



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Sev. 2. 8

Q

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-19101

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO

COMPRESION QUE CONTIENEN EPINASTINA FABRICADOS POR

COMPRESION DIRECTA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

AGIK 31/55

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

202040

(FORMA P 10)

55



PETITORIO

03 018101 00

Radicación : 03019101 00000000
Fecha (AMB): 2003-03-06 13:10:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 43

FORMULARIO UNICO 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: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.Dirección: 55218 Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania.Domicilio: Ingelheim am Rhein,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1- Toshimitsu OHKI
4-25-40 Koda, Ikeda
Osaka 583-0043,
Japón.3- Wakuko YAMAGUCHI
2-11-15-402 Minami-Hibaraoka,
Takarazuka,
Hyogo 665-0811,
Japón.2- Kazutoshi YOKOYAMA
2-5-10-502 Shinkanaokachou, Sakai,
Osaka 591-8025
Japón.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/10139Fecha: 4 de septiembre de 2001Publicación Internacional No. WO 02/20018 A1Fecha : 14 de marzo de 2002

6

Título (54)

COMPRESION DIRECTA
COMPRESION DIRECTA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/55

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP.

(32) Fecha

8 de septiembre de 2000

(31) Número de Solicitud

2000-315849

9

Comprobante de pago No.: 03 -11,959 Fecha: 17 de febrero de 203

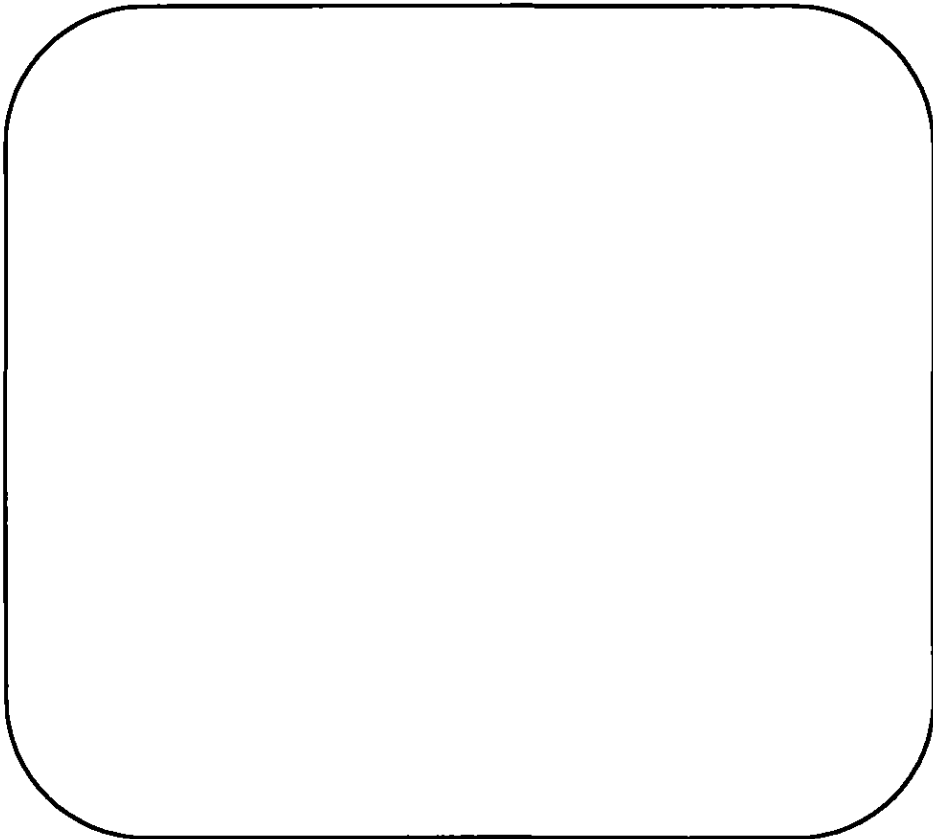
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por 400..000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:



3

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

llp

MRE/mrm-Id-189

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en **D-55216 Ingelheim am Rhein,**
GERMANY

por el presente nombramos a **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; and **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en **INTERNATIONAL GMBH**

ppq.

ppc.

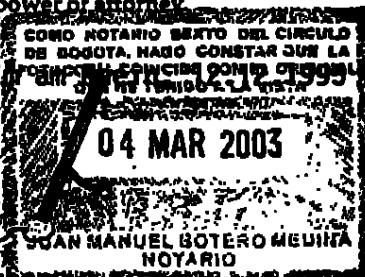
Dr. Dieter Laudien

Signature

Dr. Gerhard Huber

Firma

Ingelheim

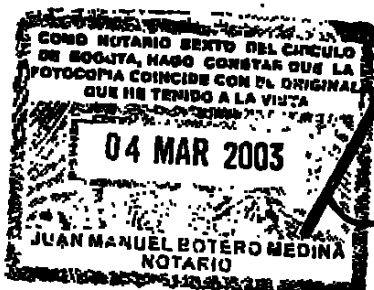


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

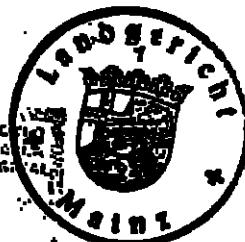
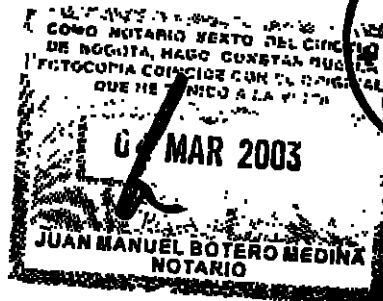
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



- 910 E 1 -



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~schreibens~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 500,-)
JVKostO. v. 20.7.1957
BGBl. I S. 891
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Signature]
(Dr. Harris Paul Tüllenbergl)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

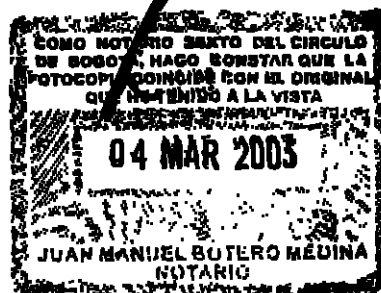
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Rendo

