

Q.F.
PCT
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-67032

54. TITULO FORMULACIONES

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

UCB FARMIM S.A.

DOMICILIO

CH-1630 BULLE. SUIZA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 94.436



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04067032 00000000

Folios: 53

Fecha (ADM): 2004-07-14 17:16:50

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: UCB FARCHIM S.A.

Dirección: Z.I. Planchy, Chemin de Croix Blanche,
10 ; C.P. 411 ; CH - 1630 Bulle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: Fax

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Domenico Fanara, Monique Berwaer, Anthony Guichaux, Michel Deleers

Dirección: Rue Pont de Soleil 2A, B-4520 Wanze, BE; Rue Saint-Jean 64, B-8120 Ham-sur-Heure-Nalinnes, BE; Avenue A. Dezangré 31, B-1950 Kraainem, BE; Square des braves 12, B-1630 Linkebeek, Bélgica (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica (Respectivamente)

5 PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/00260 Fecha 14-01-2003Publicación Internacional No. WO 03/059328 A1 Fecha 24-07-2003Título (54): FORMULACIONES

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/495

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐(33) País de
OrigenEP

(32) Fecha

15-01-2002

(31) Número de Solicitud

02/000871.09 Comprobante de pago No. 04-47.339Fecha 12-07-2004

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

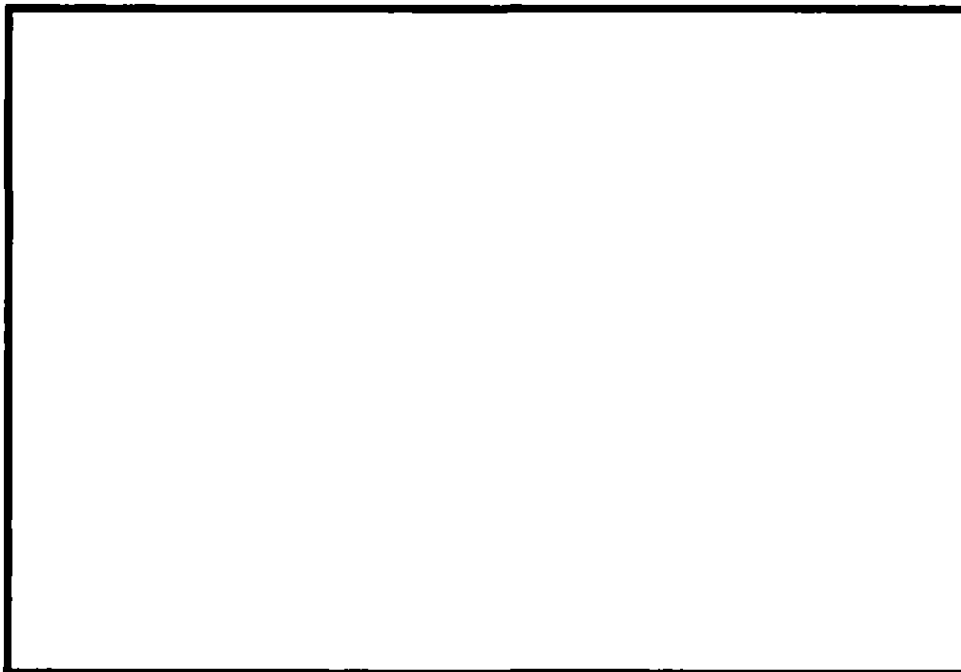
2020-F08 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ 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 Tarjeta de propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUCUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

M

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y CULACIO
Radicacon : 040670.02 00000000
Fecha (GRD): 2004-07-14 17:16:50
Folios: 53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,339
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36,217,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A5: 94.436
4

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059328 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20, 31/495, 9/28, 9/16, 9/68
- (21) International Application Number: PCT/EP03/00260
- (22) International Filing Date: 14 January 2003 (14.01.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 02/000871.0 15 January 2002 (15.01.2002) EP
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): UCB, S.A. [BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Pont de Soleil 2A, B-4520 Wanze (BE). BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Saint-Jean 64, B-6120 Ham-Sur-Heure-Nalinnes (BE). GUICHAUX, Anthony [BE/BE]; Avenue A. Dezangré 31, B-1950 Kraainem (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des braves 12, B-1630 Linkebeek (BE).
- (74) Agents: LECHIEN, Monique et al.; UCB, S.A., Intellectual Property Department, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CQ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/059328 A1

(54) Title: FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions for oral administration of active compounds.

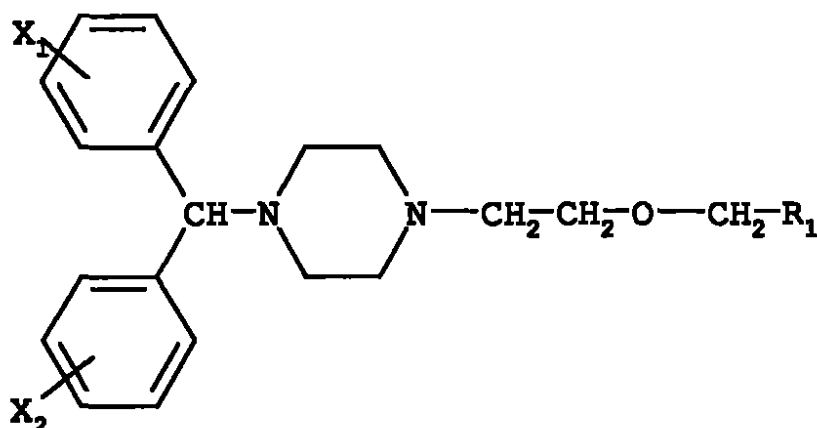
65

Formulations

The present invention relates to pharmaceutical compositions for oral administration of active compounds.

The active compounds contemplated for use in this invention are 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic acids and their amides having the general formula I

Formula I



wherein

R₁ is a -COOH group or a -CONH₂ group, and

X₁ and X₂, taken separately, each represent a hydrogen atom, a halogen atom, a straight-chain or branched C₁-C₄ alkoxy group or a trifluoromethyl group as well as their pharmaceutically acceptable salts, geometrical isomers, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof.

The compounds according to formula I are orally active and selective histamine H₁-receptor antagonists. They are described in EP 0 058 146, the contents of which are incorporated herein by reference. Examples of these compounds include cetirizine, in its dihydrochloride form marketed under the tradename Zyrtec®, the (S) enantiomer thereof, levocetirizine, in its dihydrochloride form marketed under the tradename Xyzal® and efetirizine in its dihydrochloride form.

A serious problem encountered with oral formulations of these active compounds is their taste caused by the bitterness of the active compounds of formula I. This is particularly pronounced in chewable and quickly dissolving preparations.

CONFIRMATION COPY

6
X

Several attempts have been made in the prior art to mask the bitterness of active agents in general.

US 5,244,881 for example teaches that inclusion into cyclodextrin can mask the bitter taste of the active agent imipramine or its derivative trimipramine. The inclusion complex is prepared by dissolving imipramine or trimipramine and cyclodextrin in a small amount of water or solvent, carefully mixing the mixture obtained and evaporating the said mixture.

However, masking the taste is not always sufficient to obtain palatable pharmaceutical compositions. Good palatability usually further necessitates addition of polyols to the composition. The term "polyol" as used herein includes xylitol, mannitol, sorbitol, dextrose, sucrose, lactose, maltodextrins, alpha cyclodextrins, beta cyclodextrins, gamma cyclodextrins and polysaccharides, but is not limited thereto. Mannitol has proven to be a particularly suitable substance for the improvement of the palatability of preparations containing active compounds of formula I. Such compositions have, however, an important drawback. Compounds of formula I in the presence of certain polyols, including mannitol, can result in undesired reaction products such as for example those disclosed in EP 0 811 374 A1. This side reaction is increased in presence of water and/or by an increase of temperature. The presence of mannitol and other polyols may thus create a stability problem for compounds of formula I.

Until now, to avoid undesired reaction products, there was no choice but to avoid the presence of these polyols in compositions or to coat active compounds of formula I for example with a cellulose or acrylate polymer prior to formulation.

