less than 6 years of age may take 1.25 ml (1/2 teaspoon) of the solution of Example 3B twice-a-day or 1.25 ml (1/2 teaspoon) of the solution of Example 3D three-times-a-day.

Of course, the precise dose and frequency of administration of the pharmaceutical compositions of the present invention may be adjusted by the attending physician in view of the patient's age, weight, severity of disease and other health problems.

5

Clinical Studies

The safety and efficacy of each separate component of the loratadine/ambroxol combination and the loratadine/ambroxol/pseudoephedrine combination are well established. Studies of acute toxicity carried out with loratadine
10 (In extensive clinical and preclinical programs) pseudoephedrine and ambroxol components have confirmed the low potential for systemic toxicity, which was expected for these combinations.

Other modifications well known to those skilled in the art may be made in the
15 solution formulations of the present invention. Typical suitable additional drugs include analgesics such as aspirin, acetaminophen, ibuprofen, naproxen or ketoprofen for the relief of pain and, except in the case of acetaminophen, the relief of inflammation. Antitussives, such as codeine, hydrocodone or dextromethorphan, for relief from coughing, and expectorants such as guaifenesin, for increasing cough
20 productivity, may also be included in the syrup formulations to form combination products. Any of these additional drugs including salts thereof, and other drugs from the same therapeutic classes may be added to the solution formulations without departing from the scope of the present invention.

CLAIMS:

1. A stable pharmaceutical composition comprising an effective amount of
loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount
of nasal decongestant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and
5 optionally an effective amount of an expectorant or a pharmaceutically
acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
2. A stable liquid pharmaceutical composition comprising an effective amount of
loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount
10 of pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least
one pharmaceutically acceptable liquid carrier.
3. A stable pharmaceutical composition comprising an effective amount of
loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an effective amount
15 of nasal decongestant or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an
effective amount of an expectorant or a pharmaceutically acceptable salt thereof
and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
4. The pharmaceutical composition of any preceding claim wherein the nasal
20 decongestant is pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. The pharmaceutical composition of claim 1 or 3 wherein the stable
pharmaceutical composition is a liquid dosage form and contains at least one
pharmaceutically acceptable liquid carrier.
- 25 6. The pharmaceutical composition of claim 1 or 3 wherein the stable
pharmaceutical composition is a solid dosage form.
7. The pharmaceutical composition of claim 2 or 5 which contains an antimicrobial
effective amount of a sweetener, propylene glycol and glycerin.

8. The pharmaceutical composition of claims 1,2 or 3 which contains about 0.4 to about 0.7 mg/ml of loratadine.
- 5 9. A liquid pharmaceutical composition stable to microbial contamination comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof an effective amount of pseudoephedrine or phenylpropanolamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a combination of (1) a sweetener, (2) at least one pharmaceutically acceptable liquid carrier, and (3) an amount of a buffer system to sufficient maintain the pH in the range of about 3.0 to about 5.0.
- 10 10. A stable pharmaceutical composition stable to microbial contamination comprising an effective amount of loratadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof an effective amount of pseudoephedrine or phenylpropanolamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an effective amount of an
- 15 expectorant or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at least one pharmaceutically acceptable carrier.
- 20 11. The pharmaceutical composition of claim 10 wherein the stable pharmaceutical composition is a liquid dosage form and contains a combination of (1) a sweetener, (2) at least one pharmaceutically acceptable liquid carrier, and (3) an amount of a buffer system to sufficient maintain the pH in the range of about 2.5 to about 5.0..
- 25 12. The pharmaceutical composition of claim 10 wherein the stable pharmaceutical composition is a solid dosage form.
13. The pharmaceutical composition of claim 9 or 10 wherein the sweetener is a combination of sodium saccharide and sorbitol.
- 30 14. A stable liquid pharmaceutical composition comprising:

30

	<u>Ingredient</u>	<u>mg/ml</u>
	Loratadine	0.50
	Pseudoephedrine Sulfate	6.00
5	Glycerin	200.00
	Propylene Glycol	350.00
	Sorbitol 70% Solution	225.00
	Sodium Saccharin	0.40
	Peach Flavor No. 609	2.50
10	Citric Acid, Anhydrous	0.64
	Sodium Citrate	0.02
	Purified Water	<u>q.s.</u>
	To make	1.00 ml

15

15. A stable liquid pharmaceutical composition comprising:

	<u>Ingredient</u>	<u>mg/ml</u>
	Loratadine	1.0
20	Pseudoephedrine Sulfate	6.00
	Glycerin	200.00
	Propylene Glycol	350.00
	Sorbitol 70% Solution	225.00
25	Sodium Saccharin	0.40
	Peach Flavor No. 609	2.50
	Citric Acid, Anhydrous	0.64
	Sodium Citrate	0.02
	Purified Water	<u>q.s.</u>
30	To make	1.00 ml

35

16. The liquid pharmaceutical composition of any preceding claim that is stable to microbial contamination for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

40

17. The liquid pharmaceutical composition of any preceding claim that is stable to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

18. The liquid pharmaceutical composition of any preceding claim that is stable to microbial contamination and to physical and chemical degradation of the active

40
35

ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

19. The liquid pharmaceutical composition of any preceding claim that is
5 substantially free of sugar such as glucose or sucrose and of ethanol and suitable for pediatric use.

20. The use of loratadine and a nasal decongestant for the preparation of a liquid
10 pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic reactions which comprises effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an effective amount of an nasal decongestant.

21. The use of loratadine and a nasal decongestant for the preparation of a liquid
15 pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic rhinitis and the common cold which comprises effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an effective amount of an nasal decongestant.

22. The use of loratadine and a nasal decongestant for the preparation of a liquid
20 pharmaceutical composition for treatment of the symptoms associated with allergic rhinitis and the common cold including nasal congestion, sneezing, rhinorrhea, pruritus and lacrimation which comprises effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an effective amount of an nasal decongestant..

23. The use of a non-sedating antihistamine in combination with an expectorant
25 and a nasal decongestant for the preparation of a medicament for the treatment of allergic and inflammatory respiratory conditions with cough, nasal congestion and the presence of mucus in the respiratory tract which comprises an effective amount of a non-sedating antihistamine in combination with an effective amount of an expectorant, and an effective amount of an nasal decongestant..

24. The use of claim 20- 24 wherein the decongestant is pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 25. The use of any of the claims 20-24 wherein the liquid pharmaceutical composition is stable to microbial contamination for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

10 26. The use of any of the claims 20-24 wherein the liquid pharmaceutical composition is stable to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

15 27. The use of any of the claims 20-24 wherein the liquid pharmaceutical composition is stable to microbial contamination and to physical and chemical degradation of the active ingredients for periods of at least 4 months, preferably up to 36 months storage at room temperature.

FORMULACIONES ESTABLES, LÍQUIDAS Y SÓLIDAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables, líquidas y sólidas que contiene loratadina y un descongestionante nasal y, que en forma opcional, contienen un expectorante, y su uso en el tratamiento de condiciones alérgicas e inflamatorias con tos y/o congestión nasal.

La loratadina es un antihistamínico no sedante de actuación prolongada con la recepción periférica selectiva de histaminas H1 aprobada para el tratamiento de los síntomas de reacción alérgica, por ejemplo, el alivio de los síntomas nasales y no nasales asociados con la rinitis alérgica estacional o para el tratamiento de urticaria idiopática crónica en pacientes humanos.

Los descongestionantes nasales como la fenilpropanolamina, la pseudoefedrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico como el cloruro de hidrógeno o sales de adición ácida de sulfato de hidrógeno son útiles para el tratamiento de síntomas asociados con las condiciones alérgicas como la rinitis alérgica estacional o la rinitis alérgica perenne, como también de los síntomas asociados con el resfrío común, incluyendo la congestión nasal.

