

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

128
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-035210- -00007-0000

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Fecha: 2008-02-19 16:31:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Referencia : Expediente No. 03.035.210
Asunto : Solicitud de Patente para **FORMULACION DE UNA
SOLUCION DE INHALACION CON UNA SAL DE
TIOTROPIO**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG**
Fecha de Solicitud : 28 de abril de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **13056** notificado por fijación en lista del 12 de octubre de 2007.

2. Mediante mi memorial de fecha 10 de enero de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **13056**.

3. Mediante el Oficio No. **13056** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 CLARIDAD DE LA SOLICITUD, REIVINDICACIONES DE USO Y EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD.

Para subsanar las objeciones que sobre claridad, excepciones de patentabilidad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, presento nuevo pliego

reivindicatorio con 20 reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente. Las modificaciones al capítulo reivindicatorio fueron las siguientes:

- El ácido, el conservante, los coadyuvantes, antioxidantes y aditivos han sido especificados de acuerdo con la descripción a ácido clorhídrico o ácido cítrico, cloruro de benzalconio, un antioxidante seleccionado de entre ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E o un tocoferol como coadyuvante, respectivamente.
- La expresión "hasta menos de" ha sido eliminada de la antigua reivindicación 9 (nueva reivindicación 6).
- La reivindicación 6 y 29 han sido eliminadas de este pliego reivindicatorio.
- Con respecto a las antiguas reivindicaciones 11, 16 (nuevas reivindicaciones 8 y 13), respetuosamente ponemos de presente que las mismas caracterizan las preparaciones farmacéuticas por sus características técnicas esenciales necesarias para reproducir la invención.

A este respecto, es importante mencionar que la estabilidad de soluciones que contienen tiotropio depende estrechamente de rangos específicos de pH y que el medio para lograr esta característica fue definitivo en la reivindicación 1.

Por consiguiente, con el fin de dar conocimiento de la mejor forma posible de realizar la invención, la misma, ha sido limitada a un rango de pH con un límite superior de 3.1, toda vez que dicho límite está ligado estrechamente a la estabilidad de las soluciones.

- Las reivindicaciones 33 a 38 que reclamaban métodos para el tratamiento del asma han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio.

- De la misma forma, las reivindicaciones 18 a 27 referentes al uso de la preparación medicamentosa han sido eliminadas de éste pliego reivindicatorio.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad, excepciones de patentabilidad y por incluir reivindicaciones de uso hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un producto en los términos sugeridos por su Despacho y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 14, 20 (d) y 30 de la Decisión 486.

3.2 NIVEL INVENTIVO

A este respecto, es importante poner de presente que el examen de nivel inventivo está dirigido a determinar si la invención reivindicada había sido sugerida o enseñada en el estado del arte, de acuerdo con el conocimiento de un técnico medio en la materia. Para los anteriores efectos, el método problema-solución le indica al Examinador que al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión.

Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el mencionado método problema-solución también señala que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así los documentos relacionados con otro campo técnico o

dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

De acuerdo con lo anterior, procederemos a indicar las razones por las cuales los documentos citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Veamos:

Ese Despacho afirma que el documento **D1** afecta el nivel inventivo de la presente invención pues considera que el problema técnico objetivo de la invención no puede definirse y las propiedades y procedimientos reivindicados se consideran tan solo una alternativa **sin algún efecto que lo haga superior a la materia previamente conocida.**

A este respecto, el Manual Andino de Patentes¹ en la sección 10.8. referente al nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, establece que en el área de la Química un compuesto o una composición química (preparación farmacéutica) tienen nivel inventivo si se cumple **alguno** de los dos requisitos siguientes :

- "- el compuesto tenga una estructura inesperada (caso poco frecuente); **o**
- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso mas frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, **o bien ser igual pero con una mejora en los resultados)**" (Negrita fuera del texto).

Por lo tanto, con el fin de demostrar el nivel inventivo del cual goza la presente solicitud, se realizaron pruebas de estabilidad que demostraran el efecto superior de las composiciones reivindicadas con respecto a las anterioridades citadas en el estado del

¹ Manual Andino de Patentes. Pág.82.

arte. En este sentido, las pruebas mostraron que la estabilidad de soluciones que contienen tiotropio depende estrechamente de rangos específicos de pH.