In the first case, using other excipients like microcrystalline cellulose impairs the taste of the tablets by the fact that microcrystalline cellulose is not entirely soluble in water and therefore can leave a sand-like feeling in the mouth.

In the second case, the thickness of the coating necessary for avoiding interactions between the active compounds of formula I and the polyol(s) impedes rapid liberation of the drug from the pharmaceutical form.

EP 0 811 374 A1 teaches that the entire dosage form must be free of reactive alcohols, including polyols. Therefore, palatability improving polyols may not be used in the entire oral composition according to this disclosure. Example 2 of EP 0 811 374, which is stated to demonstrate a preferred embodiment, clearly shows the absence of palatability improving polyols; the only polyol present in this composition is polyethyleneglycol, a high molecular weight polyol (MW 3350) which has a function different from taste masking.

7

It is the aim of the present invention to overcome this drawback of stability loss in the presence of polyols in a way which is both palatable and avoids disadvantageous changes in product performance.

The problem to be solved by the invention was therefore to improve the taste and palatability of oral compositions containing active compounds of formula I and palatability improving polyols whilst at the same time avoiding any stability impairment and maintaining optimal release kinetics for the active compound.

Taste masking polyols generally are solid and have a molecular weight of less than 3000.

The inventors have found that stability loss caused by interaction of active compounds of formula I and polyols correlates with decreasing molecular weights of the polyols.

Table 1. Molecular weights of some polyols

Polyols	MW
Xylitol	152.15
Mannitol	182.17
Sorbitol	182.17
Dextrose	198.17
Sucrose	342.30
Lactose	342.30
Maltodextrins	from 900.00
Alpha cyclodextrin	972.00
Beta cyclodextrin	1135.00
Gamma cyclodextrin	1297.00
Microcrystalline cellulose	36000

Generally, polyols with a low molecular weight, such as xylitol, mannitol, sorbitol, dextrose or sucrose (see Table 1) are reactive or very reactive and cause a large amount of undesired reaction products. On the other hand, polyols with a high molecular weight, such as cyclodextrins (see Table 1) are very little reactive.

Surprisingly, this correlation between the molecular weight and the reactivity is not true for lactose. Lactose has the same molecular weight as sucrose but shows practically no reactivity with the active compounds of formula I.

Very reactive polyols may therefore be defined as those polyols having a molecular weight of less than 300. Reactive polyols are those having a molecular weight between 300 and 950, with the exception of lactose.

6

X

It has further been found by the inventors that even reactive and very reactive polyols do not cause intolerable amounts of undesired reaction products with the active compounds of formula I if the molar ratio between these polyols and the active compound does not exceed 10. If the molar ratio between reactive or very reactive polyols and the active compound of formula I is not above 5, the percentage of undesired side products is even further minimised.

Based on these findings, the technical problem has been solved according to the present invention by providing a composition prepared from two formulations which contains in the first formulation the active compound of formula I and reactive or very reactive polyols only up to a critical level and which contains in the second formulation the polyols necessary to achieve a pleasant taste but no drug compound. Thereby, formation of undesired reaction products is largely eliminated and the unpleasant taste is efficiently reduced or masked.

This solution of the problem is very different from the teaching in EP 0 811 374 A1. This document teaches that the dosage form should be substantially free of reactive alcohols at the time the immediate-release cetirizine component is introduced into the dosage form and thereafter, thus reactive polyols do have to be excluded from the entire composition. The alcohols disclosed in EP 0 811 374 A1 perform a function completely different from this invention, namely either as solvents (low molecular weight alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol and glycerin) or as high molecular weight compounds (polyethylene glycol) to facilitate release of pseudoephedrine. The low molecular weight alcohols are removed before cetirizine is added to prevent undesired reaction products.

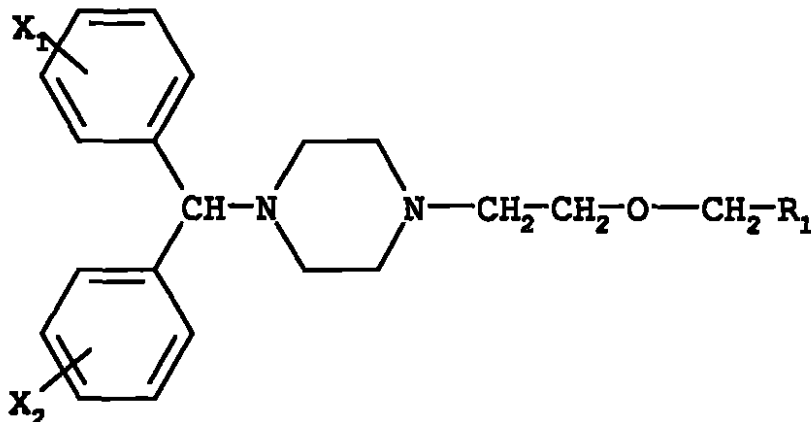
According to the present invention reactive polyols may be present in any amount in the second layer. Indeed, the presence of solid polyols with a molecular weight of less than 3000 in the second formulation according to the invention is needed for palatability improvement which is essential for pharmaceutical compositions which are chewable or quickly dissolving.

EP 0 811 374 A1 is not concerned with taste masking as the dosage form is not intended to be dispersed in the mouth but has to be swallowed in its entirety.

The invention relates thus to an oral pharmaceutical composition containing at least two separate formulations:

- a first formulation, which contains an active compound selected from 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic acids and their amides having the general formula I

Formula I



5 wherein

R_1 is a $-COOH$ group or a $-CONH_2$ group, and

X_1 and X_2 , taken separately, each represent a hydrogen atom, a halogen atom, a straight chain or branched C_1-C_4 alkoxy group or a trifluoromethyl group, as well as their pharmaceutically acceptable salts, geometrical isomers, enantiomers,
 10 diastereomers and mixtures thereof, and which first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 300 in a molar ratio between the polyol and active compound of formula I above 10; and

- a second formulation, which contains one or more solid polyol(s) with a
 15 molecular weight of less than 3000 and is free of any drug.

A solid polyol is defined as a polyol which is not liquid at room temperature under atmospheric pressure.

20 In a preferred embodiment, the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 10, with the exception of lactose. Since lactose has no significant reactivity with the active compounds of formula I, it may be present in higher ratios.

In another preferred embodiment of the invention, the first formulation does not
 25 contain polyols having a molecular weight of less than 300 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 5.

T/10

In a more preferred embodiment, the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 5 with the exception of lactose.

5 In a still more preferred embodiment, the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 300.

In another still more preferred embodiment, the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950, with the exception of lactose.

10 The term active compounds of formula I as used in this invention relates to 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic-acids and their amides having the general formula I as defined above and also to non-toxic, pharmaceutically acceptable salts, geometrical isomers, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof (racemates). In a preferred embodiment, the active compound in the first formulation is cetirizine dihydrochloride, levocetirizine dihydrochloride or efletirizine dihydrochloride.

15 The term drug includes the active compounds of formula I as well as any other drug.

Preferably, the oral pharmaceutical composition contains only one active ingredient.

20 Polyols used in the second formulation are typically those which have the ability to reduce the bitter taste of the active compounds of formula I and to improve the palatability of the preparation. Examples include sorbitol, xylitol, maltitol, dextrose, sucrose, polysaccharides and preferably mannitol.

The formulations are prepared in the form of powders, granules, solutions or suspensions.

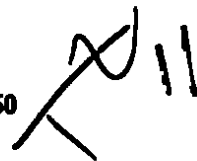
Solutions or suspensions are used to carry out a coating.

25 The first and/or second formulation can also contain an alcalinizing agent, preferably sodium citrate. This agent further decreases the production of undesired reaction products between polyols and active compounds of formula I.

30 The first formulation can contain one or more additional excipients such as colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, flavors or colorants or mixtures thereof.

The first formulation may also contain polyols provided that they do not fall under the provisos of a specific molecular weight in a specific molar ratio as set out above. The first formulation can still further contain non-polyol sweetening agents such as acesulfame K, aspartame, saccharine, saccharine sodium, cyclamate.