Los expectorantes mucolíticos son conocidos en el arte desde hace cierto tiempo. Véase Ambroxol, que se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.536.712,

A pesar de ser útiles, ni los antihistamínicos no sedantes ni los descongestionantes nasales ni los expectorantes, en y por si mismos, son capaces de tratar en forma efectiva la cantidad de síntomas que pueden asociarse con enfermedades del tracto respiratorio, como la bronquitis, el broncoespasmo, la rinitis alérgica estacional, la rinitis alérgica perenne, los resfríos comunes, la sinusitis y los síntomas concomitantes asociados con el asma alérgico. Los síntomas de dichas enfermedades pueden incluir estornudos,

picazón en la nariz, congestión nasal, enrojecimiento de los ojos, lagrimeo, picazón de las orejas o del paladar, y toses productivas y no productivas. Sería altamente deseable suministrar una formulación de estas drogas individuales conocidas que intensifique su eficacia individual y mejore su eficacia general.

Las formulaciones de jarabes se utilizan comúnmente para la administración de las drogas, en particular en los caso que se considere que las drogas se aplicarán a pacientes pediátricos.

Se ha descubierto que las formulaciones de jarabe con loratadina son inestables tanto a nivel químico como físico y muestran una proliferación de agentes microbianos, como moho, levaduras y bacteria.

Se desearía suministrar composiciones farmacéuticas sólidas y líquidas que contienen loratadina y un descongestivo nasal y, que en forma opcional, contengan un expectorante que sea estable a nivel químico y físico y resistente a la contaminación por microbios. También se desearía suministrar composiciones farmacéuticas líquidas que contienen loratadina y un descongestionante nasal y, en forma opcional, que contiene un expectorante que no contenga azúcar, por ejemplo, glucosa o sacarosa, y etanol, y así, resulte apropiado para uso pediátrico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención suministra composiciones farmacéuticas líquidas que son estables tanto a nivel químico como físico y están protegidas de la contaminación por microbios luego de almacenarlas a temperatura ambiente hasta por 36 meses. Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención son apropiadas para uso pediátrico.

La presente invención suministra una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o

una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, y en forma opcional, una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En una realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización preferida, la presente invención suministra, además, una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de fenilpropanolamina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico, y una combinación de (1) un edulcorante, (2) por lo menos un solvente aceptable para uso farmacéutico, y (3) una cantidad de un sistema buffer para mantener el pH como suficiente en el rango de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0.

La presente invención suministra una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadina	0,50
Sulfato de pseudoefedrina	6,00
Glicerina	200,00

Propilenglicol	350,00
Solución de sorbitol al 70%	225,00
Sacarina de sodio	0,40
Sabor a durazno No. 609	2,50
Ácido cítrico, anhidro	0,64
Citrato de sodio	0,02
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml

La presente invención suministra una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadina	1,00
Sulfato de pseudoefedrina	6,00
Glicerina	200,00
Propilenglicol	350,00
Solución de sorbitol al 70%	225,00
Sacarina de sodio	0,40
Sabor a durazno No. 609	2,50
Ácido cítrico, anhidro	0,64
Citrato de sodio	0,02
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml

Las composiciones farmacéuticas líquidas, estables, de la presente invención, como la composición farmacéutica líquida que se mencionó con anterioridad, son útiles para el alivio de los síntomas asociados con la congestión del pasaje de las vías aéreas superiores, que se asocian con trastornos como la

rinitis alérgica perenne y estacional y para el alivio asociado con las infecciones respiratorias superiores como el resfrío común, incluyendo la congestión nasal.

En otra realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otra realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica estable, oral, en comprimidos, que comprende:

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	5,00	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	30,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	60,00	Activo	
Lactosa anhidra	84,75	Relleno	±20
Almidón de maíz	12,00	Desintegrante	±20
Celulosa microcristalina	16,75	Desintegrante	±10
Dióxido de sílica coloidal	0,75	Deslizante	±10
Estearato de magnesio	<u>0,75</u>	Lubricante	±10
Peso del comprimido	210,00 mg		

Los comprimidos orales mencionados anteriormente son apropiados para administrar dos veces por día.

En otra realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica líquida estable de administración oral, que comprende:

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	1,00	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	6,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	12,00	Activo	
Ácido cítrico	0,40	Buffer	±10
Glicerina	150,00	Solvente	±20
Propilenglicol	200,00	Solvente	±20
Sacarina de sodio	0,40	Edulcorante	±10
Solución de sorbitol al 70%	450,00	Solvente	±20
Sabor	2,50	Sabor	±10
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>	Solvente	±20
Para hacer	1,00 ml		

El sabor preferido es el sabor a durazno No. 609, aunque se pueden utilizar también otros sabores aceptables para uso farmacéutico. La solución oral que se describió anteriormente es apropiada para administrar dos veces por día.

En otra realización de la invención, la presente invención suministra una composición farmacéutica oral, estable, en comprimidos, que comprende:

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	3,33	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	30,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	60,00	Activo	
Lactosa anhidra	76,42	Relleno	±20
Almidón de maíz	12,00	Desintegrante	±20
Celulosa microcristalina	16,75	Desintegrante	±10
Dióxido de sílica coloidal	0,75	Deslizante	±10

Estearato de magnesio	<u>0,75</u> Lubricante	±10
Peso del comprimido	200,00 mg	

Los comprimidos orales que se presentaron en la tabla anterior son apropiados para administrar tres veces por día. En una realización preferida, la presente invención suministra una composición farmacéutica líquida, oral, estable, que comprende:

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	0,66	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	6,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	8,00	Activo	
Ácido cítrico	0,40	Buffer	±10
Glicerina	150,00	Solvente	±20
Propilenglicol	200,00	Solvente	±20
Sacarina de sodio	0,40	Edulcorante	±10
Solución de sorbitol al 70%	448,00	Solvente	±20
Sabor	2,50	Sabor	±10
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>	Solvente	±20
Para hacer	1,00 ml		

La solución anterior es apropiada para administrar tres veces por día.

El sabor preferido es el sabor a durazno No. 609, aunque se pueden utilizar también otros sabores aceptables para uso farmacéutico.

De esta forma, la presente invención suministra una nueva combinación de tres vías de un antihistamínico no sedante de liberación lenta como loratadina, y un expectorante y un agente mucolítico como ambroxol, y un descongestionante nasal como la pseudoefedrina en preparaciones farmacéuticas nuevas, líquidas y en comprimidos. Estas nuevas combinaciones de tres vías se indican

principalmente para la liberación sintomática de las condiciones alérgicas respiratorias asociadas con la tos no productiva, la congestión nasal y la presencia de mucosidad en el tracto respiratorio. Estas composiciones farmacéuticas de tres vías de la presente invención también se indican en el tratamiento de aquellos pacientes que muestran condiciones bronco-pulmonares de origen alérgico, u otra etiología asociada con la tos, en las cuales se aumenta la viscosidad y la adherencia de la mucosidad, con lo que se obstruye la permeabilidad de las vías aéreas. Las indicaciones principales incluyen, aunque no se limitan a estas, rinitis alérgica asociada con tos y congestión nasal, como también bronquitis aguda, crónica, espasmódica y asmática; asma bronquial; bronquiectasia; sinusitis; otitis media; neumonía, bronco-neumonía; atelectasia por obstrucción mucosa; traqueotomía y como agente pre y post profiláctico, en especial en pacientes de edad en los cuales se sospecha de una condición alérgica.

La presente invención suministra el uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de los síntomas asociados con reacciones alérgicas en los humanos.

La presente invención suministra el uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de los síntomas asociados con rinitis alérgica y el resfrío común en un humano.

La presente invención suministra el uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de los síntomas asociados con rinitis alérgica y el resfrío común, incluyendo la congestión nasal, los estornudos, la rinorrea, el prurito, y el lagrimeo, en un humano.