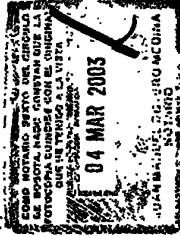
Mosquera

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

11 MAR 2003 - 11 A 11:44

DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE POSTAS Y C

7-045133 Paul



7

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ; tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

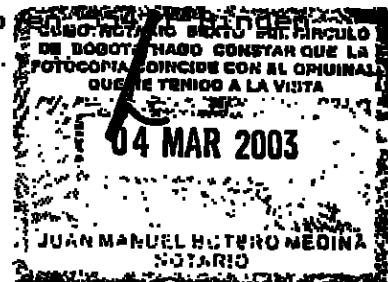
Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en

a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

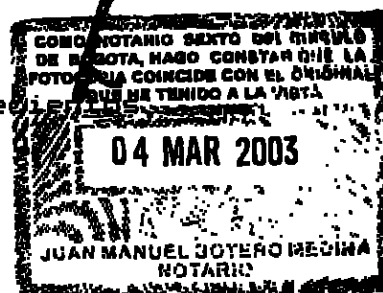
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil noventa y cinco



El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Costas

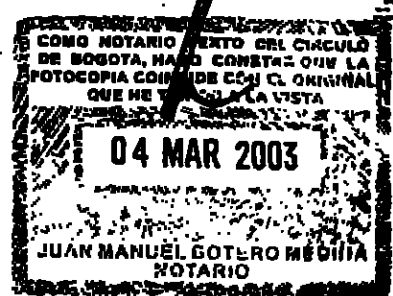
Derechos de legalización
(Valor:DM 5.000,-)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 169 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ANA...
Fdo. *[Firma]*



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Jay Alvarado
del Fortino

C. C.

CONCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



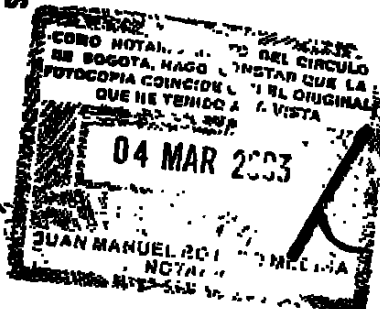
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE REGISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA
SUSCRIBE
LAS FUNCIONES



10

TELEFAX (57) (1) 32-1990
TELE 45479 CAVE CO
1231740 7375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

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

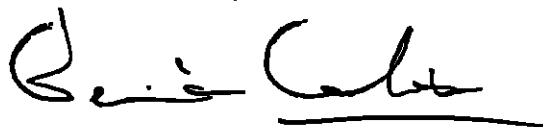
Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

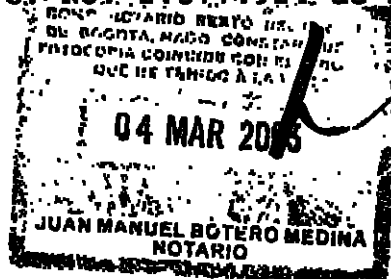
Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

11 ENE 1996

Ante M. PABLO XIENDEZ BARAJAS S.

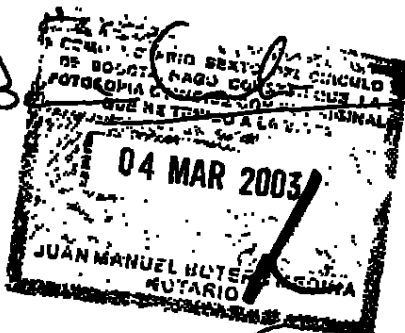
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.



Emilio Ferrer



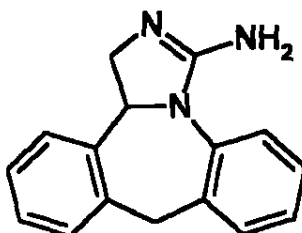
Comprimidos que contienen Epinastina fabricados por compresión directa

La presente invención se refiere a nuevas formulaciones que contienen Epinastina que muestran una mejor estabilidad durante el almacenamiento.

5 Antecedentes de la invención

La Epinastina es un fármaco conocido con propiedades antihistamínicas, que se usa como un antialérgico o antitusivo, entre otros, para tratar los ojos y la membrana mucosa de la nariz. Actualmente, está disponible en el comercio con el nombre de Alesion®.

10 La Epinastina, cuyo nombre químico es (±)-3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz-[c,f]imidazol[1,5-a]-azepina, tiene la siguiente fórmula química



y fue descrita por primera vez en la Patente Europea EP 35749. Se describen métodos adecuados para preparar la Epinastina en las Patentes Europeas EP
15 35749 y EP 496306. Este compuesto ha sido aprobado para uso humano, y se está vendiendo en muchos países en todo el mundo. También se han presentado solicitudes de patente que reivindican diferentes usos de la Epinastina y composiciones farmacéuticas.

Una de las formas de dosificación más importantes para la
20 administración por vía oral son los comprimidos. Un método convencional para fabricar comprimidos es el procedimiento de granulación en húmedo usando agua. Este método también se ha usado para preparar comprimidos que contienen Epinastina.

La Epinastina es una amina, y como tal normalmente se formula en
25 forma de una sal de adición farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en forma del correspondiente hidrocloreto. Por otra parte, la Epinastina no es químicamente estable en solución acuosa, especialmente en presencia de cantidades catalíticas de ácido.

Por lo tanto, cuando con el hidrocloreto de Epinastina se preparan
30 comprimidos por el método de granulación en húmedo convencional usando agua, se generan compuestos descompuestos durante el almacenamiento,

salvo que los comprimidos se envasen con un agente antioxidante etc., en un sistema resistente a la humedad.

5 Esto significa que si se fabrican comprimidos que contienen Epinastina mediante granulación en húmedo, la cantidad total de compuestos producidos por descomposición e impurezas aumenta bastante rápidamente durante el almacenamiento (véase tablas 1 y 2). Por lo tanto, incluso cuando estos comprimidos se envasan en un sistema resistente a la humedad, es decir en un envase blister y una bolsa de aluminio, es imprescindible la adición de un agente antioxidante.

10 Esta baja estabilidad química de los comprimidos que contienen Epinastina fabricados mediante granulación en húmedo, se considera que es una desventaja importante en vista de la aplicación médica y farmacéutica del producto.