35 Flavors suitable for use in the present invention include essential oils and synthetic flavors such as citrus oils, fruit essences, peppermint oil, spearmint oil, clove



oil, oil of wintergreen, anise, eucalyptus and the like. Other artificial flavors known to those skilled in the art are also within the scope of this invention.

All forms of oral composition are envisaged by this invention, including tablets, chewing gums, effervescent tablets or dry syrup.

5 A dry syrup is defined as a solid formulation such as for example powder or granules destined to be administered orally in this form or after addition to a liquid.

Accordingly, the present invention relates in a particular embodiment to bi-layer tablets wherein each of the layers is prepared from one of the formulations.

Both formulations of powders are mixed separately and then compressed in a bi-layer rotary tablet press.

The term compression is defined as the reduction in volume of a powder bed due to the application of stress (see "Pharmaceutical powder compaction technology" edited by Göran Alderborn and Chryster Nyström, p. vii, Marcel Dekker, Inc., New York).

15 In another embodiment, the invention relates to a three-layer tablet wherein an inert layer separates the layers prepared from the two formulations.

Further tablet designs which are also in accordance with this invention include e.g. a "sandwich" design, wherein an inner layer made from one formulation is coated on both sides by layers made from the other formulation or double tablets having an inner core prepared from one formulation and an outer shell made from the other formulation or multi-layer tablets comprising further layers in addition to a first and second layer prepared from the first and second formulation.

A further embodiment of the invention relates to a dry syrup made of a mixture of the two formulations prepared in the form of granules, one containing the active compounds of formula I and one containing the polyol(s).

25 In this case, the powder formulations are mixed separately and then are compacted, milled and sieved separately and two kinds of granules are obtained. These granules are mixed together to give the final product.

A separate compaction of each formulation is preferred for preparing an effective dry syrup.

30 The term compaction is defined as the transformation of a powder into a coherent specimen of defined shape by powder compression (see "Pharmaceutical powder compaction technology" edited by Göran Alderborn and Chryster Nyström, p. vii, Marcel Dekker, Inc., New York).

A yet further embodiment of this invention relates to a chewing gum made up for instance of a core made from the first formulation and additionally containing the gum base and a coating made from the second formulation. Alternatively, the chewing gum

12
X

may be made up of core made from the second formulation and additionally containing the gum base and a coating made from the first formulation.

The gum base used in the present invention for the preparation of a chewing gum may be any suitable gum base known in the art, including natural and synthetic gum bases.

All compositions according to the present invention may contain one or more additional outer coatings.

When a cyclodextrin is present, the molar ratio between cyclodextrin and the active substance of formula I range from 10:1 to 1:1.

The weight ratio between the first formulation and the second formulation is 1:20 to 20:1.

The compositions according to the present invention are dispersible in the mouth and do not necessitate the uptake of water in contrast to the dosage form disclosed in EP 0 811 374A1 which has to be swallowed with water. The compositions of the present invention are for example in the form of orodispersible tablets (tablets to be placed in the mouth where they disperse rapidly before swallowing), they may be chewable or destined to be crunched or sucked.

Experimental results prove that compositions according to the present invention, which are dispersible in the mouth, are bioequivalent to swallowed dosage forms.

Preferably, the compositions according to the present invention are immediate-release formulations, i. e. pharmaceutical formulations having no or little impact on the rate of disposition of the active ingredient to the site of action.

Another embodiment relates to a method of preparing a composition in accordance with the present invention by separately preparing the first formulation, preparing the second formulation and combining the two formulations.

The formulations are obtained by usual technologies, such as compression, direct compression, granulation, wet granulation, coating. The technologies are known by the man skilled in the art.

Further taste masking technologies can be used together with this invention. The masking properties may be obtained by applying the masking technologies to one or both formulations.

The present invention is illustrated by the following examples.

Example 1. Cetirizine bi-layer chewable tablets.

Two formulations were prepared separately. Tables 2 and 3 give the compositions of these formulations.

13

Table 2. Composition of the cetirizine.2HCl formulation for bi-layer tablets.

Components	Composition (mg/tablet)
Cetirizine.2HCl	10.00
β cyclodextrin	82.50
Acesulfam K	3.50
Silica colloidal anhydrous	1.10
Microcrystalline cellulose	43.86
Flavors	0.80
Lactose monohydrate	55.00
Dyes	0.48
Magnesium stearate	2.76

Table 3. Composition of the mannitol formulation for bi-layer tablets.

Components	Composition (mg/tablet)
Mannitol	241.21
Acesulfam K	4.69
Flavors	1.00
Dyes	0.60
Magnesium stearate	2.50

Cetirizine and mannitol formulations were then compressed on a rotary bi-layer tablet press (eg Courtoy 292/43).

The tablets were placed at 25°C – 60 % relative humidity (RH), 30°C – 60 % RH and 40°C – 75 % RH during 3 months in aluminium/aluminium blisters (Alu/Alu blisters) and high density polyethylene (HDPE) bottles. Table 4 gives the results of this stability study.

Table 4. Stability study of cetirizine chewable bi-layer tablets.

Packaging	Conditions	Cetirizine (%)	Reaction products (%)
HDPE bottles	25°C – 60 % RH	100.50	0.10
	30°C – 60 % RH	100.00	0.20
	40°C – 75 % RH	99.27	0.29
Alu/Alu blisters	25°C – 60 % RH	96.28	0.10
	30°C – 60 % RH	99.32	BLQ
	40°C – 75 % RH	99.99	0.22

BLQ: below limit of quantification (= 0.1 %)

14

Water content, resistance to crushing, desintegration time, dissolution kinetic were also determined and all the tablets, whatever were the storage conditions, comply with all specifications.

5 **Example 2. Cetirizine dry syrup.**

Two formulations were prepared separately. Tables 5 and 6 give the compositions of these formulations.

10 **Table 5. Compositions of the cetirizine.2HCl formulations for dry syrups.**

Components	Composition (mg)		
	A	B	C
Cetirizine.2HCl	10.00	10.00	10.00
β cyclodextrin	82.50	82.50	82.50
Acesulfam K	3.00	3.00	3.00
Microcrystalline cellulose	279.00	83.70	0.00
Lactose monohydrate	0.00	195.30	0.00
Sodium citrate	25.50	25.50	0.00
Total	400.00	400.00	95.50

25 **Table 6. Composition of the mannitol formulation for dry syrups.**

Components	Composition (mg)	
	D	
Mannitol	399.60	
Flavor	0.40	
Total	400.00	

35 The formulations A, B, C and D were compacted, milled and sieved separately and granules A', B', C' and D' were obtained. The final composition of the dry syrups were obtained by mixing the granules A', B', C' and D' according to the proportions described in table 7.

1015

Table 7. Dry syrups compositions.

Compositions	Components (mg)			
	A'	B'	C'	D'
E	400.00	0.00	0.00	400.00
F	0.00	400.00	0.00	400.00
G	0.00	0.00	95.50	404.50
H	100.00	0.00	0.00	200.00

The dry syrups were placed at 25°C – 60 % RH, 30°C – 60 % RH and 40°C – 75 % RH during 10 weeks in Aluminium/Aluminium blisters. Table 8 gives the percentages of undesired reaction products detected in the preparations.

Table 8. Percentages of undesired reaction products in dry syrups after 10 weeks.

Compositions	Conditions	Reaction products (%)
E	25°C – 60 % RH	0.00
	30°C – 60 % RH	0.00
	40°C – 75 % RH	0.26
F	25°C – 60 % RH	0.00
	30°C – 60 % RH	0.00
	40°C – 75 % RH	0.31
G	25°C – 60 % RH	0.00
	30°C – 60 % RH	0.06
	40°C – 75 % RH	0.34
H	25°C – 60 % RH	0.03
	30°C – 60 % RH	0.04
	40°C – 75 % RH	0.30

All the formulations comply with the specifications.

Example 3. Cetirizine chewing gum.

A composition of a chewing gum made up of a core containing cetirizine, obtained by compression, and a coating containing the polyols is given in table 9.

17/16

Table 9. Composition of the chewing gum.