La presente invención suministra el uso de un antihistamínico no sedante en combinación con un expectorante y un descongestionante nasal para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones respiratorias, alérgicas e inflamatorias, con tos, congestión nasal y la presencia de mucosidad en el tracto respiratorio, que comprende una cantidad efectiva de un antihistamínico no sedante en combinación con una cantidad efectiva de un expectorante, y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal.

El descongestionante nasal es, con preferencia, pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

La composición farmacéutica líquida de dos a tres vías de la presente invención es estable a contaminación por microbios durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia, hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C).

La composición farmacéutica líquida de dos a tres vías de la presente invención es estable a la degradación física y química de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia, hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C).

La composición farmacéutica líquida de dos a tres vías de la presente invención es estable a contaminación por microbios y a la degradación física y química de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia, hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C).

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención sustancialmente no contienen azúcar, por ejemplo, glucosa o sacarosa, y etanol, y así, son apropiadas para uso pediátrico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Hemos descubierto composiciones farmacéuticas líquidas que contienen loratadina y un descongestionante nasal, con preferencia, pseudoefedrina, con mayor preferencia sulfato de pseudoefedrina, como ingredientes activos, que son estables a la contaminación por microbios, entre las que se incluye, aunque no se limitan a estas, la contaminación bacteriana, la degradación física y química de los ingredientes activos, durante periodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia, hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C). Como se observa en la Tabla I, la composición farmacéutica líquida preferida del Ejemplo 1 mantuvo un pH estable en el orden de 3,3 a 4,3, y no hubo un cambio mayor al 3% en peso en las cantidades originales de loratadina y sulfato de pseudoefedrina luego de almacenarla a temperatura ambiente durante, por lo menos, 4 meses, y hasta 36 meses. Se espera un comportamiento similar para las composiciones líquidas y sólidas que contienen loratadina, un descongestionante nasal, como pseudoefedrina, y un agente mucolítico como ambroxol.

Además, no hubo cambio en el aspecto físico y el color de las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención. El Test de Efectividad como Conservante Antimicrobiano ("APE") realizado en las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, como en el Ejemplo 1 (Véase Tabla) demostró que la composición no presentaba contaminación por microbios luego de su almacenamiento a temperatura ambiente durante, por lo menos, 4 meses y hasta 36 meses.

Los descongestionantes nasales útiles en la presente invención incluyen la pseudoefedrina y la fenilpropanolamina como descongestionante nasal y sus sales aceptables para uso farmacéutico, en especial el cloruro de hidrógeno y las

sales de adición ácida de sulfato de sodio. Se prefiere el uso de sulfato de pseudoefedrina.

Los edulcorantes normalmente apropiados incluyen azúcar, por ejemplo, glucosa, como también edulcorantes artificiales como sacarina, por ejemplo, sacarina de sodio, sorbitol, aspartamo, ciclamato de sodio, y sus mezclas. Con preferencia, se utiliza una combinación de dos edulcorantes artificiales; con mayor preferencia, se utiliza una combinación de sacarina de sodio y sorbitol. El sorbitol es, normalmente, una solución acuosa al 70% en peso de sorbitol en agua purificada.

En las realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención sustancialmente no contienen azúcar, por ejemplo, glucosa o sacarosa, y etanol, y así, son apropiadas para uso pediátrico.

El término "sustancialmente no contienen azúcar y etanol", según se lo utiliza aquí, significa que las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen menos del 1%, con mayor preferencia menos del 0,5%, y aún con mayor preferencia contienen menos del 0,1% en peso de azúcar, por ejemplo, glucosa o sacarosa, y de etanol, y así, son apropiadas para uso pediátrico.

Los agentes saborizantes normalmente apropiados incluyen aquellos agentes saborizantes aprobados para uso en los agentes farmacéuticos dulces, alimentos, caramelos y bebidas. Estos agentes saborizantes imparten sabor como uva, cereza, cítricos, durazno, frutilla, goma de mascar, menta y muchos otros.

Los solventes aceptables para uso farmacéutico normalmente preferidos incluyen los alcoholes y glicoles, en especial propilenglicol, etanol y glicerina. Las composiciones farmacéuticas líquidas indicadas para uso pediátrico no deben contener en forma sustancial, y en forma preferida, no deben contener, etanol. Se prefiere el uso de una combinación de propilenglicol y glicerina.

Los sistemas buffer normalmente apropiados incluyen aquellos capaces de mantener un pH en el rango de 2,5 a 5,0, con preferencia aproximadamente 2,9 a 4,3, con mayor preferencia 3,3-4,3. Los sistemas buffer preferidos incluyen ácido cítrico/ citrato de sodio; y ácido acético/ acetato de sodio. Se prefiere el uso de citrato de sodio/ ácido cítrico como sistema buffer.

Normalmente, el vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico es agua purificada.

Aunque no se desea poner un límite por medio de cualquier tratamiento, creemos que la combinación única de glicerina, propilenglicol, sorbitol y sistema buffer de citrato de sodio/ ácido cítrico suministra estabilidad química y física para las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención y suministran las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención con protección antimicrobiana efectiva contra la contaminación por microbios durante períodos de por lo menos 4 meses y hasta de 36 meses cuando se las almacena a temperatura ambiente. (Véase la Tabla I). Este resultado particularmente sorprendente e inesperado se logra sin el uso de conservantes estándar como benzoato de sodio.

La presente invención suministra nuevas formulaciones farmacéuticas, que contienen una combinación de un antihistamínico no sedante y un expectorante o contienen una combinación de un antihistamínico no sedante, un expectorante y un descongestionante nasal. Las formulaciones de la invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de condiciones alérgicas e inflamatorias de la piel o los pasajes de las vías aéreas con tos. Las formulaciones son útiles para un amplio rango de edades de los pacientes; Las realizaciones específicas suministradas aquí incluyen una forma de comprimidos para administrar a humanos de 12 años en adelante, y una solución pediátrica para humanos de entre 6-12 años.

Además, la invención suministra métodos para el tratamiento y/o la prevención de condiciones alérgicas e inflamatorias con tos relacionada en humanos que necesitan dicho tratamiento y/o prevención, que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un antihistamínico no sedante en combinación con un expectorante.

La frase "condiciones alérgicas e inflamatorias de la piel o los pasajes de las vías aéreas", según se la utiliza aquí, se refiere a aquellas condiciones alérgicas e inflamatorias y síntomas encontrados en la piel y en los pasajes superior e inferior de las vías aéreas de la nariz a los pulmones. Las condiciones alérgicas e inflamatorias y síntomas de la piel y en los pasajes superior e inferior de las vías aéreas incluyen la rinitis alérgica estacional y perenne, la rinitis alérgica asociada con tos; la rinitis no alérgica, el asma, incluyendo el asma alérgico y no alérgico, sinusitis, resfriós, condiciones bronco-pulmonares de origen alérgico asociadas con la tos, en las cuales se aumenta la viscosidad y la adherencia de la mucosa, por lo que se obstruye la permeabilidad de las vías aéreas, bronquitis aguda, crónica, espasmódica y asmática, asma bronquial, bronquiectasia, sinusitis, otitis media; neumonía; bronconeumonía; atelectasia por obstrucción de la mucosa, y dermatitis, en especial dermatitis alérgica y atópica, y urticaria y dermatografismo sintomático, como también retinopatía, y enfermedades de las venas pequeñas, asociadas con la diabetes mellitus.

El término "un humano de 6-12 años", según se lo utiliza aquí, se refiere a un sujeto pediátrico hombre o mujer de 6 años de edad a 12 años de edad. El término "un humano de 12 años en adelante", según se lo utiliza aquí, se refiere a un sujeto pediátrico hombre o mujer de más de 12 años o menos de 18 años y adultos de 18 años en adelante.