Así, se ajustaron formulaciones acuosas que contenían 0.099% de tiotropio, 10mg/100ml de adetato de sodio y 10mg/100ml de cloruro de benzalconio con HCl para obtener valores de 3.0, 3.2, 3.3 y 3.4 de pH, respectivamente. Se almacenaron las cuatro composiciones farmacéuticas a 30°C/70%h.r. Se midió la descomposición del tiotropio determinando el contenido del producto de descomposición ácido ditienilglicólico (ácido DTG).

Los resultados de las cuatro distintas formulaciones se resumen en el Grafica 1 (ver Anexo 5.2.). Sorprendentemente se ha encontrado que la estabilidad del bromuro de tiotropio depende estrechamente de que el rango de pH esté entre 3.0 a 3.4. Mientras que las soluciones de tiotropio con un pH de 3.0 son relativamente estables, al tener un pH de 3.2 presentan una degradación más rápida, resultado así en una cantidad mayor de ácido DTG.

La estrecha dependencia de la estabilidad de las formulaciones de tiotropio con el pH está resumida en la figura adjunta que muestra la cantidad de ácido DTG que se determinó después de distintos periodos de tiempo. Esta estrecha dependencia en la estabilidad de soluciones acuosas que contienen bromuro de tiotropio con el pH no es ni ensañado ni deducible a partir de las anterioridades en el estado de la técnica, D1.

Por consiguiente, toda vez que (i) la presente invención ha sido limitada a rangos de pH con un límite superior de 3.1; (ii) que no existe sugerencia en D1 con respecto a tal materia; y (iii) que dicho límite es decisivo en cuanto a una mayor estabilidad se refiere; se puede concluir, que D1 no anticipa la materia de la presente invención y por lo tanto no afecta el nivel inventivo de la misma.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. **Anexos:**

- 5.1 Nuevo pliego reivindicatorio con 20 reivindicaciones;
- 5.2 **Grafica 1.** *Descomposición del bromuro de triotropio a distintos valores de pH;*
- 5.3 Formulario para modificaciones;
- 5.4 Recibo por valor de \$103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente;

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-002-3
NNJ\NNJ\ID-119432\WPC13736
No. M-2008-119432\NNJ



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 03.035,210	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 20 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.</u>	
6	Comprobante de pago No. 08-11,227 Fecha: 11 de febrero de 2008	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