	Components	Composition (mg)
5	Core :	
	Cetirizine.HCl	10.00
	β cyclodextrin	100.00
	Gum base	660.00
	Aspartame	3.00
10	Acesulfame K	2.00
	Colloidal silica	30.00
	Talc	30.00
	Magnesium stearate	20.00
	Sweetener	65.00
15	Flavors	80.00
	Coating :	
	Xylitol	382.50
	Mannitol	85.00
	Polyethylene glycol 6000	10.00
20	Titanium dioxide	10.00
	Arabic gum	10.00
	Flavor	2.50
	Carnauba wax	0.0015

25

As it is the case for bilayer tablets and dry syrups, the chewing gum complies with the stability requirements.

2.1
(1)

CLAIMS

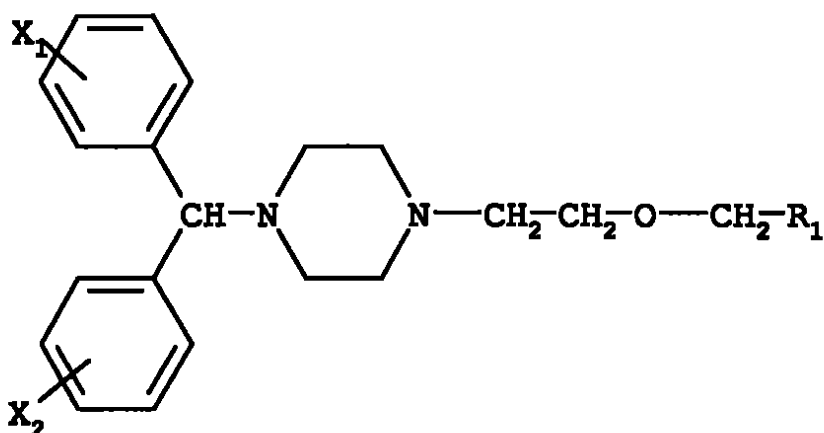
5

1. Oral pharmaceutical composition containing at least two separate formulations:

- a first formulation, which contains an active compound selected from 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]-acetic acids and their amides having the general formula I

10

Formula I



15

wherein

R₁ is a -COOH group or a -CONH₂ group, and

X₁ and X₂, taken separately, each represent a hydrogen atom, a halogen atom, a straight-chain or branched C₁-C₄ alkoxy group or a trifluoromethyl group as well as their pharmaceutically acceptable salts, geometrical isomers, enantiomers, diastereomers and mixtures thereof, and which first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 300 in a molar ratio between the polyol and active compound of formula I above 10; and

20

25

- a second formulation, which contains one or more solid polyol(s) with a molecular weight of less than 3000 and is free of any drug.

8-4-1

2. A composition according to claim 1 wherein the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 10, with the exception of lactose.
- 5
3. A composition according to claim 1 wherein the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 300 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 5.
- 10
4. A composition according to any of claims 1-3 wherein the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 300.
5. A composition according to any of claims 1-3 wherein the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950 in a molar ratio between polyol and active compound of formula I above 5, with the exception of lactose.
- 15
6. A composition according to any of claims 1-5 wherein the first formulation does not contain polyols having a molecular weight of less than 950, with the exception of lactose.
- 20
7. A composition according to any of claims 1-6 wherein the formulations are prepared in the form of powders, granules, solutions or suspensions.
- 25
8. A composition according to any of claims 1-7 wherein the polyol in the second formulation is mannitol.
9. A composition according to any of claims 1-7 wherein the polyol in the second formulation is a polysaccharide.
- 30
10. A composition according to any of claims 1-9 wherein at least one of the formulations further contains an alcalinizing agent.
11. A composition according to claim 10 wherein the alcalinizing agent is sodium citrate.
- 35

19
20

12. A composition according to any of claims 1-10 wherein the first formulation further contains one or more excipients selected from cyclodextrins, colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, flavors or colorants.
- 5 13. A composition according to any of claims 1-12 wherein the first formulation further contains non-polyol sweetening agents such as acesulfame K, aspartame, saccharine, saccharine sodium or cyclamate.
- 10 14. A composition according to any of claims 1-13 wherein the active compound in the first formulation is cetirizine dihydrochloride, levocetirizine dihydrochloride or efletirizine dihydrochloride.
- 15 15. A composition according to any of claims 1-14 wherein it is in the form of a chewing gum, tablet or effervescent tablet.
16. A composition according to claim 15 in the form of a multi-layer tablet wherein each of the layers is prepared from one of the formulations.
- 20 17. A composition according to claim 16 in the form of a multi-layer tablet wherein an inert layer separates the layers prepared from the two formulations.
- 25 18. A composition according to claim 15 wherein it is a tablet having an inner core prepared from one of the formulation and an outer shell prepared from the other formulation.
- 30 19. A composition according to claim 15 wherein it is a chewing gum that comprises
- a core made from the first formulation and additionally containing the gum base, and
 - a coating made from the second formulation.
20. A composition according to claim 15 wherein it is a chewing gum that comprises
- 35 - a core made from the second formulation and additionally containing the gum base, and

33
X
2

- a coating made from the first formulation.

21. A composition according to any of claims 1-14 wherein it is a dry syrup prepared from a mixture of two types of granules wherein one type of granules is made by compaction of the first formulation and the other type of granules is made by compaction of the second formulation.

5

22. A method of preparing a composition according to any of claims 1-21 by separately preparing the first formulation, preparing the second formulation and combining the two formulations.

10

2172

CON REFERENCIA A una Solicitud
de Patente cubana
correspondiente a la
Solicitud PCT/EP03/00260

RWS Group plc de Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, Inglaterra, por la presente declara que a su mejor saber y entender lo que sigue, documento preparado por uno de sus traductores competentes y que tiene conocimiento de las lenguas inglesa y española, es una traducción verdadera y exacta de la Solicitud PCT registrada con el no. PCT/EP03/00260.

Fecha: 11 de Mayo de 2004

S. ANTHONY

Directora

para, y en nombre de, RWS Group plc

12 MAI 2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de julio de 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/059328 A1

- (51) Clasificación internacional de patentes⁷: A61K 9/20, 31/495, 9/28, 9/16, 9/68
- (21) Número de solicitud internacional: PCT/EP03/00260
- (22) Fecha de la presentación internacional: 14 de enero de 2003 (14.01.2003)
- (25) Idioma de presentación: Inglés
- (26) Idioma de publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la prioridad: 02/000871.0 15 de enero de 2002 (15.01.2002) EP
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UCB, S.A. [BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruselas (BE).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/solicitantes (sólo US): FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Pont de Soleil 2A, B-4520 Wanze (BE). BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Saint-Jean 64, B-6120 Ham-Sur-Haut-Nalinnes (BE). GUICHAUX, Anthony [BE/BE]; Avenue A. Dezangré 31, B-1950 Kraainem (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des braves 12, B-1630 Linkebeek (BE).
- (74) Mandatorios: LÉCHIEN, Monique et al; UCB, S.A., Intellectual Property Department, Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruselas (BE).
- (81) Estados designados (nacionales): 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

Con informe de búsqueda internacional.

Para obtener explicación de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas, se hace referencia a las explicaciones ("Notas Explicativas sobre Códigos y Abreviaturas") al principio de cada edición periódica de la Gaceta del PCT.

(54) Title: FORMULATIONS

(54) Título: FORMULACIONES

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions for oral administration of active compounds.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral de compuestos activos.

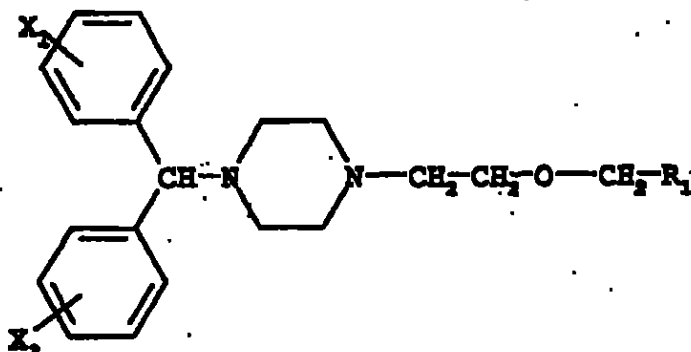
23

FORMULACIONES

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración oral de compuestos activos.