Sumario de la invención

15 Sería deseable encontrar un procedimiento para fabricar comprimidos de Epinastina, que garantizase la calidad de los comprimidos incluso durante un periodo de almacenamiento largo. También se valoraría que dichos comprimidos se pudieran envasar sin añadir un agente antioxidante.

20 La presente invención se dirige a la creación de un comprimido que contiene Epinastina como un ingrediente activo, que se puede almacenar durante un periodo prolongado casi sin descomposición de la sustancia activa, incluso cuando se envasa sin añadir un agente antioxidante.

25 Además de mejorar la estabilidad durante el almacenamiento, la invención se dirige a la simplificación del procedimiento de producción, reduciendo el número de etapas necesarias para fabricar los comprimidos comparado con un procedimiento de granulación en húmedo.

30 Todavía otro objetivo de la invención es crear un comprimido que contiene una combinación de Epinastina y uno o más fármacos OTC (por sus siglas en inglés, *over the counter*) distintos como sustancias activas, que tienen la misma estabilidad mejorada en el almacenamiento.

Descripción de la invención

35 La invención se refiere a un procedimiento para preparar comprimidos que contienen Epinastina, de forma fiable y a una escala comercial, que comprende formular los comprimidos en ausencia de agua, sin usar un procedimiento de granulación en húmedo.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la descomposición durante el almacenamiento se reduce sensiblemente cuando se usa un procedimiento de compresión directa para fabricar los comprimidos de Epinastina. Además, los experimentos muestran que la estabilidad en el almacenamiento del
5 hidrocloreuro de Epinastina sólo se puede mejorar usando un método de compresión directa, y no mediante cualquier otro método de fabricación.

La presente invención se refiere a un comprimido que contiene Epinastina como agente activo, uno o más agentes de carga y/o disgregantes, lubricantes y opcionalmente agentes colorantes, que se produce por
10 compresión directa. La invención también se refiere a dichos comprimidos que además de la Epinastina contienen uno o más agentes activos distintos seleccionados del grupo de los fármacos OTC, tales como por ejemplo extracto de belladona.

La compresión directa es un procedimiento en seco que evita el uso de
15 agua. Hay que entender que el término "seco" significa "sustancialmente seco" como oposición a la adición general de agua que se usó previamente en el procedimiento de granulación en húmedo.

Otra ventaja de la fabricación por compresión directa es que el número de etapas del procedimiento se reduciría comparado con el método de granulación en húmedo. Al menos no son necesarias etapas del procedimiento tales como granulación con líquido de granulación y secado. Especialmente el
20 secado es una etapa de producción que consume mucha energía. Por lo tanto, los costes se reducirían sensiblemente usando el procedimiento de compresión directa.

25 Con el método de compresión directa, la presente invención describe un procedimiento para preparar comprimidos de Epinastina con el que se ahorra energía, costes y trabajo. Esto es especialmente interesante para producir comprimidos de Epinastina de calidad uniforme a escala comercial.

Las técnicas de compresión directa son conocidas en general en la
30 técnica de la ciencia farmacéutica. Por ejemplo, la Epinastina se mezcla convencionalmente con excipientes secos y se comprime en forma de comprimidos.

Se pueden añadir excipientes adicionales, tales como soportes y vehículos, y mezclar con el polvo que fluye antes de ser comprimidos en forma
35 de comprimido.

Entre los ejemplos de excipientes se incluyen lactosa, almidón,

- 4 -

preferiblemente almidón de maíz, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, por ejemplo Polivinilpirrolidona K25, ácido silícico anhidro ligero, celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetil-celulosa, más preferiblemente Hidroxipropilmetil-celulosa 2910, copolímero de ácido metacrílico, Macrogl
5 6000, ésteres de glicerina y ácidos grasos, talco, óxido de titanio y silicona.

Preferiblemente se usa almidón de maíz no secado.

Los excipientes preferidos usados para preparar el núcleo de los comprimidos son lactosa, almidón, estearato magnésico, polivinilpirrolidona y ácido silícico anhidro ligero.

10 Los comprimidos también pueden comprender cualesquiera otros aditivos farmacológicamente aceptables para comprimidos conocidos en la técnica.

La mezcla de Epinastina/excipientes se puede comprimir para dar una forma de comprimido adecuada. Entre las formas preferidas se incluyen
15 ovalada, redonda biconvexa o redonda con bordes biselados. Se prefieren comprimidos redondos biconvexos con bordes biselados.

Cuando se incorpora la Epinastina en los comprimidos antes mencionados, adecuadamente está presente en forma de hidrocioruro, que se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos señalados en
20 la Patente Europea EP 496306.

La cantidad de hidrocioruro de Epinastina presente en los comprimidos antes mencionados está en el intervalo de 5 a 50 mg. Entre las cantidades particularmente preferidas se incluyen 10 y 20 mg de hidrocioruro de Epinastina.

25 Alternativamente, la Epinastina se puede incorporar en los comprimidos en forma de otras sales de adición fisiológicamente aceptables con diferentes ácidos minerales u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados son ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico,
30 ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Después de comprimir los comprimidos, opcionalmente estos núcleos de comprimidos se pueden revestir con película. El revestimiento pelicular sirve para enmascarar un sabor amargo de los comprimidos y para evitar la fotodegradación. El revestimiento pelicular también se puede usar para una
35 mejora adicional de la estabilidad de los comprimidos, especialmente para evitar la decoloración. Los comprimidos son preferiblemente de color blanco.

Se prefieren los comprimidos con revestimiento pelicular comparado con los comprimidos sin revestimiento pelicular.

El revestimiento pelicular se puede llevar a cabo usando agua, o usando una mezcla de agua y un líquido adicional tal como alcohol alquílico, preferiblemente isopropanol, como medio, y derivados de celulosa tales como por ejemplo hidroxipropilmetil-celulosa, copolímero de ácido metacrílico, Macrogol, ésteres de glicerina y ácidos grasos, talco, óxido de titanio o silicona, como material de revestimiento pelicular.

Sorprendentemente, la fabricación de los núcleos de los comprimidos por un método de compresión directa reduce la descomposición durante el almacenamiento de los comprimidos con revestimiento pelicular, incluso cuando el revestimiento pelicular se lleva a cabo con agua como medio.