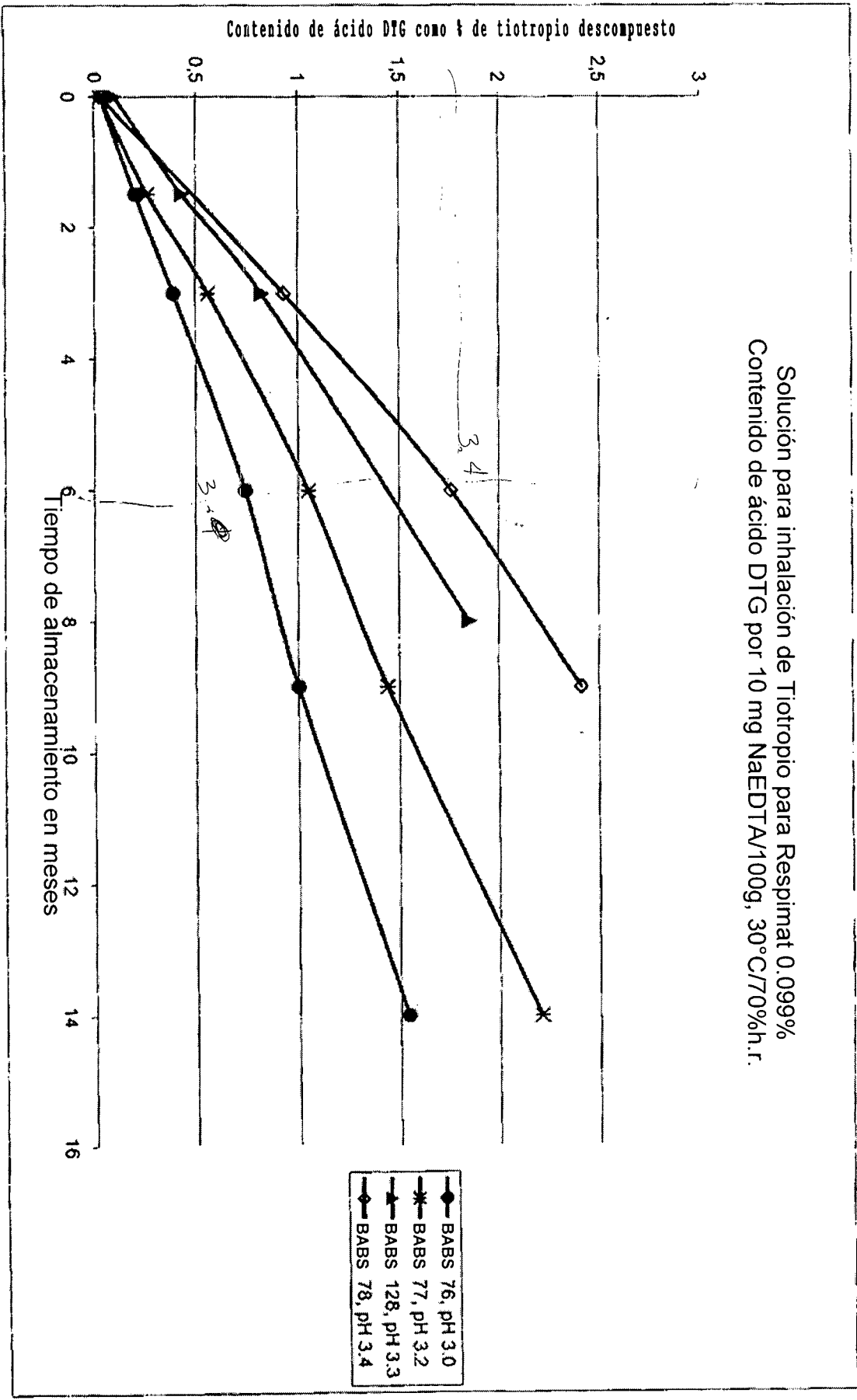
REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica líquida, libre de propulsor, que comprende al menos dos sustancias activas que contienen
 - una sal de tiotropio como una de las sustancias activas, en una concentración referida a tiotropio de entre 0,0005 y 5% en peso,
 - otra sustancia activa ya sea un esteroide, un antialérgico o antihistamínico o antagonistas de leucotrieno
 - agua como solvente, en la cual por lo menos la sal de tiotropio está disuelta,
 - ácido para lograr un valor de pH de entre 2.0 y 3.1
 - un conservante farmacológicamente aceptable,
 - una sal de ácido editínico está presente en una cantidad mayor que 0 y hasta 25 mg/100ml
 - opcionalmente un estabilizante y/o cosolvente farmacológicamente aceptable y/u otros coadyuvantes y aditivos farmacológicamente aceptables, además del conservante.
2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de tiotropio es una sal seleccionada de entre bromuro, cloruro, yoduro, metansulfonato y p-toluenosulfonato.
3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque la sustancia activa es bromuro de tiotropio.
4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia activa es monohidrato de bromuro de tiotropio.
5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene ningún estabilizante.
6. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque una sal de ácido editínico está presente en una cantidad de 5 a 10 mg/100 ml.

7. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la sal de ácido editínico es edetato de sodio.
8. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el pH está entre 2.0 y 3.0.
9. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de tiotropio está entre 0.0005 y 5% en peso.
10. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la preparación contiene cloruro de benzalconio como conservante.
11. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque se usan coadyuvantes y aditivos farmacológicamente aceptables además del conservante.
12. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la preparación contiene un antioxidante seleccionado de entre ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E o un tocoferol como coadyuvante.
13. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque aparte del conservante no se usan cosolventes y/o aditivos y coadyuvantes farmacológicamente aceptables.
14. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de tiotropio está entre 0.001 y 3% en peso.
15. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque todos los ingredientes están disueltos en el solvente.

16. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia activa está en suspensión en el solvente.
17. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la otra sustancia activa es uno de los esteroides en una concentración de 0.05 a 5% en peso.
18. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la otra sustancia activa es uno de los antialérgicos o antihistamínicos en una concentración de 0.05 a 15% en peso.
19. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la otra sustancia activa es uno de los antagonistas de leucotrieno en una concentración de 0.05 a 10% en peso.
20. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene agua, un tensoactivo, 0.1% en peso de bromuro de tiotropio, otra sustancia activa en una concentración de 0.05 a 5% en peso que es un esteroide que se selecciona entre budesonida, beclometasona, dipropionato, fluticasona y/o flunisolida, 0.01% de cloruro de benzalconio, 0.05% de edetato de sodio, preparación la cual se ajusta a un pH de 3.0 con ácido clorhídrico o ácido cítrico.

Anexo 5.2. **Grafica 1.** Descomposición del bromuro de tiotropio a distintos valores de pH,



139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,227
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-035210- -00007-0000

Fecha: 2008-02-19 16:31:34 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CANELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678193	11/02/2008	51,814,500.00

***** CONCEPTO *****

1. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 13736-841-002-3

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



140
Dz

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶ : A61K 31/57, 31/56, 31/44, 31/445, 31/415 // (A61K 31/57, 31:44) (A61K 31/57, 31:44, 31:445) (A61K 31/57, 31:44, 31:415)	A1	(11) International Publication Number: WO 97/46243 (43) International Publication Date: 11 December 1997 (11.12.97)
(21) International Application Number: PCT/US97/09518 (22) International Filing Date: 3 June 1997 (03.06.97) (30) Priority Data: 08/657,506 4 June 1996 (04.06.96) US (71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY [US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202 (US). (72) Inventor: KOOCHAKI, Patricia, Elaine; 9241 Souffle Circle, Cincinnati, OH 45242 (US). (74) Agents: REED, T., David et al.; The Procter & Gamble Company, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, OH 45217 (US).		(81) Designated States: AU, BR, CA, CN, JP, MX, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: A NASAL SPRAY CONTAINING AN INTRANASAL STEROID AND AN ANTIHISTAMINE (57) Abstract The present invention relates to pharmaceutical compositions for nasal administration comprising: a) a safe and effective amount of a glucocorticoid selected from the group consisting of beclomethasone, flunisolide, fluticasone, memetasone, budesonide, pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof; b) a safe and effective amount of a fast acting antihistamine selected from the group consisting of acrivastine, carbinoxamine, diphenhydramine, chlorpheniramine, brompheniramine, dexchlorpheniramine, doxylamine, clemastine, promethazine, trimetoprim, methidiazine, hydroxyzine, pyrilamine, rocastine, tripeleminamine, meclizine, triprolidine, azatadine, cyproheptadine, phenindamine, pharmaceutically acceptable salts thereof and mixtures thereof; and c) an aqueous, intranasal carrier wherein the composition is free of capsaicin and, preferably, free of powders or granules. The present invention also relates to a method for the treatment of symptoms associated with seasonal or perennial allergic rhinitis comprising the administration of a safe and effective amount of the intranasal pharmaceutical compositions of the present invention.		

Examples of useful fast acting antihistamines include acrivastine, carbinoxamine, diphenhydramine, chlorpheniramine, brompheniramine, dexchlorpheniramine, doxylamine, clemastine, promethazine, trimепразине, methdilazine, hydroxyzine, pyrilamine, tripeleennamine, meclizine, triprolidine, azatadine, cyproheptadine, rocastine, phenindamine or pharmaceutically acceptable salts and mixtures thereof. Without being limited by theory, it is believed that the antihistamine additionally improves the delivery of the glucocorticoid, improving the glucocorticoid's onset of action. When used in the compositions of the present invention, the antihistamine component is preferably present at a concentration of from about 0.01% to about 3.0%, more preferably from about 0.01% to about 1%.