Aunque las realizaciones preferidas de la presente invención comprenden el tratamiento con loratadina y Ambroxol (Véase los Ejemplos 1 y 2), se pueden

49

aplicar de igual modo otros antihistamínicos y expectorantes en las composiciones y los métodos que se describen aquí. A continuación se encuentran listas no inclusivas de antihistamínicos representativos y expectorantes que pueden utilizarse en la presente invención.

I. Antihistamínicos

La loratadina es un antihistamínico no sedante cuyo nombre técnico es 11-(4-piperidiliden)-5H-benzo-[5,6]-ciclohepta-[1,2-b]-piridina. El compuesto se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4.282.233. La loratadina es una potente droga antihistamínica y tricíclica con actividad antagonística selectiva de los receptores periféricos H₁. La cantidad de loratadina que puede emplearse en una forma unitaria (es decir, única) de aplicación de la dosis de las composiciones de la invención pueden variar de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 15,0 mg, también de 2,5 mg a aproximadamente 10,0 mg, con preferencia de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 10,0 mg.

La desloratadina es un antagonista de histamina no sedante de acción prolongada con potente actividad antagonística selectiva del receptor H₁ periférico. Luego de la administración oral, la loratadina se metaboliza de un modo rápido en descarboetoxiloratadina o desloratadina, un metabolito farmacológicamente activo. Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.659.716, 5.595.997 y 4.804.666 describen métodos para realizar desloratadina, composiciones farmacéuticas que la contienen y métodos para su uso en el tratamiento de diferentes estados de la enfermedad en mamíferos. La cantidad de desloratadina que puede emplearse en una forma unitaria (es decir, única) de aplicación de la dosis de las presentes composiciones puede variar de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 7,5 mg, y también de aproximadamente 1,25 mg a aproximadamente 5,0 mg, con preferencia de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5,0 mg.

La descarboetoxiloratadina (DCL) es una antihistamina no sedante, cuyo nombre técnico es 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6-ciclohepta[1,2]piidina. Este compuesto se describe en Quercia, y sus colaboradores., Hosp. Formul., 28: 137-53 (1993), en la Patente de los Estados Unidos No. 4.659.716 y en la WO 96/20708. La DCL es un antagonista de la proteína receptora de la histamina H-1. Los receptores de H-1 son aquellos que median la respuesta antagonizada por las antihistaminas convencionales. Los receptores H-1 se encuentran presentes, por ejemplo, en el íleo, la piel, y el músculo liso bronquial del hombre y otros mamíferos. La cantidad de DCL que puede emplearse en una forma unitaria (es decir, única) de aplicación de la dosis de las presentes composiciones puede variar de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 20 mg, también de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, con preferencia, aproximadamente 5 mg o 7,5 mg.

La fexofenadina (MDL 16,455A) es una antihistamina no sedante, cuyo nombre técnico es ácido 4-[1-hidroxi-4-(4-hidroxi-difenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α,α -dimetil-bencenacético. Con preferencia, la sal aceptable para uso farmacéutico es el clorhidrato, también conocido como clorhidrato de fexofenadina. La cantidad de fexofenadina que puede emplearse en una forma unitaria de aplicación de la dosis de la presente invención puede variar de aproximadamente 40 a aproximadamente 200 mg, también de aproximadamente 60 a aproximadamente 180 miligramos, también aproximadamente 120 miligramos.

II. Expectorantes

Ambroxol es un metabolito de bromhexina, identificado en forma química como clorhidrato de trans-4(2-amino-3,5-dibromobencil, amina)ciclohexano, que se ha utilizado ampliamente durante más de dos décadas como agente expectorante o factor surfactante estimulante pulmonar. El compuesto se

describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3.536.712. La cantidad de ambroxol que puede emplearse en una forma unitaria de aplicación de la dosis puede variar de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 60,0 mg, con preferencia, aproximadamente 60,0 mg.

La guaiafenesina es un expectorante, cuyo nombre técnico es 3-(2-metoxifenoxi)-1,2-propandiol. El compuesto se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4.390.732. La cantidad de guaiafenesina que puede emplearse en una forma unitaria de aplicación de la dosis puede variar de aproximadamente 300,0 a aproximadamente 1.200,0 mg, con preferencia aproximadamente 1.200,0 mg.

El hidrato de terpina es un expectorante cuyo nombre técnico es 4-hidroxi- α,α , 4-trimetilciclohexano-metanol. La cantidad de hidrato de terpina que puede emplearse en una forma unitaria de aplicación de la dosis puede variar de aproximadamente 85,0 a aproximadamente 680,0 miligramos.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos que se describen en esta invención, los diluyentes inertes, aceptables para uso farmacéutico, los excipientes y vehículos pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen los polvos, los comprimidos, los gránulos dispersables, las cápsulas (ya sea de relleno sólido, de relleno semisólido, o de relleno líquido), los sachets y los supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden comprenderse de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos apropiados son conocidos en el arte, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, o lactosa. Los comprimidos, polvos, sachets y cápsulas pueden utilizarse como formas comerciales de aplicación de la dosis apropiadas para administración oral. Algunos ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico y los métodos de fabricación para las diferentes composiciones

pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va. edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania. Más aún, cuando se desea, o se necesita, se pueden incorporar en la mezcla, además, aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes apropiados. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, propilenglicol y ceras. Entre los lubricantes que pueden mencionarse para utilizar en estas formas de dosificación se encuentran los estearatos metálicos, talco, polvo de almidón, ácido esteárico, diferentes grados de polietilenglicol, y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares. Los agentes edulcorantes y saborizantes y los conservantes también pueden incluirse cuando sea apropiado.

En forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación prolongada para suministrar la tasa de liberación controlada de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos. Las formas de dosificación apropiadas para liberación prolongada incluyen los comprimidos en capas que contienen capas de diferentes tasas de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse las soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o el agregado de edulcorantes y suavizantes para las soluciones orales, las suspensiones y las emulsiones. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden encontrarse en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que deben convertirse, apenas antes de su uso, en preparaciones de forma líquida ya sea para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito que son convencionales en el arte para este fin.

Con preferencia, el compuesto se administra en forma oral.

Con preferencia, la composición farmacéutica es una forma unitaria de aplicación de la dosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias con un tamaño apropiado que contienen las cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, con preferencia de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, con mayor preferencia de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg y con mayor preferencia de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg de acuerdo con la aplicación en particular.

La dosis real empleada puede variarse dependiendo de los requerimientos del paciente y la severidad de la condición que se trata. La determinación del

régimen de dosis apropiado para una situación en particular se encuentra dentro de la experiencia en el arte. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención se regulará de acuerdo con el criterio del médico que atienda al paciente tras considerar factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente, como también la severidad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosis diaria recomendada para administración oral puede variar de aproximadamente 5,0 a 10,0 mg/día de loratadina y 30 a 60,0 mg/día de ambroxol, en dos a cuatro dosis divididas.

Forma de aplicación de la dosis - antihistamina no sedante y expectorante formulados en un sistema de liberación, es decir, comprimido, cápsula, gel oral, polvo para constitución o suspensión en asociación con ingredientes inactivos.

Cápsula - se refiere a un contenedor o recinto especial hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para sostener o contener composiciones que comprenden antihistamina no sedante y un expectorante. Las cápsulas duras se realizan normalmente con mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso de resistencia de gel elevada. La cápsula en sí misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes de opacidad, plastificadores y conservantes.

Comprimido - se refiere a una forma sólida, comprimida o moldeada, de aplicación de la dosis que contiene los ingredientes activos con diluyentes apropiados. El comprimido puede prepararse por compresión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

Geles orales - se refiere a una antihistamina no sedante y un expectorante dispersos o solubilizados en una matriz semisólida hidrofílica.

Polvos para constitución - se refiere a mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes apropiados que pueden suspenderse en agua o jugos.