A continuación como un ejemplo, se señala un procedimiento útil para preparar un lote de comprimidos de acuerdo con el método descrito en esta memoria descriptiva:

Se tamizan hidrocloreuro de Epinastina, almidón de maíz no secado y ácido silícico anhidro ligero, usando un aparato de tamizado en seco adecuado, para obtener una mezcla con una distribución del tamaño de partículas adecuada. Después se añaden lactosa y Polivinilpirrolidona K25 a la mezcla tamizada, y la mezcla resultante se mezcla en un mezclador positivo adecuado para que sea uniforme. Después, se añade estearato magnésico y finalmente se mezclan todos los ingredientes. En la siguiente etapa de formación de comprimidos, la mezcla final se comprime en una prensa rotatoria de formación de comprimidos adecuada, para dar comprimidos del peso, tamaño y forma deseados.

Después, los núcleos de los comprimidos se puede revestir con película usando una suspensión de revestimiento pelicular que se prepara en varias etapas y consta de una solución acuosa de hidroxipropilmetil-celulosa, una emulsión de silicona en isopropanol, Macrogol 6000, talco, óxido de titanio, copolímero de ácido metacrílico y agua purificada. Alternativamente, el Macrogol 6000 se puede sustituir por ésteres de glicerina y ácidos grasos. El uso de ésteres de glicerina y ácidos grasos evita la decoloración del revestimiento pelicular. La suspensión de revestimiento final se usa para revestir los núcleos de los comprimidos previamente calentados para dar los comprimidos revestidos de la especificación deseada. El procedimiento de revestimiento se lleva a cabo en condiciones especificadas en un recipiente de

revestimiento adecuado con un sistema de pulverización automático.

La presente invención también se refiere a comprimidos que contienen Epinastina y uno o más fármacos OTC distintos como sustancias activas. Esos comprimidos se pueden preparar por un procedimiento de compresión directa como se ha descrito antes. Un fármaco OTC adicional usado para fabricar estos comprimidos de combinación, puede ser por ejemplo, extracto de belladona.

Datos experimentales

Los siguientes ejemplos son para ilustrar la invención. El alcance de la invención no se debe limitar a los ejemplos.

Con respecto a las tablas 1 y 2, los dos tipos de comprimidos, fabricados por un procedimiento de granulación en húmedo o por un procedimiento de compresión directa, no difieren en términos del contenido de humedad del producto y descomposición justo después de la fabricación. Para ser precisos, la sustancia activa, es decir el hidrocloreto de Epinastina, usada para fabricar ambos tipos de comprimidos contenía de 0,1 a 0,3% de material descompuesto y los comprimidos recién preparados contenían, antes del almacenamiento, de 0,3 a 0,6% de material descompuesto si se fabricaban mediante la granulación en húmedo y de 0,2 a 0,3% cuando se fabricaban por compresión directa.

Ambos tipos de comprimidos se envasaron en un sistema resistente a la humedad que constaba de un envase blister y una bolsa de aluminio. Salvo que se indique otra cosa, los comprimidos fabricados mediante la granulación en húmedo se envasaron con un agente antioxidante, pero los producidos por compresión directa se envasaron sin dicho agente antioxidante. El agente antioxidante que se usó es el absorbente de oxígeno Tipo Z-100 fabricado por Mitsubishi gas chemical Co., Ltd, que es un óxido férrico activo.

Condiciones de estabilidad a largo plazo significa un almacenamiento a una temperatura de 25°C y una humedad relativa (HR) de 60 a 75%; condiciones de estabilidad aceleradas se refiere a una temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%.

Sin embargo, como se muestra en las tablas 1 y 2, la tasa de descomposición era claramente diferente entre los dos tipos de comprimidos después del almacenamiento. El efecto sobrepasa las expectativas y está en contraste con la interpretación general de que la tasa de descomposición del producto es afectada por su humedad residual.

Tabla 1: Compuestos relacionados totales (descomposición e impurezas) para comprimidos que contienen 10 mg de hidrocloreuro de Epinastina (Ejemplo 1)

Condiciones de almacenamiento	Periodo de almacenamiento	Granulación en húmedo	Compresión directa
Estabilidad a largo plazo	12 meses	1,2 - 1,5%	0,3 - 0,5%
Estabilidad a largo plazo	24 meses	1,2 - 1,5%	0,4 - 0,6%
Estabilidad a largo plazo	36 meses	—	0,5 - 0,6%
Estabilidad acelerada	3 meses	—	0,4 - 0,6%
Estabilidad acelerada	6 meses	1,4 - 1,7%	0,5 - 0,7%
Estabilidad acelerada	6 meses	1,8 - 3,8% (sin un agente antioxidante)	0,5 - 0,7%

5 **Tabla 2:** Compuestos relacionados totales (descomposición e impurezas) para comprimidos que contienen 20 mg de hidrocloreuro de Epinastina (Ejemplo 2)

Condiciones de almacenamiento	Periodo de almacenamiento	Granulación en húmedo	Compresión directa
Estabilidad a largo plazo	12 meses	---	aprox. 0,5%
Estabilidad a largo plazo	24 meses	---	0,4 - 0,5%
Estabilidad a largo plazo	36 meses	---	aprox. 0,5%
Estabilidad acelerada	3 meses	1,3 - 1,6%	aprox. 0,5%
Estabilidad acelerada	6 meses	1,5 - 1,7%	aprox. 0,5%

Ejemplo 1

10 **Constituyentes:**

<u>Núcleo del comprimido</u>	mg/comprimido
Hidrocloreuro de Epinastina	10,0
Lactosa	41,4
Almidón de maíz	31,0
Polivinilpirrolidona K25	0,8
Ácido silícico anhidro ligero	1,3
Estearato magnésico	0,5
Subtotal	85,0

Revestimiento pelicular

Hidroxipropilmetil-celulosa	0,3430
Copolímero de ácido metacrílico	0,3850
Macrogol 6000	0,4280
Talco	1,3696
Óxido de titanio	0,4710
Silicona	0,0034

Constituyentes volátiles:

Agua purificada	16,97
Isopropanol	0,0306

Total	88,0
--------------	-------------

Los núcleos de los comprimidos resultantes tienen un peso entre 81,0 y 93,0 mg y un peso medio de aproximadamente 87 mg (antes del precalentamiento), un diámetro de 6,0 a 6,1 mm, un grosor de 2,75 a 2,95 mm y una dureza de más de 2,5 kp. Son redondos biconvexos con bordes biselados y su color es blanco.