Pharmaceutically-Acceptable Aqueous Nasal Carrier.

One other essential component of the present invention is a pharmaceutically-acceptable intranasal carrier. Preferably, the nasal composition is isotonic, i.e., it has the same osmotic pressure as blood and lacrimal fluid. The desired isotonicity of the compositions of this invention may be accomplished using, for example, the sodium chloride already present, or other pharmaceutically-acceptable agents such as dextrose, boric acid, citric acid, sodium tartrate, sodium phosphate, potassium phosphate, propylene glycol or other inorganic or organic solutes. Sodium chloride is preferred particularly for buffers containing sodium ions. Further examples of sodium chloride equivalents are disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences pp. 1491-1497 (Alfonso Gennaro 18th ed. 1990), which is herein incorporated by reference.

Most preferred for use herein are aqueous, isotonic saline solution carriers. These solutions which generally contain sodium chloride as the salt are fully described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition (1985) p. 835, which is herein incorporated by reference. The salt is present in the solution at a level of about 0.01% to about 2%, preferably from about 0.5% to about 1.0% and most preferably from about 0.5% to about 0.75%.

The combination of any of the above described antihistamines and glucocorticoids can be conveniently administered nasally to warm-blooded animals to elicit the desired therapeutic response by formulating it into a nasal dosage form, together with a nontoxic pharmaceutically-acceptable nasal carrier. Suitable nontoxic pharmaceutically-acceptable nasal carriers are known to those skilled in the art and are also fully disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985. Obviously, the choice of suitable carrier forms will depend on the exact nature of the particular nasal dosage form required, e.g., whether the drug is to be formulated into a nasal solution (for use as drops or as a spray), a nasal suspension, a nasal ointment, a nasal gel or another nasal form.

Also useful as decongestants are the 5-(2-imidazolinylamino)benzimidazole compounds. Mixtures of these decongestants can also be used.

When used in the compositions of the present invention, the sympathomimetic agents may be incorporated at concentrations, preferably, of from about 0.01% to about 0.5%, more preferably from about 0.05% to about 0.1%.

The compositions of the present invention may also contain a xanthine derivative such as caffeine and methylxanthine and the like. The xanthine derivative may preferably be incorporated at concentrations of from about 0.01% to about 1%, most preferably from about 0.1% to about 0.5. Mixtures of xanthine derivatives may also be incorporated.

The compositions of the present invention may also contain antiallergics. Suitable antiallergics include, but are not limited to, cromolyn, ketotifen, N-allyl-(dichloro-3, 4-benzyl)-2-methylamino-2-propanol-1, AP-582 (Pharmaprojects No. 3055-under investigation by Ariad Pharmaceuticals), Andolast, oxatamide and pharmaceutically-acceptable salts thereof. Mixtures of these antiallergics may also be used.

Similarly, mucolytics such as acetylcysteine and anticholinergics such as ipratropium bromide may also be used in the compositions of the present invention.

Also of optional use in the compositions of the present invention are nonopiate analgesics such as oxaprozin. The intranasal use of oxaprozin is described in Namiki et al., Studies on improvement of pharmaceutical preparations prescribed in hospitals. VI. oxaprozin nasal spray, Drug Design and Delivery 1988;2:pp. 311-321, herein incorporated by reference. Further examples of preferred nonopiate analgesics include, but are not limited to, acetaminophen, acetylsalicylic acid, ibuprofen, etodolac, fenbuprofen, fenoprofen, ketorolac, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, naproxen, pharmaceutically-acceptable salts thereof, optically active racemates thereof and mixtures thereof. Preferred for use herein are the S(+) isomers of the nonopiate analgesics. Still further examples of such drugs are disclosed in U.S. Patent No. 4,522,828, to Sunshine et al., issued June 11, 1985; this patent being incorporated herein by reference in its entirety.