Diluyente - se refiere a sustancias que usualmente conforman la porción principal de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes apropiados incluyen azúcares como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y la papa; y las celulosas como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, con mayor preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, aún con mayor preferencia de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.

Desintegradores - se refiere a materiales agregados a la composición para ayudar a romper (desintegrar) y liberar los medicamentos. Los desintegradores apropiados incluyen los almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" como almidón de carboximetilo sódico; gomas naturales y sintéticas como frijol de acacia, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de la celulosa, como metilcelulosa, y carboximetilcelulosa sódica; las celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrelazadas como croscarmelosa de sodio; los alginatos como ácido algínico y alginato de sodio; las arcillas, como las bentonitas; y mezclas efervescentes, como povidonas entrelazadas. La cantidad de desintegrador en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, con mayor preferencia de aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso.

Aglutinantes - se refiere a sustancias que aglutinan o "pegan" los polvos y los convierten en cohesivos por medio de la formación de gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva

ya disponible en el diluyente o el agente volumétrico. Los aglutinantes apropiados incluyen los azúcares como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas naturales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas como el ácido algínico, alginato de sodio y amonio alginato de calcio; materiales celulósicos como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, aún con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia agregada en la forma de dosificación para permitir que el comprimido, los gránulos, etc. luego de haber sido comprimidos, se liberen del molde o troquel por fricción o desgaste reducido. Los lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión elevado; y lubricantes solubles en agua, como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-leucina. Los lubricantes se agregan, en general, en el último paso antes de la compresión, ya que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa del comprimido. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%, con mayor preferencia de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso.

Deslizantes - materiales que evitan la formación de torta y mejoran las características de flujo de las granulaciones, de modo que el flujo sea suave y uniforme. Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de sílica y talco. La

cantidad de deslizante en la composición puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.

Agentes colorantes - excipientes que suministran coloración a la composición o la forma de dosificación. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de grado alimenticio o colorantes de grado alimenticio adsorbidos en un adsorbente apropiado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

Biodisponibilidad - se refiere a la tasa y la extensión a la cual la droga ingrediente activo o el grupo funcional terapéutico se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada si se compara con un estándar o control.

Los métodos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Dichos métodos incluyen métodos en seco, como la compresión directa y la compresión de la granulación producida por compactación, o los métodos en húmedo, u otros procedimientos especiales.

El amplio alcance de esta invención se comprende mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que no intentan limitar la invención a realizaciones específicas.

La presente invención se describe en forma adicional por medio de los siguientes ejemplos que no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención tal como la definen las reivindicaciones que la acompañan.

EJEMPLO 1

Se formuló una solución que contiene los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>	<u>gk1.000L</u>
--------------------	--------------	-----------------

58 

Loratadina	0,50	500
Sulfato de pseudoefedrina	6,00	6.000
Glicerina	200,00	200.000
Propilenglicol	350,00	350.000
Solución de sorbitol al 70%	225,00	225.000
Sacarina de sodio	0,40	400
Sabor a durazno No. 609	2,50	2.500
Ácido cítrico, anhidro	0,64	640
Citrato de sodio	0,02	20
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml	1.000L

Se prepara un lote de 1.000 L de la solución del Ejemplo 1 con el uso del siguiente procedimiento:

1. En un tanque para formar compuestos de acero inoxidable, del tamaño adecuado, equipado con un agitador de acero inoxidable, se carga el Polietilenglicol, se agita lentamente y se calienta hasta los 40°C ± 5°C.
2. Se carga la Loratadina al Propilenglicol calentado en el paso 1. Se continúa la agitación hasta que esté totalmente disuelto.
3. Se mantiene el mezclado y se cargó la glicerina USP y la solución de sorbitol al lote del paso 2. Se continuó mezclando hasta que el lote quedó homogéneo.
4. En un recipiente de acero inoxidable de tamaño adecuado, equipado con un agitador de acero inoxidable, se cargan 40 litros de agua purificada y se inició la agitación. Se cargan los siguientes ingredientes al agua purificada: sacarina de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, y sulfato de pseudoefedrina, asegurándose de que cada ingrediente quedó disuelto antes de iniciar la adición del siguiente.

5. Se añade la solución activa del paso 4 al lote obtenido en el paso 3; usando agua purificada para enjuagar varias veces el recipiente de la solución activa (2 a 3 litros, tres veces), y añadiendo dos enjuagues al lote. Se mezcla hasta que el lote quedó homogéneo.
6. Se mantiene la agitación y se cargó un sabor durazno al lote obtenido en el paso 5, mezclándose hasta que quedó homogéneo.
7. Se verifica el pH y se ajustó hasta un valor de $3,5 \pm 0,1$ usando ácido cítrico como solución al 10% en agua purificada.
9. Se filtra el lote a través de un filtro prensa Ertel (o su equivalente) equipado con un filtro adecuado libre de asbesto, haciendo circular el lote de vuelta en el depósito hasta que el producto filtrado saliente era claro y brillante. Se filtra entonces el lote en un depósito contenedor adecuado de acero inoxidable.
10. Se llena en contenedores aprobados.

Los contenedores típicamente adecuados para las composiciones líquidas de la presente invención incluyen recipientes de vidrio ámbar tipo III y un recipiente de polietileno de alta densidad ("HDPE"). Se almacena en condiciones de entre 2° y 30°C.

EJEMPLO 2

Se usa el procedimiento del Ejemplo 1 para preparar la siguiente solución.

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadina	1,00
Sulfato de pseudoefedrina	6,00
Glicerina	200,00
Propilenglicol	350,00
Solución de sorbitol al 70%	225,00
Sacarina de sodio	0,40

Sabor a durazno No. 609	2,50
Ácido cítrico, anhidro	0,64
Citrato de sodio	0,02
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml

La formulación de la solución también puede almacenarse en una botella de vidrio ámbar tipo III de 30 mL con tapas gotero. También es posible el uso de botellas opacas blancas de HPDE de 30 mL. La formulación de la solución del Ejemplo 1 se almacenó en botellas de vidrio ámbar tipo III de 30 mL con tapa plana con un vinilo en el revestimiento de la tapa a temperatura ambiente, 35° y 45°C. Se removieron las muestras y se sometieron a prueba para evaluar la degradación por HPLC, con el uso de los estándares de loratadina y pseudoefedrina. También se realizaron las pruebas de pH, color Alfa y APE. Los resultados se resumen en la Tabla I. Se esperaron resultados similares para la formulación de la solución del Ejemplo 2.

Se indica que las formulaciones de la solución de los Ejemplos 1 y 2 son útiles para el tratamiento de pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad para el alivio de síntomas asociados con rinitis alérgica y el resfrío común, incluyendo la congestión nasal, estornudos, rinorrea, prurito y lagrimeo. Además, las formulaciones de la solución de la presente invención son útiles cuando se desean ambas, las propiedades de antihistamina de loratadina y las propiedades descongestionantes del sulfato de pseudoefedrina en cualquier paciente, incluyendo los pacientes pediátricos de 2-8 años de edad en adelante. Entonces, las composiciones farmacéuticas líquidas, estables de la presente invención son útiles para el alivio de los síntomas asociados con la congestión del pasaje superior de las vías aéreas asociados con trastornos como la rinitis alérgica estacional y perenne y para el alivio de los síntomas asociados con las

61 68

infecciones respiratorias superiores como el resfrío común, que incluye congestión nasal. El médico a cargo determinará la dosis precisa y el régimen de aplicación de la dosis de acuerdo con la edad y la condición médica del paciente, como también la severidad de los síntomas asociados con la congestión del pasaje superior de las vías aéreas y la severidad de los síntomas asociados con infecciones respiratorias superiores, como el resfrío común, que incluye congestión nasal.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención que contienen 0,50 mg/ml de loratadina y 6,0 mg/ml de sulfato de pseudoefedrina pueden administrarse a un paciente pediátrico humano de 2 a 8 años de edad de acuerdo con el siguiente régimen:

Rango de edad (años)	Peso Corporal (Kg)	Volumen (ml) de composición líquida cada 12 horas
2 a 5	12,5 a 18,5	2,5
6 a 8	>18,5 a <30	5,0

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención que contienen 1,00 mg/ml de loratadina y 6,0 mg/ml de sulfato de pseudoefedrina pueden administrarse a un paciente pediátrico humano de 2 a 8 años de edad de acuerdo con el siguiente régimen:

Rango de edad (años)	Peso Corporal (Kg)	Volumen (ml) de composición líquida cada 12 horas
2	12,5	2
3	14,5	2,5
4	16,5	3,0
5	18,5	3,5
6	20,5	4,0
7	23,6	4,5

8	26-<30	5,0
---	--------	-----

EJEMPLOS 3A-D

Composiciones Farmacéuticas Nuevas

La presente invención suministra una nueva combinación de un antihistamínico no sedante de liberación lenta como loratadina, y un expectorante y un agente mucolítico como ambroxol, en una nueva preparación farmacéutica. La combinación se indica principalmente en el tratamiento de aquellos pacientes que presentan condiciones bronco-pulmonares de origen alérgico asociadas con la tos, en las cuales la viscosidad y la adherencia mucosa están incrementadas, obstruyendo la permeabilidad de las vías aéreas. Las indicaciones principales incluyen, aunque no se limitan a estas, rinitis alérgica, asociada con tos; bronquitis aguda, crónica, espasmódica y asmática; asma bronquial; bronquiectasia; sinusitis; otitis media; neūmonía; bronconeumonía; atelectasia por obstrucción mucosa; trequeotomía como agente pre y post profiláctico.

EJEMPLO 3A

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	5,00	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	30,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	60,00	Activo	
Lactosa anhidra	84,75	Relleno	±20
Almidón de maíz	12,00	Desintegrante	±20
Celulosa microcristalina	16,75	Desintegrante	±10
Dióxido de silicona coloidal	0,75	Deslizante	±10
Estearato de magnesio	0,75	Lubricante	±10
Peso del comprimido	210,00 mg		
Procedimiento de Fabricación:			

1. Se carga en un mezclador de dos cuerpos inoxidable de tamaño adecuado la Loratadina Micronizada, el dióxido de silicona coloidal y aproximadamente la mitad de la cantidad de la lactosa anhidra. Se mezcla durante 10 minutos.
2. Se descargan los contenidos del mezclador obtenidos en el paso 1 y se pasa la mezcla a través de un tamiz mecánico u Oscilador equipado con una malla 40 y se devuelve la muestra al mezclador de dos cuerpos.
3. Se pasa la cantidad restante de Lactosa anhidra a través del mismo tamiz mecánico u oscilador del paso 2 y se devuelve la mezcla al mezclador del paso 2.
4. Se carga en el mezclador del paso 2 el clorhidrato de ambroxol, el sulfato de pseudoefedrina, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina. Se mezcla durante 20 minutos.
5. Se carga en el mezclador del paso 2, el estearato de magnesio. Se mezcla durante 3 minutos.
6. Se descargan los contenidos del mezclador del paso 5, en recipientes apropiados para almacenamiento, recubiertos con bolsas de polietileno; se atan las bolsas en forma separada, y se registra el peso.
7. Con el uso de una prensa apropiada para comprimidos, se comprime la mezcla del paso 6 y se obtienen comprimidos.

EJEMPLO 3B

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	1,00	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	6,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	12,00	Activo	
Ácido cítrico	0,40	Buffer	±10
Glicerina	150,00	Solvente	±20
Propilenglicol	200,00	Solvente	±20

64 ~~77~~

Sacarina de sodio	0,40	Edulcorante	±10
Solución de sorbitol al 70%	450,00	Solvente	±20
Sabor	2,50	Sabor	±10
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>	Solvente	±20
Para hacer	1,00	ml	

1. Sabor a Durazno No. 609.

Procedimiento de fabricación:

1. En un tanque para formar compuestos de acero inoxidable, de tamaño adecuado, se carga el polietilenglicol; se agrega y se disuelve lo siguiente: sacarina de sodio, loratadina micronizada. Se debe estar seguro de que cada ingrediente esté disuelto antes de agregar el siguiente.
2. En un tanque de formación de compuestos de acero inoxidable, provisto de camisa, de un tamaño adecuado, equipado con un agitador de acero inoxidable, se carga una porción del Agua Purificada y se calienta hasta 60°C-65°C.
3. Con agitación continua, se agrega y se disuelve el Ácido cítrico. Se mezcla minuciosamente hasta obtener una solución clara. Se carga la solución en el lote y se mezcla hasta que esté homogénea. Se enjuaga el tanque con dos porciones de agua purificada.
4. Se enfría el lote y se mantiene la temperatura a 40°C-45°C.
5. Con agitación continua, se agrega y se disuelve el Clorhidrato de Ambroxol, el sulfato de Pseudoefedrina. Se mezcla minuciosamente hasta obtener una solución clara.
6. Se carga la Glicerina al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo.
7. Se carga la Solución de Sorbitol al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo. Se enfría el lote hasta la temperatura ambiente (20°C-25°C).
8. Se carga el sabor artificial al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo.

- 9. Se controla y ajusta el pH hasta $2,9 \pm 0,2$ si es necesario con Solución de Ácido Cítrico al 1% o Solución de Hidróxido de Sodio 0,1N.
- 10. Se lleva el lote a volumen con Agua Purificada y se mezcla hasta que esté homogéneo.
- 11. Se filtra el lote a través de un filtro prensa Ertel (o su equivalente) equipado con un filtro adecuado libre de asbesto, haciendo circular el lote de vuelta en el depósito hasta que el producto filtrado saliente era claro y brillante. Se filtra entonces el lote en un depósito contenedor adecuado de acero inoxidable.

EJEMPLO 3C

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u> (mg/comprimido)	Fundamento	% Variación
Loratadina	3,33	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	30,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	60,00	Activo	
Lactosa anhidra	76,42	Relleno	±20
Almidón de maíz	12,00	Desintegrante	±20
Celulosa microcristalina	16,75	Desintegrante	±10
Dióxido de silicona coloidal	0,75	Deslizante	±10
Estearato de magnesio	<u>0,75</u>	Lubricante	±10
Peso del comprimido	200,00 mg		

- 1. Se carga en un mezclador de dos cuerpos inoxidable de tamaño adecuado la Loratadina Micronizada, el dióxido de silicona coloidal y aproximadamente la mitad de la cantidad de la lactosa anhidra. Se mezcla durante 10 minutos.
- 2. Se descargan los contenidos del mezclador obtenidos en el paso 1 y se pasa la mezcla a través de un tamiz mecánico u Oscilador equipado con una malla 40 y se devuelve la muestra al mezclador de dos cuerpos.

3. Se pasa la cantidad restante de Lactosa anhidra a través del mismo tamiz mecánico u oscilador del paso 2 y se devuelve la mezcla al mezclador del paso 2.
4. Se carga en el mezclador del paso 2 el clorhidrato de ambroxol, el sulfato de pseudoefedrina, el almidón de maíz, la celulosa microcristalina. Se mezcla durante 20 minutos.
5. Se carga en el mezclador del paso 2, el estearato de magnesio. Se mezcla durante 3 minutos.
6. Se descargan los contenidos del mezclador del paso 5, en recipientes apropiados para almacenamiento, recubiertos con bolsas de polietileno; se atan las bolsas en forma separada, y se registra el peso.
7. Con el uso de una prensa apropiada para comprimidos, se comprime la mezcla del paso 6 y se obtienen comprimidos.