Los comprimidos con revestimiento pelicular tienen un peso medio de aproximadamente 88 mg y son de forma redonda con bordes biselados. Su diámetro está en el intervalo entre 6,0 y 6,2 mm y su grosor entre 2,80 y 3,00 mm. Son blancos.

Ejemplo 2

Constituyentes:

<u>Núcleo del comprimido</u>	mg/comprimido
Hidrocloruro de Epinastina	20,0
Lactosa	82,8
Almidón de maíz	62,0
Polivinilpirrolidona K25	1,6
Ácido silícico anhidro ligero	2,6
Estearato magnésico	1,0
Subtotal	170,0

Revestimiento pelicular

Hidroxipropilmetil-celulosa 2910	0,5708
Copolímero de ácido metacrílico	0,6421
Macrogol 6000	0,7135
Talco	2,2831
Óxido de titanio	0,7848
Silicona	0,0057
Constituyentes volátiles:	
Agua purificada	28,27
Isopropanol .	0,0513
Total	175,0

Los núcleos de los comprimidos resultantes tienen un peso entre 162,0 y 186,0 mg y un peso medio de aproximadamente 174 mg (antes del precalentamiento), un diámetro de 8,0 a 8,1 mm, un grosor de 3,15 a 3,45 mm y una dureza de más de 2,5 kp. Son redondos biconvexos con bordes biselados y su color es blanco.

Los comprimidos con revestimiento pelicular tienen un peso medio de aproximadamente 175 mg y son de forma redonda con bordes biselados. Su diámetro está en el intervalo entre 8,0 y 8,2 mm y su grosor entre 3,15 y 3,50 mm. Son blancos.

En cada caso se usó almidón de maíz no secado.

La dureza de los comprimidos se midió con el "Medidor de la dureza de comprimidos Schleuniger". La dureza de los comprimidos significa la resistencia al aplastamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar comprimidos que contienen Epinastina, de forma fiable y a una escala comercial, que comprende formular
5 los comprimidos sin un procedimiento de granulación en húmedo de la Epinastina.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los comprimidos se fabrican por un procedimiento de compresión directa.

10

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

a) se mezcla una sal de adición de la Epinastina fisiológicamente aceptable con los excipientes,

15

b) la mezcla final se comprime en forma de comprimidos y

c) las núcleos de los comprimidos opcionalmente se revisten con película.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la sal de adición de la Epinastina fisiológicamente aceptable es el hidrocloreuro de Epinastina.

20

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la Epinastina se mezcla con uno o más excipientes seleccionados del grupo que consta de diluyentes, aglutinantes, potenciadores de la disgregación, antiadherentes y lubricantes.

25

6. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el material de revestimiento pelicular comprende excipientes de revestimiento, pigmentos y agentes antiespumantes.

30

7. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 6, en el que los excipientes usados para preparar los núcleos de los comprimidos se seleccionan del grupo que consta de lactosa, almidón, polivinilpirrolidona, ácido silícico y estearato magnésico.

35

8. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el material de revestimiento pelicular se selecciona del grupo que consta de estearato magnésico, celulosa, ácido metacrílico, Macrogol 6000, talco, óxido de titanio y silicona.

5

9. un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el Macrogol 6000 se sustituye por ésteres de glicerina y ácidos grasos.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en el que el revestimiento pelicular se lleva a cabo usando agua o agua mezclada con uno o más líquidos adicionales, tales como alcoholes alquílicos, como disolventes.

11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la cantidad de hidrocloreto de Epinastina presente en cada comprimido está en el intervalo entre 5 y 50 mg.

12. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que cada comprimido se comprime en una forma redonda biconvexa con bordes biselados.

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que los comprimidos contienen 10 mg de hidrocloreto de Epinastina cada uno.

25

14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que los comprimidos contienen 20 mg de hidrocloreto de Epinastina cada uno.

15. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14, para preparar comprimidos que contienen una combinación de Epinastina y uno o más fármacos OTC como compuestos activos.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el fármaco OTC es extracto de belladona.

35

- 12 -

17. Una formulación de comprimido que se puede obtener por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. Uso del comprimido de acuerdo con la reivindicación 17 como un
5 antialérgico o antihistamina.

RESUMEN

La invención se refiere a un comprimido fabricado por un procedimiento de compresión directa, que comprende Epinastina como un agente activo, con
5 una estabilidad en el almacenamiento mejorada.

511303
24

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20018 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/35, 9/20

(21) International Application Number: PCT/EP01/10139

(22) International Filing Date:
4 September 2001 (04.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
2000-315849 8 September 2000 (08.09.2000) JP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH [DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OHKI, Toshim-
itsu [JP/JP]; 4-25-40 Koda, Ikeda Osaka 563-0043
(JP). YOKOYAMA, Kazutoshi [JP/JP]; 2-5-10-502
Shinkanaokachou, Sakai, Osaka 591-8025 (JP). YAM-
AGUCHI, Wakako [JP/JP]; 2-11-15-402 Minami-Hibari-
gaoka, Takarazuka, Hyogo 665-0811 (JP).

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

(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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

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

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

WO 02/20018 A1

(54) Title: TABLETS CONTAINING EPINASTINE MANUFACTURED BY DIRECT COMPRESSION

(57) Abstract: The invention relates to a tablet manufactured by a direct compression process comprising Epinastine as an active agent with an improved storage stability.

Tablets containing Epinastine manufactured by direct compression

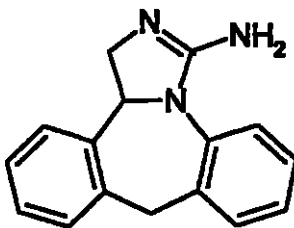
The present invention relates to novel formulations containing Epinastine which show an improved stability during storage.

Background of the invention

Epinastine is a well known drug with antihistaminic properties which is used as an antiallergic or antitussive and *inter alia* for treating the eye and the mucous membrane of the nose.