Synthetic opiate analgesics such as butorphanol may also be incorporated into the compositions of the present invention. The intranasal use of butorphanol is described in Baume, Migraine: A pharmacologic review with newer options and delivery modalities, Neurology 1994;44(supp):pp. s13-s17, herein incorporated by reference. Further examples of preferred synthetic opioid analgesics include alfentanil, buprenorphine, fentanyl, meperidine, methadone, nalbuphine, naltrexone, propoxyphene, pentazocine, sufentanil, pharmaceutically-acceptable salts thereof and mixtures thereof.

Leukotriene receptor antagonists may also be incorporated into the compositions of the present invention. Suitable examples include, but are not limited to, experimental

agent, although the presence or absence of these agents, or their concentration is not an essential feature of the invention.

Enhanced absorption across the nasal membrane can be accomplished employing a therapeutically acceptable surfactant. Typical useful surfactants for these therapeutic compositions include polyoxyethylene derivatives of fatty acid partial esters of sorbitol anhydrides such as Polysorbate 80, Polyoxyl 40 Stearate, Polyoxylethylene 50 Stearate and Octoxynol, as well as Oxyethylated tertiary octyl phenol formaldehyde polymer (available from Sterling Organics as tyloxapol) or mixtures thereof. The usual concentration is from 0.5% to 10% based on the total weight.

A pharmaceutically-acceptable preservative is generally employed to increase the shelf life of the compositions of the present invention. Benzyl alcohol is suitable, although a variety of preservatives including, for example, parabens, phenylethyl alcohol, thimerosal, chlorobutanol, phenylmercuric acetate or benzalkonium chloride may also be employed. The most preferred preservative system for use herein comprises a combination of benzalkonium chloride, chlorhexidine gluconate and disodium EDTA. A suitable concentration of the preservative will be from 0.001% to 2% based on the total weight, although there may be appreciable variation depending upon the agent selected. Mixtures of these preservatives may also be used.

Combinations of any of the above optional components may also be incorporated.

Other Optional Components. A variety of additional ingredients may be added to the emulsion compositions of the present invention. These additional ingredients include various polymers for aiding the film-forming properties and substantivity of the formulation, preservatives for maintaining the antimicrobial integrity of the compositions, antioxidants, and agents suitable for aesthetic purposes such as fragrances, pigments, and colorings.

The compositions can also contain low levels of insoluble ingredients added, for example for visual effect purposes, e.g. thermochromic liquid crystalline materials such as the microencapsulated cholesteryl esters and chiral nematic (nonsterol) based chemicals such as the (2-methylbutyl) phenyl 4-alkyl(oxy)benzoates available from Hallcrest, Glenview, Illinois 60025, U.S.A., Mixtures of these and the above ingredients may also be used.

EXAMPLES

The following examples further describe and demonstrate embodiments within the scope of the present invention. The examples are given solely for the purpose of illustration and are not to be construed as limitations of the present invention, as many

variations thereof are possible without departing from the spirit and scope of the invention.

Example I

The intranasally administered pharmaceutical composition of the present invention is prepared by combining the following components utilizing conventional mixing techniques similar to that described below.

	Component	Wgt %
	beclomethasone dipropionate, monohydrate	0.042
	chlorpheniramine	0.500
10	avicel RC - 591 ¹	1.200
	dextrose	5.100
	polysorbate 80	0.050
	benzalkonium chloride	0.020
	phenylethyl alcohol	0.025
15	distilled water	q.s. 100ml

¹microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose, supplied FMC Corporation.

In an appropriately sized vessel, the above listed ingredients are added one at a time to water with mixing, allowing each to dissolve before adding the next. After all the ingredients have been added, purified water is used to bring the batch to the appropriate weight.

Administration of approximately 0.5 grams of the composition is used for topical nasal application to provide relief from allergy or allergy-like symptoms.

Example II

The intranasally administered pharmaceutical composition of the present invention is prepared by combining the following components utilizing conventional mixing techniques similar to that described in Example I.

	Component	Wgt %
30	flunisolide	0.025
	chlorpheniramine	0.350
	levocabastine	0.0125
	propylene glycol	2.000
35	polyethylene glycol	1.000
	ethylenediamine tetraacetic acid	0.050