Los compuestos activos contemplados para uso en esta invención son ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

Fórmula I



en donde

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

X₁ y X₂, considerados por separado, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I son antagonistas del receptor H₁ de histamina activos por vía oral y selectivos. Los mismos se describen en el documento EP 0 058 146, cuyo contenido se incorpora en esta memoria por referencia. Ejemplos de estos compuestos incluyen cetirizina, en su forma de dihidrocloruro, comercializada bajo el nombre comercial Zyrtec®, su enantiómero (S), levocetirizina, en su forma de dihidrocloruro comercializada bajo el nombre comercial Xyzal® y efletirizina en su forma de dihidrocloruro.

124
/

Un problema importante encontrado con las formulaciones orales de estos compuestos activos es su sabor causado por el carácter amargo de los compuestos activos de fórmula I. Esto es particularmente acusado en las preparaciones masticables y de disolución rápida.

En la técnica anterior se han realizado varios intentos para enmascarar el amargor de agentes activos en general.

El documento US 5.244.881, por ejemplo, expone que la inclusión en ciclodextrina puede enmascarar el sabor amargo del agente activo imipramina o su derivado trimipramina. El complejo de inclusión se prepara disolviendo imipramina o trimipramina y ciclodextrina en una pequeña cantidad de agua o disolvente, mezclando cuidadosamente la mixtura obtenida y evaporando dicha mixtura.

Sin embargo, el enmascaramiento del sabor no es siempre suficiente para obtener composiciones farmacéuticas agradables al paladar. Un carácter satisfactorio agradable al paladar requiere usualmente además la adición de polioles a la composición. El término "poliol", tal como se utiliza en esta memoria incluye xilitol, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, lactosa, maltodextrinas, alfa-ciclodextrinas, beta-ciclodextrinas, gamma-ciclodextrinas y polisacáridos, pero no se limita a los mismos. El manitol ha resultado ser una sustancia particularmente adecuada para la mejora de la palatabilidad de las preparaciones que contienen compuestos activos de fórmula I. Tales composiciones tienen, sin embargo, un inconveniente importante. Los compuestos de fórmula I en presencia de ciertos polioles, con inclusión de manitol, pueden dar como resultado productos de reacción indeseables tales como por ejemplo los descritos en el documento EP 0 811 374 A1. Esta reacción secundaria se incrementa en presencia de agua y/o por un aumento de la temperatura. La presencia de manitol y otros polioles puede crear

por tanto un problema de estabilidad para los compuestos de fórmula I.

Hasta ahora, con objeto de evitar productos de reacción indeseables, no existía ninguna otra elección salvo evitar la presencia de estos polioles en las composiciones o recubrir los compuestos activos de fórmula I por ejemplo con un polímero de celulosa o acrilato antes de la formulación.

En el primer caso, la utilización de otros excipientes tales como celulosa microcristalina empeora el sabor de las tabletas por el hecho de que la celulosa microcristalina no es enteramente soluble en agua y por consiguiente puede dejar una sensación como de arena en la boca.

En el segundo caso, el espesor de recubrimiento necesario para evitar interacciones entre los compuestos activos de fórmula I y el o los polioles impide la liberación rápida del fármaco a partir de la forma farmacéutica.

El documento EP 0 811 374 A1 expone que la forma de dosificación entera tiene que estar exenta de alcoholes reactivos, con inclusión de polioles. Por consiguiente, no pueden utilizarse polioles mejoradores de la palatabilidad en la composición oral entera de acuerdo con esta descripción. El Ejemplo 2 de EP 0 811 374, que se presenta para demostrar una realización preferida, muestra claramente la ausencia de polioles mejoradores de la palatabilidad; el único poliol presente en esta composición es polietilenglicol, un poliol de peso molecular alto (PM 3350) que tiene una función distinta del enmascaramiento del sabor.

El objeto de la presente invención es resolver este inconveniente de pérdida de estabilidad en presencia de polioles de una manera que, a la vez, es agradable al paladar y evita cambios desventajosos en la eficiencia del producto.

El problema a resolver por la invención fue por consiguiente mejorar el sabor y la palatabilidad de las

composiciones orales que contienen compuestos activos de fórmula I y polioles mejoradores de la palatabilidad evitando al mismo tiempo el deterioro de la estabilidad y manteniendo una cinética de liberación óptima para el compuesto activo.

Los polioles enmascaradores del sabor son generalmente sólidos y tienen un peso molecular menor que 3000.

Los autores de la invención han encontrado que la pérdida de estabilidad causada por interacción de los compuestos activos de fórmula I y con los polioles está correlacionada con los pesos moleculares decrecientes de los polioles.

Tabla 1. Pesos moleculares de algunos polioles

Polioles	PM
Xilitol	152,15
Manitol	182,17
Sorbitol	182,17
Dextrosa	198,17
Sacarosa	342,30
Lactosa	342,30
Maltodextrinas	a partir de 900,00
Alfa-ciclodextrina	972,00
Beta-ciclodextrina	1135,00
Gamma-ciclodextrina	1297,00
Celulosa microcristalina	36000

Generalmente, los polioles con un peso molecular bajo, tales como xilitol, manitol, sorbitol, dextrosa o sacarosa (véase Tabla 1) son reactivos o muy reactivos y causan una gran cantidad de productos de reacción indeseables. Por el contrario, los polioles con un peso molecular alto, tales como ciclodextrinas (véase Tabla 1) son muy poco reactivos.

Sorprendentemente, esta correlación entre el peso molecular y la reactividad no es cierta para la lactosa. La lactosa tiene el mismo peso molecular que

la sacarosa, pero no muestra prácticamente reactividad alguna con los compuestos activos de fórmula I.

Los polioles muy reactivos pueden definirse por consiguiente como aquellos polioles que tienen un peso molecular menor que 300. Polioles reactivos son aquéllos que tienen un peso molecular comprendido entre 300 y 950, con la excepción de lactosa.

Adicionalmente, los inventores han encontrado que incluso polioles reactivos y muy reactivos no causan cantidades intolerables de productos de reacción indeseables con los compuestos activos de fórmula I si la relación molar entre estos polioles y el compuesto activo no excede de 10. Si la relación molar entre los polioles reactivos o muy reactivos y el compuesto activo de fórmula I no es superior a 5, el porcentaje de productos secundarios indeseables se minimiza aún más.

Sobre la base de estos descubrimientos, el problema técnico se ha resuelto de acuerdo con la presente invención proporcionando una composición preparada a partir de dos formulaciones que contiene en la primera formulación el compuesto activo de fórmula I y polioles reactivos o muy reactivos solamente hasta un nivel crítico y que contiene en la segunda formulación los polioles necesarios para alcanzar un sabor agradable pero no contiene cantidad alguna de compuesto fármaco. De este modo, la formación de productos de reacción indeseables se elimina en gran parte y el sabor desagradable se reduce o enmascara eficientemente.

Esta solución del problema es muy diferente de la doctrina del documento EP 0 811 374 A1. Este documento expone que la forma de dosificación debería estar sustancialmente exenta de alcoholes reactivos en el momento en que el componente cetirizina de liberación inmediata se introduce en la forma de dosificación y después de ello, por lo que los polioles reactivos tienen que estar excluidos de la composición entera. Los alcoholes descritos en el documento EP 0 811 374 A1

realizan una función completamente diferente de esta invención, a saber, como disolventes (alcoholes de peso molecular bajo tales como metanol, etanol, isopropanol y glicerina) o como compuestos de peso molecular alto (polietilenglicol) para facilitar la liberación de pseudoefedrina. Los alcoholes de peso molecular bajo se eliminan antes de añadir la cetirizina para evitar productos de reacción indeseables.