EJEMPLO 3D

<u>Nombre de los Ingredientes</u>	<u>Concentración</u>	Fundamento	% Variación
	(mg/comprimido)		
Loratadina	0,66	Activo	
Clorhidrato de ambroxol	6,00	Activo	
Sulfato de pseudoefedrina	8,00	Activo	
Ácido cítrico	0,40	Buffer	±10
Glicerina	150,00	Solvente	±20
Propilenglicol	200,00	Solvente	±20
Sacarina de sodio	0,40	Edulcorante	±10
Solución de sorbitol al 70%	448,00	Solvente	±20
Sabor	2,50	Sabor	±10
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>	Solvente	±20
Para hacer	1,00 ml		
1. Sabor a Durazno No. 609.			

Procedimiento de fabricación:

1. En un tanque para formar compuestos de acero inoxidable, de tamaño adecuado, se carga el polietilenglicol; se agrega y se disuelve lo siguiente: sacarina de sodio, loratadina micronizada. Se debe estar seguro de que cada ingrediente esté disuelto antes de agregar el siguiente.
2. En un tanque de formación de compuestos de acero inoxidable, provisto de camisa, de un tamaño adecuado, equipado con un agitador de acero inoxidable, se carga una porción del Agua Purificada y se calienta hasta 60°C-65°C.
5. Con agitación continua, se agrega y se disuelve el Clorhidrato de Ambroxol, el sulfato de Pseudoefedrina. Se mezcla minuciosamente hasta obtener una solución clara.
6. Se carga la Glicerina al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo.
7. Se carga la Solución de Sorbitol al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo. Se enfría el lote hasta la temperatura ambiente (20°C-25°C).
8. Se carga el sabor artificial al lote y se mezcla hasta que esté homogéneo.
9. Se controla y ajusta el pH hasta $2,9 \pm 0,2$ si es necesario con Solución de Ácido Cítrico al 1% o Solución de Hidróxido de Sodio 0,1N.
10. Se lleva el lote a volumen con Agua Purificada y se mezcla hasta que esté homogéneo.
11. Se filtra el lote a través de un filtro prensa Ertel (o su equivalente) equipado con un filtro adecuado libre de asbesto, haciendo circular el lote de vuelta en el depósito hasta que el producto filtrado saliente era claro y brillante. Se filtra entonces el lote en un depósito contenedor adecuado de acero inoxidable.

Dosis y Administración

Para los Comprimidos de los Ejemplos 3A y 3C, los adultos y los niños de 12 años en adelante pueden tomar dos comprimidos por día de los preparados de

acuerdo con el Ejemplo 3A y tres comprimidos por día de los preparados de acuerdo con el Ejemplo 3C.

Las soluciones de los Ejemplos 3B y 3D pueden administrarse de la siguiente manera:

(1) Los adultos y niños de 12 años en adelante pueden tomar 5 ml (1 cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3B dos veces por día (BID) o 5 ml (1 cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3D tres veces por día (TID);

(2) Los niños de 6 años a menos de 12 años pueden tomar 2,5 ml (1/4 de cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3B dos veces por día o 2,5 ml (1/4 de cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3D tres veces por día; y

(3) Los niños de 2 años a menos de 6 años pueden tomar 1,25 ml (1/2 cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3B dos veces por día o 1,25 ml (1/2 cucharita de té) de la solución del Ejemplo 3D tres veces por día.

Por supuesto, el médico a cargo puede ajustar la dosis y la frecuencia de administración precisas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención de acuerdo con la edad del paciente, el peso, la severidad de la enfermedad y otros problemas de salud.

Estudios Clínicos

La seguridad y la eficacia de cada componente por separado de la combinación de loratadina/ ambroxol, y la combinación de loratadina/ ambroxol/ pseudoefedrina están bien establecidas. Los estudios de toxicidad aguda realizados con los componentes loratadina (en programas extensivos clínicos y preclínicos), pseudoefedrina y ambroxol han confirmado el bajo potencial de toxicidad sistémica, lo que se esperaba para estas combinaciones.

Aquellas personas con experiencia en el arte pueden realizar otras modificaciones en las formulaciones de la presente invención. Las drogas adicionales típicas apropiadas incluyen analgésicos como la aspirina, el

acetaminofeno, el ibuprofeno, el naproxeno o el cetoprofeno para el alivio del dolor y, excepto en el caso del acetaminofeno, el alivio de la inflamación. Los antitusivos, como la codeína, la hidrocodona o el dextrometorfano, para el alivio de la tos, y los expectorantes como la guaifenesina, para aumentar la productividad de la tos, también pueden incluirse en las formulaciones de jarabe para formar productos combinados. Cualquiera de estas drogas adicionales, incluyendo sus sales, y otras drogas de las mismas clases terapéuticas pueden agregarse a las formulaciones de la solución sin alejarse del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y, en forma opcional, una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y, por lo menos, un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
2. Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y, por lo menos, un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
3. Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y, por lo menos, un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en la cual el descongestionante nasal es pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 3 en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación líquida y contiene por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 3 en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación sólida.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 ó 5 que contiene una cantidad efectiva como antimicrobiano de un edulcorante, propilenglicol y glicerina.
8. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, que contiene aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,7 mg/ml de loratadina.
9. Una composición farmacéutica líquida, estable a la contaminación por microbios que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o fenilpropanolamina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, y una combinación de (1) un edulcorante, (2) por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico, y (3) una cantidad de sistema buffer para mantener el pH suficiente en el rango de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0.
10. Una composición farmacéutica líquida, estable a la contaminación por microbios que comprende una cantidad efectiva de pseudoefedrina o fenilpropanolamina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, y una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico, y, por lo menos, un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación líquida y contiene una combinación de (1) un edulcorante, (2) por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico, y (3) una cantidad de sistema buffer para mantener el pH suficiente en el rango de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación sólida.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 ó 10 en la cual el edulcorante es una combinación de sacarido de sodio y sorbitol.
14. Una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadina	0,50
Sulfato de pseudoefedrina	6,00
Glicerina	200,00
Propilenglicol	350,00
Solución de sorbitol al 70%	225,00
Sacarina de sodio	0,40
Sabor a durazno No. 609	2,50
Ácido cítrico, anhidro	0,64
Citrato de sodio	0,02
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml

15. Una composición farmacéutica líquida, estable, que comprende:

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>
Loratadina	1,00
Sulfato de pseudoefedrina	6,00
Glicerina	200,00
Propilenglicol	350,00
Solución de sorbitol al 70%	225,00
Sacarina de sodio	0,40
Sabor a durazno No. 609	2,50
Ácido cítrico, anhidro	0,64
Citrato de sodio	0,02
Agua purificada	<u>q.s.p.</u>
para realizar	1,00 ml

16. La composición farmacéutica líquida de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden que sea estable a la contaminación por microbios durante

períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

17. La composición farmacéutica líquida de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden que sea estable a la degradación química y física de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

18. La composición farmacéutica líquida de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden que sea estable a la contaminación por microbios y a la degradación química y física de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

19. La composición farmacéutica líquida de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden que sustancialmente no contenga azúcar como glucosa o sacarosa y etanol y sea apropiada para uso pediátrico.

20. EL uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de síntomas asociados con las reacciones alérgicas que comprende una cantidad efectiva de una antihistamina no sedante en combinación con una cantidad efectiva de un descongestionante nasal.

21. EL uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de síntomas asociados con la rinitis alérgica y el resfrío común que comprende una cantidad efectiva de una antihistamina no sedante en combinación con una cantidad efectiva de un descongestionante nasal.

22. EL uso de loratadina y un descongestionante nasal para la preparación de una composición farmacéutica líquida para el tratamiento de síntomas asociados con la rinitis alérgica y el resfrío común, que incluye congestión nasal, estornudo,

rinorrea, prurito, y lagrimeo, que comprende una cantidad efectiva de una antihistamina no sedante en combinación con una cantidad efectiva de un descongestionante nasal.