Presently, it is commercially available under the name of Alesion®.

Epinastine, whose chemical name is (±)-3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz-[c,f]imidazo[1,5-a]-azepine, has the following chemical formula



15

and was first disclosed in the European Patent EP 35749. Suitable methods for the preparation of Epinastine are described in the European Patents EP 35749 and EP 496306. This compound has been approved for human use and is being sold in many countries around the world. Patent Applications claiming different uses of Epinastine and pharmaceutical compositions comprising Epinastine have also been filed.

One of the most important dosage forms for oral application are tablets. A conventional method for manufacturing tablets is the wet granulation process using water. This method has also been used for the preparation of tablets containing Epinastine.

Epinastine is an amine and as such it is usually formulated in form an pharmaceutically acceptable addition salt, for example in form of the corresponding hydrochloride. On the

other hand, Epinastine is not chemically stable in aqueous solution, especially in the presence of catalytic amounts of acid.

Therefore, when Epinastine hydrochloride is made into tablets by the conventional wet granulation method using water, it generates decomposed compounds during storage, unless
5 the tablets are packaged with an anti-oxygen agent etc. into a moisture-resistant system.

This means that if tablets containing Epinastine are manufactured by wet granulation, the total amount of compounds produced by decomposition and impurities raises rather quickly during
10 storage (see tables 1 and 2). Therefore, even when those tablets are packaged into a moisture-resistant system, i.e. a blister and aluminium bag, addition of an anti-oxygen agent is indispensable.

This low chemical stability of Epinastine containing tablets manufactured by wet granulation
15 is considered to be an important disadvantage in view of the medical and pharmaceutical application of the product.

Summary of the invention

It would be desirable to find a process for manufacturing Epinastine tablets which would
20 guarantee the quality of the tablets even over a long storage period. It would also be appreciated if such tablets could be packaged without addition of an anti-oxygen agent.

The present invention aims to create a tablet containing Epinastine as an active ingredient which can be stored over a prolonged period nearly without decomposition of the active
25 substance, even when it is packaged without addition of an anti-oxygen agent.

Additional to the improvement of stability during storage, the invention aims to simplify the production process by reducing the number of necessary steps for manufacturing the tablets compared to a wet granulation process.

30

Still another object of the invention is to create a tablet containing a combination of Epinastine and one or more other OTC drugs as active substances which has the same improved storage stability.

Description of the invention

The invention relates to a process for preparing tablets containing Epinastine, reliably and on a commercial scale, which comprises formulating the tablets in the absence of water, without the use of a wet granulation process.

5

Surprisingly, it has been found that the decomposition during storage is markedly reduced when a direct compression process is employed for manufacturing the Epinastine tablets. Furthermore, experiments show that the storage stability of Epinastine hydrochloride can only be improved by employing a direct compression method, but not by any other manufacturing

10

The present invention relates to a tablet comprising Epinastine as active agent, one or more filling and/or disintegrating agents, lubricants and optionally coloring agents which is produced by direct compression. The invention also relates to such tablets which additionally

15

to Epinastine contain one or more other active agents selected from the group of OTC drugs such as for example Belladonna extract.

20

Direct compression is a dry process which avoids the use of water. It should be understood that the term "dry" means "substantially dry" as opposed to the wholesale addition of water which was previously employed in the wet granulation process.

25

Another advantage of the manufacture by direct compression is that the number of process steps could be reduced compared to the wet granulation method. At least process steps such as granulation with granulation liquid and drying are not necessary. Especially drying is a highly

30

energy-consuming production step. Therefore, costs would be markedly reduced by using the direct compression process.

With the direct compression method, the present invention discloses a process for preparing Epinastine tablets that is energy-, cost- and labor-saving. This is of special interest for producing Epinastine tablets of uniform quality in a commercial scale.

Direct compression techniques are generally known in the art of pharmaceutical science. For example, Epinastine is conventionally admixed with dry excipients and compressed into tablets.

- 5 Additional excipients, like carriers and vehicles, may then be added and mixed with the free flowing powder before being compressed into tablets.

Examples of excipients include lactose, starch, preferably corn starch, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, for example Polyvinylpyrrolidone K25, light anhydrous silicic acid,
10 cellulose, preferably hydroxypropylmethylcellulose, most preferably Hydroxypropylmethyl-cellulose 2910, methacrylic acid copolymer, Macrogol 6000, glycerol esters of fatty acids, talc, titanium oxide and silicone.

Preferably, non dried corn starch is used.

15

The preferred excipients used for preparing the core tablets are lactose, starch, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone and light anhydrous silicic acid.

20

The tablets may also comprise any other pharmacologically acceptable additive for tablets well known in the art.

25

The Epinastine/excipients mixture may be compressed into an appropriate tablet shape. Preferred shapes include oval, round bi-convex or round with bevelled edges. Round bi-convex tablets with bevelled edges are preferred.

Epinastine when incorporated into the above-mentioned tablets is suitably present as the hydrochloride form which may for example be prepared according to the procedures outlined in the European Patent EP 496306.

- 30 The amount of Epinastine hydrochloride present in the above-mentioned tablets is in the range of 5 to 50 mg. Particularly preferred amounts include 10 and 20 mg of Epinastine hydrochloride.

29

Alternatively, Epinastine may be incorporated into the tablets in form of other physiologically acceptable addition salts with various mineral or organic acids. Examples for suitable acids are phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, mandelic acid, malic acid, citric acid, tartaric acid or
5 maleic acid.

After the tablets have been compressed, these core tablets may optionally be film-coated. The film-coating serves to mask a bitter taste of the tablets and to prevent photo degradation. The film-coating can also be used for additional improvement of the stability of the tablets,
10 especially to prevent discoloration. The tablets are preferably of white color.

The film-coated tablets are preferred compared to the non-film-coated tablets.

The film-coating may for example be proceeded using water, or using a mixture of water and
15 an additional liquid such as alkyl-alcohol, preferably isopropanol, as a medium and cellulose derivatives such as for example hydroxypropylmethylcellulose, methacrylic acid copolymer, Macrogol, glycerol esters of fatty acids, talc, titanium oxide or silicone as film-coating material.