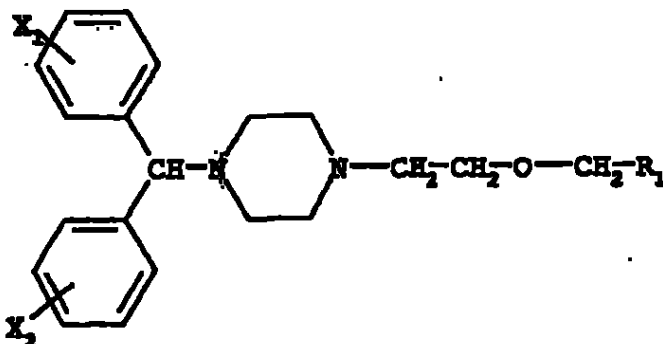
De acuerdo con la presente invención, pueden estar presentes polioles reactivos en cualquier cantidad en la segunda capa. De hecho, la presencia de polioles sólidos con un peso molecular inferior a 3000 en la segunda formulación de acuerdo con la invención es necesaria para la mejora de la palatabilidad que es esencial para composiciones farmacéuticas que son masticables o que se disuelven rápidamente.

El documento EP 0 811 374 A1 no se refiere al enmascaramiento del sabor, dado que la forma de dosificación no tiene por objeto dispersarse en la boca sino que tiene que tragarse íntegramente.

La invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica oral que contiene al menos dos formulaciones separadas:

- una primera formulación, que contiene un compuesto activo seleccionado de ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

Fórmula I



en donde

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

X₁ y X₂, considerados por separado, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros, y mezclas de los mismos, no conteniendo dicha primera formulación polioles que tengan un peso molecular menor que 300 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 10; y

- una segunda formulación, que contiene uno o más polioles sólidos con un peso molecular menor que 3000 y está exenta de cualquier fármaco.

Un poliol sólido se define como un poliol que no es líquido a la temperatura ambiente a la presión atmosférica.

En una realización preferida, la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 10, con la excepción de lactosa. Dado que la lactosa no tiene ninguna reactividad significativa con los compuestos activos de fórmula I, la misma puede estar presente en relaciones más altas.

En otra realización preferida de la invención, la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 300 en una relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 5.

En una realización más preferida, la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 5, con la excepción de lactosa.

En una realización todavía más preferida, la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 300.

30
X
h

En otra realización todavía más preferida, la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950, con la excepción de lactosa.

5 El término compuesto activo de fórmula I, tal como se utiliza en esta invención, hace referencia a ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I como se define arriba y también a sales no tóxicas farmacéuticamente
10 aceptables, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos (racematos). En una realización preferida, el compuesto activo en la primera formulación es dihidrocloruro de cetirizina, dihidrocloruro de levocetirizina o dihidrocloruro de
15 efletirizina.

El término fármaco incluye los compuestos activos de fórmula I así como cualquier otro fármaco.

Preferiblemente, la composición farmacéutica oral contiene sólo un ingrediente activo.

20 Los polioles utilizados en la segunda formulación son típicamente aquéllos que tienen capacidad de reducir el sabor amargo de los compuestos activos de fórmula I y mejorar la palatabilidad de la preparación. Ejemplos incluyen sorbitol, xilitol, maltitol,
25 dextrosa, sacarosa, polisacáridos y preferiblemente manitol.

Las formulaciones se preparan en forma de polvos, gránulos, soluciones o suspensiones.

Se utilizan soluciones o suspensiones para
30 realizar un recubrimiento.

La formulación primera y/o segunda puede contener también un agente alcalinizante, preferiblemente citrato de sodio. Este agente reduce adicionalmente la formación de productos de reacción indeseables entre
35 los polioles y los compuestos activos de fórmula I.

La primera formulación puede contener uno o más excipientes adicionales tales como sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina, estearato de

magnesio, saborizantes o colorantes o mezclas de los mismos.

La primera formulación puede contener también polioles con la condición de que los mismos no caigan dentro de las salvedades de un peso molecular específico en una relación molar específica como se ha expuesto anteriormente. La primera formulación puede contener además agentes edulcorantes distintos de los polioles tales como acesulfamo K, aspartamo, sacarina, sal de sodio de sacarina, y ciclamato.

Saborizantes adecuados para uso en la presente invención incluyen aceites esenciales y saborizantes sintéticos tales como aceites cítricos, esencias de frutas, aceite de menta, aceite de hierbabuena, aceite de clavo, aceite de gaulteria, anís, eucalipto y análogos. Otros saborizantes artificiales conocidos por los expertos en la técnica están también comprendidos dentro del alcance de esta invención.

Todas las formas de composición oral están contempladas por esta invención, con inclusión de tabletas, gomas de mascar, tabletas efervescentes o jarabe seco.

Un jarabe seco se define como una formulación sólida tal como por ejemplo polvo o gránulos, destinada a ser administrada por vía oral en esta forma o después de adición a un líquido.

De acuerdo con ello, la presente invención se refiere en una realización particular a tabletas de dos capas en donde cada una de las capas se prepara a partir de una de las formulaciones.

Ambas formulaciones de polvos se mezclan por separado y se comprimen luego en una prensa rotativa de tabletas de dos capas.

El término compresión se define como la reducción en volumen de un lecho de polvo debida a la aplicación de fuerza (véase "Pharmaceutical powder compaction technology", editado por Göran Alderborn y Chryster Nyström, p. vii, Marcel Dekker, Inc., Nueva York).

En otra realización, la invención se refiere a una tableta de tres capas en donde una capa inerte separa las capas preparadas a partir de las dos formulaciones.

5 Diseños de tabletas adicionales que están también de acuerdo con esta invención incluyen v.g. un diseño de tipo "sándwich", en el cual una capa interior producida a partir de una formulación está recubierta por ambos lados por capas producidas a partir de la otra formulación o tabletas dobles que tienen un núcleo
10 interno preparado a partir de una formulación y una envoltura exterior producida a partir de la otra formulación, o tabletas multicapa que comprenden capas adicionales además de una primera y una segunda capa preparadas a partir de la primera y segunda
15 formulación.

Una realización adicional de la invención se refiere a un jarabe seco producido a partir de una mezcla de las dos formulaciones preparadas en la forma de gránulos, una de las cuales contiene los compuestos
20 activos de fórmula I y una que contiene el o los polioles.

En este caso, las formulaciones de polvo se mezclan por separado y se compactan, muelen y tamizan luego por separado, obteniéndose dos clases de gránulos. Estos gránulos se mezclan entre sí para dar
25 el producto final.

Para preparar un jarabe seco eficaz se prefiere una compactación separada de cada formulación.

El término compactación se define como la transformación de un polvo en un espécimen coherente de forma definida por compresión del polvo (véase
30 "Pharmaceutical powder compaction technology", editado por Göran Alderborn y Chryster Nyström, p. vii, Marcel Dekker, Inc., Nueva York).

35 Otra realización adicional de esta invención se refiere a una goma de mascar producida por ejemplo a partir de un núcleo producido a partir de la primera formulación y que contiene adicionalmente la base de goma y un recubrimiento producido a partir de la

33

segunda formulación. Alternativamente, la goma de mascar puede estar constituida por un núcleo producido a partir de la segunda formulación y que contiene adicionalmente la base de goma y un recubrimiento producido a partir de la primera formulación.

La base de goma utilizada en la presente invención para la preparación de una goma de mascar puede ser cualquier base de goma adecuada conocida en la técnica, con inclusión de bases de goma naturales y sintéticas.

Todas las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más recubrimientos externos adicionales.

Cuando está presente una ciclodextrina, la relación molar entre ciclodextrina y la sustancia activa de fórmula I está comprendida entre 10:1 y 1:1.

La relación en peso entre la primera formulación y la segunda formulación es 1:20 a 20:1.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son dispersables en la boca y no requieren la ingestión de agua, en contraste con la forma de dosificación descrita en el documento EP 0.811.374 A1 que tiene que ser tragado con agua.

Las composiciones de la presente invención se encuentran por ejemplo en la forma de tabletas orodispersables (tabletas que deben ponerse en la boca, en la cual se dispersan rápidamente antes de tragarlas), y pueden ser masticables o destinadas a ser trituradas entre los dientes o chupadas.

Los resultados experimentales demuestran que las composiciones de acuerdo con la presente invención, que son dispersables en la boca, son bioequivalentes a las formas de dosificación tragadas.

Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención son formulaciones de liberación inmediata, es decir formulaciones farmacéuticas que no tienen impacto alguno o tienen sólo un pequeño impacto sobre la tasa de disposición del ingrediente activo en el sitio de acción.

Otra realización se refiere a un método de preparación de una composición de acuerdo con la presente invención preparando por separado la primera formulación, preparando la segunda formulación y combinando las dos formulaciones. Las formulaciones se obtienen por tecnologías usuales, tales como compresión, compresión directa, granulación, granulación húmeda, y recubrimiento. Las tecnologías son conocidas por las personas expertas en la técnica.

Pueden utilizarse tecnologías adicionales de enmascaramiento del sabor junto con esta invención. Las propiedades de enmascaramiento pueden obtenerse por aplicación de las tecnologías de enmascaramiento a una o ambas formulaciones.

La presente invención se ilustra por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1. Tabletas de cetirizina masticables de dos capas.

Se prepararon por separado dos formulaciones. Las Tablas 2 y 3 dan las composiciones de estas formulaciones.

Tabla 2. Composición de la formulación cetirizina.2HCl para tabletas de dos capas.

Componentes	Composición (mg/tableta)
Cetirizina.2HCl	10,00
β -ciclodextrina	82,50
Acesulfamo K	3,50
Sílice coloidal anhidra	1,10
Celulosa microcristalina	43,86
Saborizantes	0,80
Monohidrato de lactosa	55,00
Colorantes	0,48
Estearato de magnesio	2,76

Tabla 3. Composición de la formulación de manitol para tabletas de dos capas.

Componentes	Composición (mg/tableta)
Manitol	241,21
Acesulfamo K	4,69
Saborizantes	1,00
Colorantes	0,60
Estearato de magnesio	2,50

5 Las formulaciones de cetirizina y manitol se comprimieron luego en una prensa rotativa de tabletas de dos capas (v.g. Courtoy 292/43).

10 Las tabletas se dejaron a 25°C y humedad relativa (RH) de 60%, 30°C-60% RH y 40°C-75% RH durante 3 meses en envases burbuja aluminio/aluminio (envases burbuja Alu/Alu) y botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). La Tabla 4 da los resultados de este estudio de estabilidad.

Tabla 4. Estudio de estabilidad de tabletas de dos capas masticables de cetirizina.

Envase	Condiciones	Cetirizina (%)	Productos de reacción (%)
Botellas de HDPE	25°C-60% RH	100,50	0,10
	30°C-60% RH	100,00	0,20
	40°C-75% RH	99,27	0,29
Envases burbuja Alu/Alu	25°C-60% RH	96,28	0,10
	30°C-60% RH	99,32	BLQ
	40°C-75% RH	99,99	0,22

BLQ: inferior al límite de cuantificación (= 0,1%)

20 Se determinaron también el contenido de agua, la resistencia al aplastamiento, el tiempo de desintegración, y la cinética de disolución, y la totalidad de las tabletas, cualesquiera que fuesen las condiciones de almacenamiento, cumplen con todas las especificaciones.

Ejemplo 2: Jarabe seco de cetirizina.

Se prepararon por separado dos formulaciones. Las Tablas 5 y 6 dan las composiciones de estas formulaciones.

Tabla 5. Composiciones de las formulaciones de cetirizina.2HCl para jarabes secos.

5

Componentes	Composición (mg)		
	A	B	C
Cetirizina.2HCl	10,00	10,00	10,00
β -ciclodextrina	82,50	82,50	82,50
Acesulfamo K	3,00	3,00	3,00
Celulosa microcristalina	279,00	83,70	0,00
Lactosa monohidratada	0,00	195,30	0,00
Citrato de sodio	25,50	25,50	0,00
Total	400,00	400,00	95,50

Tabla 6. Composición de la formulación de manitol para jarabes secos.

Componentes	Composición (mg)	
	D	
Manitol	399,60	
Saborizante	0,40	
Total	400,00	

10 Las formulaciones A, B, C y D se compactaron, molieron y tamizaron por separado y se obtuvieron gránulos A', B', C' y D'. La composición final de los jarabes secos se obtuvo por mezcla de los gránulos A', B', C' y D' de acuerdo con las proporciones descritas en la Tabla 7.

15

32

Tabla 7. Composiciones de los jarabes secos.

Composiciones	Componentes (mg)			
	A'	B'	C'	D'
E	400,00	0,00	0,00	400,00
F	0,00	400,00	0,00	400,00
G	0,00	0,00	95,50	404,50
H	100,00	0,00	0,00	200,00

5 Los jarabes secos se dejaron a 25°C-60% RH, 30°C-60% RH y 40°C-75% RH durante 10 semanas en envases burbuja aluminio/aluminio. La Tabla 8 da los porcentajes de productos de reacción indeseables detectados en las preparaciones.

10 Tabla 8. Porcentajes de productos de reacción indeseables en jarabes secos después de 10 semanas.

Composiciones	Condiciones	Productos de reacción (%)
E	25°C-60% RH	0,00
	30°C-60% RH	0,00
	40°C-75% RH	0,26
F	25°C-60% RH	0,00
	30°C-60% RH	0,00
	40°C-75% RH	0,31
G	25°C-60% RH	0,00
	30°C-60% RH	0,06
	40°C-75% RH	0,34
H	25°C-60% RH	0,03
	30°C-60% RH	0,04
	40°C-75% RH	0,30

Todas las formulaciones cumplen con las especificaciones.

Ejemplo 3. Goma de mascar con cetirizina.

Una composición de una goma de mascar producida a partir de un núcleo que contiene cetirizina, obtenido por compresión, y un recubrimiento que contiene los polioles se da en la Tabla 9.

5 Tabla 9. Composición de la goma de mascar.

<u>Componentes</u>	<u>Composición (mg)</u>
Núcleo:	
Cetirizina.HCl	10,00
β -ciclodextrina	100,00
Base de goma	660,00
Aspartamo	3,00
Acesulfamo K	2,00
Sílice coloidal	30,00
Talco	30,00
Estearato de magnesio	20,00
Edulcorante	65,00
Saborizantes	80,00
Recubrimiento:	
Xilitol	382,50
Manitol	85,00
Polietilenglicol 6000	10,00
Dióxido de titanio	10,00
Goma arábiga	10,00
Saborizante	2,50
Cera de carnauba	0,0015

Como sucede en el caso de las tabletas de dos capas y los jarabes secos, la goma de mascar cumple con los requerimientos de estabilidad.

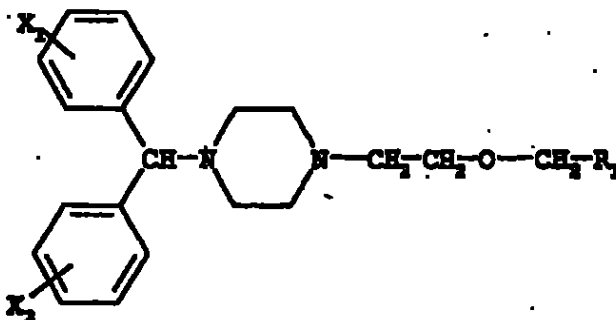
39
JREIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral que contiene al menos dos formulaciones separadas:

- 5 - una primera formulación, que contiene un compuesto activo seleccionado de ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

Fórmula I

10.



en donde

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

- 15 X₁ y X₂, considerados por separado, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, no conteniendo dicha primera formulación polioles que tengan un peso molecular menor que 300 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 10; y
- 20
- 25

- una segunda formulación, que contiene uno o más polioles sólidos con un peso molecular menor que 3000 y está exenta de cualquier fármaco.

- 30 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una

relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 10, con la excepción de lactosa.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 300 en una relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 5.

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 300.

5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una relación molar entre poliol y compuesto activo de fórmula I superior a 5, con la excepción de lactosa.

6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950, con la excepción de lactosa.

7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde las formulaciones se preparan en forma de polvos, gránulos, soluciones o suspensiones.

8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el poliol de la segunda formulación es manitol.

9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el poliol en la segunda formulación es un polisacárido.