23. El uso de una antihistamina no sedante en combinación con un expectorante y un descongestionante nasal para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones respiratorias alérgicas e inflamatorias con tos, congestión nasal y la presencia de mucosidad en el tracto respiratorio que comprende una cantidad efectiva de una antihistamina no sedante en combinación con una cantidad efectiva de un expectorante, y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal.

24. El uso de la reivindicación 20-24 en el cual el descongestionante es pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico.

25. El uso de la reivindicación 20-24 en el cual la composición farmacéutica líquida es estable a la contaminación por microbios durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

26. El uso de la reivindicación 20-24 en el cual la composición farmacéutica líquida es estable a la degradación química y física de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

18. El uso de la reivindicación 20-24 en el cual la composición farmacéutica líquida es estable a la contaminación por microbios y a la degradación química y física de los ingredientes activos durante períodos de, por lo menos, 4 meses, con preferencia hasta 36 meses de almacenamiento a temperatura ambiente.

RESUMEN

Se describen composiciones farmacéuticas estables que contienen antihistaminas no sedantes y un descongestionante nasal como sulfato de pseudoefedrina y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico, y composiciones farmacéuticas estables que contienen antihistaminas no sedantes como loratadina, descongestionantes nasales como pseudoefedrina, y un expectorante como abroxol y, por lo menos, un vehículo aceptable para uso farmacéutico, que sean estables a la degradación física y química y a la contaminación por microbios.

Related Cases:		Docket Nbr	City	C	R	F	#	Remarks					
		DIS3501											
Individual Country Filings:													
Case #	Country	Case Type	Rein Type	Filing Type	Conv	Status	SubStat & Date	Atty / P-A	Application # & Date	Patent # & Date	Expires / Next Tax	Publication # & Date	Divn / Owner
PD01173 MX	MEX				F	F		TDH MLC	PA/a/2000/005129 24-May-2000				SI NG
PD01173K MY	MAYS				C	F		TDH MLC	PI20012416 22-May-2001				SI NG
PD01173K PA	PANA				C	F		TDH MLC	PI/PA01/85172 25-May-2001		25-May-2008		SI NG
PD01173K PE	PERU				C	F		TDH MLC	462.2001 22-May-2001		31-May-2004	055-2002 12-Feb-2002	SI NG
PD01173K WI	PCT			P		F		TDH MLC	US01/16570 22-May-2001			WO01/89527 29-Nov-2001	SI NG

End of Family
Cases Reported in Family: 5

*** RESTRICTED *** Property of Schering Plough Corporation

Distribute and disclose only on a need to know basis.

I-Pam™ System

39
84
77

1. The present communication is an Annex to the invitation to pay additional fees (Form PCT/ISA/206). It shows the results of the international search established on the parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:
2. This communication is not the international search report which will be established according to Article 18 and Rule 43.
see 'Invitation to pay additional fees'
3. If the applicant does not pay any additional search fees, the information appearing in this communication will be considered as the result of the international search and will be included as such in the international search report.
4. If the applicant pays additional fees, the international search report will contain both the information appearing in this communication and the results of the international search on other parts of the international application for which such fees will have been paid.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 62516 A (SCHERING CORP) 9 December 1999 (1999-12-09) page 5, line 1-5; claims 3,11-13; example 9	1-5,7,9, 16-19, 24-27
X	WO 95 07103 A (PROCTER & GAMBLE) 16 March 1995 (1995-03-16) page 5, line 10-30; claim 3 page 6, line 16 -page 7, line 25	1,3-6, 16-18, 24-27
X	WO 88 08302 A (SUNSHINE ABRAHAM ;LASKA EUGENE M (US); SIEGEL CAROLE E (US)) 3 November 1988 (1988-11-03) page 17, line 18-23 page 29, line 8-10 page 23	1,3-6,24
X	US 6 051 585 A (WEINSTEIN ALAN M ET AL) 18 April 2000 (2000-04-18) claims 1,2,4; example 1	1,3,4,6
E	WO 01 78782 A (J MED PHARMACEUTICALS INC) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 2,4; example 1	1,3,4,6
-/-		

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

☒ Patent family members are listed in 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 doubt 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

Annex to Form PCT/ISA/206
COMMUNICATION RELATING TO THE RESULTS
OF THE PARTIAL INTERNATIONAL SEARCH

International Application No
PCT/US 01/16570

85
78

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 18470 A (SCHERING CORP) 7 May 1998 (1998-05-07) claims 1 3	1,3-6 8 13 16-19 24-27

Patent Family Annex
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/16570

cf
79

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962516	A	09-12-1999	US 6132758 A AU 4308599 A EP 1082117 A1 JP 2002516860 T NL 1012191 C2 NL 1012191 A1 NO 20006079 A WO 9962516 A1	17-10-2000 20-12-1999 14-03-2001 11-06-2002 04-01-2000 03-12-1999 30-11-2000 09-12-1999
WO 9507103	A	16-03-1995	AU 7604094 A BR 9407414 A CA 2170488 A1 CN 1130354 A EP 0719156 A1 JP 9502201 T WO 9507103 A1	27-03-1995 12-11-1996 16-03-1995 04-09-1996 03-07-1996 04-03-1997 16-03-1995
WO 8808302	A	03-11-1988	US 4783465 A AT 128355 T AU 610178 B2 AU 1687388 A CA 1327315 A1 DE 3854518 D1 DE 3854518 T2 EP 0311677 A1 JP 1503539 T WO 8808302 A1 US 4871733 A ZA 8802884 A	08-11-1988 15-10-1995 16-05-1991 02-12-1988 01-03-1994 02-11-1995 22-02-1996 19-04-1989 30-11-1989 03-11-1988 03-10-1989 27-10-1988
US 6051585	A	18-04-2000	US 2001011102 A1	02-08-2001
WO 0178782	A	25-10-2001	WO 0178782 A1 AU 4248400 A	25-10-2001 30-10-2001
WO 9818470	A	07-05-1998	AU 731756 B2 AU 4995397 A BR 9712705 A CN 1235545 A CZ 9901509 A3 EP 0941091 A1 HU 9904075 A2 JP 2000505104 T NO 992062 A NZ 335078 A PL 333056 A1 SK 54599 A3 TR 9901003 T2 WO 9818470 A1 ZA 9709731 A	05-04-2001 22-05-1998 26-10-1999 17-11-1999 13-10-1999 15-09-1999 28-05-2000 25-04-2000 29-04-1999 27-10-2000 08-11-1999 14-08-2000 21-07-1999 07-05-1998 29-04-1998

87
80

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 02103710 00000000 Folios: 06
Fecha (AÑO): 2002-11-15 12:47:20
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA LA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	ADICADO
PATENTE DE INVENCIÓN	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de los aspectos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable



Fecha

REIVINDICACIONES

- 1 Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y en forma opcional una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico
- 2 Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
- 3 Una composición farmacéutica estable que comprende una cantidad efectiva de loratadina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un descongestionante nasal o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y una cantidad efectiva de un expectorante o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico
- 4 La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden en la cual el descongestionante nasal es pseudoefedrina o una de sus sales aceptables para uso farmacéutico
- 5 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 3 en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación líquida y contiene por lo menos un vehículo líquido aceptable para uso farmacéutico.
- 6 La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 3 en la cual la composición farmacéutica estable es una forma de dosificación sólida.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SHERING CORPORATION

Oficio N° 05761

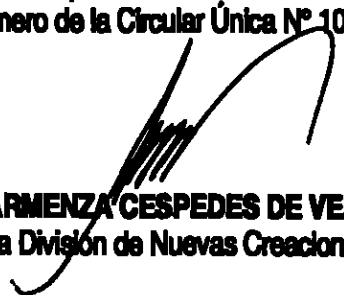
ASUNTO:	Radicación N°	02-103710
	Solicitud internacional	PCT/US01/16570
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

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 traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no es concordante con los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos respectivos.

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.

25 JUL. 2003

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