20 Surprisingly, manufacturing the core tablets by a direct compression method reduces the decomposition during storage of the film-coated tablets, even when the film-coating is proceeded using water as a medium.

An useful procedure for preparing a lot of tablets according to the method disclosed in this
25 specification is outlined in the following as an example:

Epinastine hydrochloride, non-dried corn-starch and light anhydrous silicic acid are sieved using a suitable dry sieving apparatus to obtain a mixture with a suitable distribution of particle sizes. Then lactose and Polyvinylpyrrolidone K25 are added to the sieved mixture and the resulting mixture is mixed in a suitable positive mixer to be uniform. Then, magnesium
30 stearate is added and all ingredients are mixed finally. In the following tableting step, the final mixture is compressed on a suitable rotary tableting press to give tablets of the desired weight, size and shape.

Afterwards, the core tablets may be film-coated using a film-coating suspension which is prepared in several steps and consists of an aqueous solution of hydroxy-propylmethylcellulose, an emulsion of silicone in isopropanol, Macrogol 6000, talc, titanium oxide, methacrylic acid copolymer and purified water. Alternatively, Macrogol 6000 can be replaced with glycerol esters of fatty acids. The use of glycerol esters of fatty acids prevents the discoloration of the film-coat. The final coating suspension is used for coating the preheated tablet cores to give the coated tablets of the desired specification. The coating process is effected under specified conditions in a suitable coating pan with an automatic spray system.

The present invention also relates to tablets containing Epinastine and one or more other OTC drugs as active substances. Those tablets may be prepared by a direct compression process as described above. An additional OTC drug used for manufacturing those combination tablets may for example be Belladonna extract.

Experimental Data

The following examples are destianted to illustrate the invention. The scope of the invention shall not be limited to the examples.

With respect to tables 1 and 2, the two kinds of tablets, manufactured either by a wet granulation or by a direct compression process, did not differ in terms of product moisture and decomposition content just after manufacturing. To be precise, the active substance, i.e. Epinastine hydrochloride, used for manufacturing both kinds of tablets contained 0.1 to 0.3 % of decomposed material and the fresh made tablets did contain, before storing, 0.3 to 0.6 % of decomposed material if they were manufactured by wet granulation and 0.2 to 0.3 % when manufactured by direct compression.

Both kind of tablets were packaged into a moisture-resistant system consisting of a blister and an aluminium-bag. Unless noted otherwise, the tablets manufactured by wet granulation were packaged with an anti-oxygen agent, but those produced by direct compression were packaged without such an anti-oxygen agent. The anti-oxygen agent which was used is the

oxygen absorber Type Z-100 manufactured by Mitsubishi gas chemical Co., Ltd, which is an active ferric oxide.

Long term stability conditions mean a storage at temperature of 25 °C and a relative humidity (RH) of 60 to 75 %; accelerated stability conditions refer to a temperature of 40 °C and a relative humidity of 75 %.

However, as shown in tables 1 and 2, the rate of decomposition was clearly different between the two kind of tablets after storage. The effect is beyond the expectation and in contrast to the general understanding that the decomposition rate of the product is affected by its residual moisture.

Table 1: Total related compounds (decomposition and impurities)

for tablets containing 10 mg Epinastine hydrochloride (Example 1)

Storage conditions	Storage period	Wet granulation	Direct compression
Long-term stability	12 months	1.2 – 1.5 %	0.3 – 0.5 %
Long-term stability	24 months	1.2 – 1.5 %	0.4 – 0.6 %
Long-term stability	36 months	—	0.5 – 0.6 %
Accelerated stability	3 months	—	0.4 – 0.6 %
Accelerated stability	6 months	1.4 – 1.7 %	0.5 – 0.7 %
Accelerated stability	6 months	1.8 – 3.8 % (without an anti-oxygen agent)	0.5 – 0.7 %

Table 2: Total related compounds (decomposition and impurities)

for tablets containing 20 mg Epinastine hydrochloride (Example 2)

Storage conditions	Storage period	Wet granulation	Direct compression
Long-term stability	12 months	—	ca. 0.5 %
Long-term stability	24 months	—	0.4 – 0.5 %
Long-term stability	36 months	—	ca. 0.5 %
Accelerated stability	3 months	1.3 – 1.6 %	ca. 0.5 %
Accelerated stability	6 months	1.5 – 1.7 %	ca. 0.5 %

Example 1**Constituents:**

	<u>Core tablet</u>	mg/tablet
5	Epinastine hydrochloride	10.0
	Lactose	41.4
	Corn starch	31.0
	Polyvinylpyrrolidone K25	0.8
	Light anhydrous silicic acid	1.3
10	Magnesium stearate	0.5
	Subtotal	85.0
	<u>Film coat</u>	
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	0.3430
15	Methacrylic acid copolymer	0.3850
	Macrogol 6000	0.4280
	Talc	1.3696
	Titanium oxide	0.4710
	Silicone	0.0034
20	Volatile constituents:	
	Purified water	16.97
	Isopropanol	0.0306
	Total	88.0

25 The resulting core tablets have a weight of between 81.0 and 93.0 mg and an average weight of about 87 mg (before preheating), a diameter of 6.0 to 6.1 mm, a thickness of 2.75 to 2.95 mm and a hardness of more than 2.5 kp. They are round bi-convex with bevelled edges and their color is white.

30 The film coated tablets have an average weight of about 88 mg and are round in shape with bevelled edges. Their diameter ranges between 6.0 and 6.2 mm and their thickness between 2.80 and 3.00 mm. They are white.

Example 2

Constituents

	<u>Core tablet</u>	mg/tablet
5	Epinastine hydrochloride	20.0
	Lactose	82.8
	Corn starch	62.0
	Polyvinylpyrrolidone K25	1.6
	Light anhydrous silicic acid	2.6
10	<u>Magnesium stearate</u>	<u>1.0</u>
	Subtotal	170.0
	<u>Film coat</u>	
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	0.5708
15	Methacrylic acid copolymer	0.6421
	Macrogol 6000	0.7135
	Talc	2.2831
	Titanium oxide	0.7848
	Silicone	0.0057
20	Volatile constituents:	
	Purified water	28.27
	<u>Isopropanol</u>	<u>0.0513</u>
	Total	175.0

25 The resulting core tablets have a weight of between 162.0 and 186.0 mg and an average weight of about 174 mg (before preheating), a diameter of 8.0 to 8.1 mm, a thickness of 3.15 to 3.45 mm and a hardness of more than 2.5 kp. They are a round bi-convex with bevelled edges and their color is white.

30 The film coated tablets have an average weight of about 175 mg and are round in shape with bevelled edges. Their diameter ranges between 8.0 and 8.2 mm and their thickness between 3.15 and 3.50 mm. They are white.

In each case non-dried corn starch was used.

The hardness of the tablets was measured by the "Schleuniger Tablet Hardness Tester". The hardness of the tablets means the crushing strength.

Claims

1. A process for preparing tablets containing Epinastine, reliably and on a commercial scale, which comprises formulating the tablets without a wet granulation process of epinastine.
2. A process according to claim 1 wherein the tablets are manufactured by a direct compression process.
3. A process according to claim 1 characterized in that
 - a) a physiologically acceptable addition salt of Epinastine is admixed with the excipients,
 - b) the final mixture is compressed into tablets and
 - c) the core tablets are optionally film-coated.
4. A process according to claim 3 wherein the physiologically acceptable addition salt of Epinastine is Epinastine hydrochloride.
5. A process according to any one of the claims 1 to 4 wherein Epinastine is admixed with one or more excipients selected from the group consisting of diluents, binders, disintegration enhancers, anti-adherents and lubricants.
6. A process according to one of the claims 3 to 5 wherein the film-coating material comprises coating excipients, pigments and antifoaming agents.
7. A process according to one of the claims 3 to 6 wherein the excipients used for preparing the core tablets are selected from the group consisting of lactose, starch, polyvinylpyrrolidone, silicic acid and magnesium stearate.
8. A process according to one of the claims 3 to 7 wherein the film-coating material is selected from the group consisting of magnesium stearate, cellulose, methacrylic acid, Macrogol 6000, talc, titanium oxide and silicone.

9. A process according to claim 8 wherein Macrogol 6000 is replaced by glycerol esters of fatty acids.
10. A process according to any one of the claims 3 to 9 in which the film-coating is carried out using water or water in admixture with one or more additional liquids, such as alkyl-alcohols, as solvents.
11. A process according to any one of the claims 1 to 10 wherein the amount of Epinastine hydrochloride present in each tablet ranges between 5 and 50 mg.
12. A process according to one of the claims 1 to 11 in which each tablet is compressed into a round bi-convex shape with bevelled edges.
13. A process according to any one of the claims 1 to 12 in which the tablets contain 10 mg of Epinastine hydrochloride each.
14. A process according to any one of the claims 1 to 12 in which the tablets contain 20 mg of Epinastine hydrochloride each.
15. A process according to one of the claims 1 to 14 for preparing tablets containing a combination of Epinastine and one or more OTC drugs as active compounds.
16. A process according to claim 15 wherein the OTC drug is Belladonna Extract.
17. A tablet formulation obtainable by a process according to any one of claims 1 to 16.
18. Use of the tablet according to claim 17 as an antiallergic or antihistamine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/10139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/55 A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y P, Y	EP 1 000 623 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 17 May 2000 (2000-05-17) claim 1 page 5; example 1 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 134, Columbus, Ohio, US; abstract no. 242689, SAKIYAMA, SHIGERU ET AL: "Light-resistant film-coated tablets of epinastine-HCl" XP002188389 abstract & JP 2001 081033 A (TOWA YAKUHIIN K. K., JAPAN) 27 March 2001 (2001-03-27) -/-	1-3, 5, 11-14, 17 4, 6-8, 10, 18 4, 6, 8, 10, 18



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

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

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

25 January 2002

Date of mailing of the International search report

26/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/10139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 19 54 281 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 16 July 1970 (1970-07-16) page 6, line 13 - line 20 _____	7
A	WO 99 32125 A (SCHERING) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document _____	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/10139

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1000623	A	17-05-2000	EP 1000623 A1	17-05-2000
			AU 5977499 A	17-04-2000
			BR 9914081 A	19-06-2001
			WO 0018381 A1	06-04-2000
JP 2001081033	A	27-03-2001	NONE	
DE 1954281	A	16-07-1970	AT 294468 B	15-10-1971
			DE 1954281 A1	16-07-1970
WO 9932125	A	01-07-1999	AU 1907199 A	12-07-1999
			BR 9814417 A	10-10-2000
			CN 1283115 T	07-02-2001
			EP 1041990 A1	11-10-2000
			NO 20003288 A	22-08-2000
			PL 341343 A1	09-04-2001
			SK 8972000 A3	12-02-2001
			WO 9932125 A1	01-07-1999
			ZA 9811731 A	21-06-1999

PATENT COOPERATION TREATY

1
40From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

EINGEGANGEN

00 JUN 2002

PCT

To:

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH
D-55216 Ingelheim/Rhein
ALLEMAGNE

Eingang CD Patents

28. Juni 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

SB

gesehen

erledigt

Date of mailing
(day/month/year)

27/06/2002

Applicant's or agent's file reference
5/1302

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 01/ 10139

International filing date (day/month/year)

04/09/2001

Priority date (day/month/year)

08/09/2000

Applicant

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

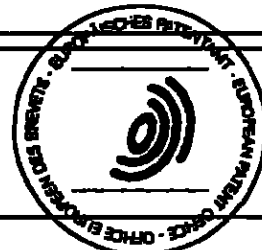
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

ALMALE MURILLO J
Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (July 1992) P20473

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 5/1302	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 10139 ✓	International filing date (day/month/year) 04/09/2001 ✓	Priority date (day/month/year) 08/09/2000 ✓
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/55		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26/02/2002	Date of completion of this report 24/06/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/ EP 01/ 10139

42
42

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).



43

Radicación : 03019101 00000000
Fecha (OMB): 2003-02-06 13:10:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 43 **cio**
IA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 11,959
FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

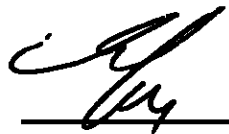
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3136957	17/02/2003	27,763,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS 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

Colo 09255-841-002-0

198

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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

ANDREA ROSE

Fecha