10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde al menos una de las formulaciones contiene adicionalmente un agente alcalinizante.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el agente alcalinizante es citrato de sodio.

F-24

12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la primera formulación contiene adicionalmente uno o más excipientes seleccionados de ciclodextrinas, sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, saborizantes o colorantes.
13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la primera formulación contiene adicionalmente agentes edulcorantes distintos de los polioles tales como acesulfamo K, aspartamo, sacarina, sal de sodio de sacarina, o ciclamato.
14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el compuesto activo en la primera formulación es dihidrocloruro de cetirizina, dihidrocloruro de levocetirizina o dihidrocloruro de efletirizina.
15. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la misma se encuentra en la forma de una goma de mascar, una tableta o una tableta efervescente.
16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en forma de una tableta multicapa, en donde cada una de las capas se prepara a partir de una de las formulaciones.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 en forma de una tableta multicapa, en donde una capa inerte separa las capas preparadas a partir de las dos formulaciones.
18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la misma es una tableta que tiene un núcleo interno preparado a partir de una de las formulaciones y una envoltura exterior preparada a partir de la otra formulación.
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la misma es una goma de mascar que comprende
- un núcleo producido a partir de la primera formulación y que contiene adicionalmente la base de goma, y

- un recubrimiento producido a partir de la segunda formulación.

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la misma es una goma de mascar que comprende

- un núcleo producido a partir de la segunda formulación y que contiene adicionalmente la base de goma, y

- un recubrimiento producido a partir de la primera formulación.

21. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la misma es un jarabe seco preparado a partir de una mezcla de dos tipos de gránulos donde un tipo de gránulos está producido por compactación de la primera formulación y el otro tipo de gránulos está producido por compactación de la segunda formulación.

22. Un método de preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 preparando por separado la primera formulación, preparando la segunda formulación y combinando las dos formulaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 17.40.WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/ 00260	International filing date (day/month/year) 14/01/2003	Priority date (day/month/year) 15/01/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/20		
Applicant UCB, S.A. 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 19/07/2003	Date of completion of this report 30/10/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer STEVNSBORG N Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 03/ 00260

1A
X

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).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LECHIEN, Monique
UCB, S.A.
Intellectual Property Department
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

Date of mailing (day/month/year) 20 March 2003 (20.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 17.40.WO	
International application No. PCT/EP03/00260	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant UCB, S.A. et al	International filing date (day/month/year) 14 January 2003 (14.01.03) Priority date (day/month/year) 15 January 2002 (15.01.02)

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
15 Janu 2002 (15.01.02)	02/000871.0	EP	13 Febr 2003 (13.02.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 9838
--	---

Form PCT/IB/304 (July 1998)

005633628

21 MAI 2003

MMT OK

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LECHIEN, Monique
UCB, S.A.
Intellectual Property Department
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

Date of mailing (day/month/year)

03 June 2004 (03.06.2004)

Applicant's or agent's file reference

17.40.WO

International application No.

PCT/EP2003/000260

International filing date (day/month/year)

14 January 2003 (14.01.2003)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

UCB, S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

UCB FARCHIM, S.A.
Z.I. de Planchy
Ch. de Croix Blanche, 10
C.P. 411
CH-1630 Bulle
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Assignment.

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

07 JUN 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/20 A61K31/495 A61K9/28 A61K9/16 A61K9/68

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 01133 A (NOLF PHILIPPE ;VRANCKX HENRI (BE); BERWAER MONIQUE (BE); DELEERS M) 14 January 1999 (1999-01-14) page 3, line 23 - line 32 page 8, line 1 - line 10; example 6	1-15,22
X	EP 0 636 364 A (MCNEIL PPC INC) 1 February 1995 (1995-02-01) page 6, line 39 - line 43 page 7, line 46 -page 8, line 49	1-15,22
X	EP 0 890 358 A (GERGELY GERHARD) 13 January 1999 (1999-01-13) page 2, line 23 - line 47 page 3, line 26 - line 29 page 7 -page 8; examples 17-23 page 9, line 22 - line 26 claims 1-11	1-22

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

12 February 2003

Date of mailing of the international search report

19/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-5040, Tx. 81 661 epo nl,
Fax (+31-70) 340-5010

Authorized officer

Müller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00260

49
2/19

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 811 374 A (PFIZER) 10 December 1997 (1997-12-10) cited in the application page 12 -page 13; example 2	1-7, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/00260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9901133 A	14-01-1999	BE 1011251 A3	01-06-1999
		AT 224717 T	15-10-2002
		AU 727140 B2	07-12-2000
		AU 8201598 A	25-01-1999
		WO 9901133 A1	14-01-1999
		BR 9810495 A	12-09-2000
		CN 1261799 T	02-08-2000
		DE 69808297 D1	31-10-2002
		DK 994710 T3	20-01-2003
		EP 0994710 A1	26-04-2000
		JP 2002508773 T	19-03-2002
		NZ 501820 A	27-10-2000
		PL 337794 A1	11-09-2000
		US 2002032217 A1	14-03-2002
EP 0636364 A	01-02-1995	AT 196422 T	15-10-2000
		BR 1100776 A3	08-02-2000
		BR 9402962 A	11-04-1995
		CA 2128820 A1	28-01-1995
		DE 69425932 D1	26-10-2000
		DE 69425932 T2	22-02-2001
		DK 636364 T3	09-10-2000
		EP 0636364 A1	01-02-1995
		ES 2152966 T3	16-02-2001
		GR 3035045 T3	30-03-2001
		PT 636364 T	29-12-2000
		SI 636364 T1	30-06-2001
		US 5876759 A	02-03-1999
EP 0890358 A	13-01-1999	EP 0890358 A1	13-01-1999
		AU 8212398 A	08-02-1999
		WO 9902137 A1	21-01-1999
EP 0811374 A	10-12-1997	CA 2206233 A1	29-11-1997
		EP 0811374 A1	10-12-1997
		JP 3174285 B2	11-06-2001
		JP 10045596 A	17-02-1998
		US 2002012700 A1	31-01-2002
		US 6171618 B1	09-01-2001

03

99.436- 16.89.00
84401
50
151

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) UCB Farchim SA (AG-Ltd)

domiciliado(s) en

domiciled in Z.I.Planchy, Chemin
de Croix Blanche 10 C.P.411, CH1630

Bulle (Switzerland)

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o
HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá,
Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficiente, para recibir de las
oficinas y autoridades colombianas administrativas,
judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso,
la obtención de patentes de invención, registros de
marcas, diseños industriales, modelos de utilidad,
depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros
de derechos de autor y contratos sobre los mismos,
obtención de certificados de obtentor de variedades
vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones,
anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o
domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de
licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir
como demandante o como demandado en cualquier
instancia y recurso ante cualquier juez, corporación,
funcionario público o autoridad en acciones judiciales,
administrativas y de policía tales como: oposiciones al
registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación
y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas
de la obtención o explotación de licencias; acciones de
competencia desleal; demandas penales; acciones de
indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones
a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos
de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en
otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or
HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá,
Colombia, my (our) true and lawful attorneys with
special, ample and sufficient power to obtain from the
Colombian administrative, judicial and police offices and
authorities, in any instance, privileges of patents of
invention, registration of trademarks, industrial designs
and utility models; registration of commercial names
and emblems, registration of copyright and contracts
related thereto, certificates of obtainers of vegetable
varieties, as well as extensions, renewals and records
of assignments and changes of name and domicile
related to the above; to prepare, prosecute and register
licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in
any instance or recourse, and before any judge,
corporation, public official or authority in judicial,
administrative and police actions, such as: oppositions
to the registration of trademarks; caducity, cancellation
and nullity actions; claim actions derived from the
obtaining or exploitation of licenses, action of unfair
competition; penal demands, actions of indemnities for
damages; claims or observations on patent
applications, models, industrial designs and utility
models; in the exercise of preventive measures; and in
other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones,
nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos,
cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o
desistír a derechos concedidos o en curso de concesión;
recibir toda clase de documentos y valores, dando el
descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al efecto
indicado y tomar todas las medidas que creyeran
conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses,
con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file
applications, formulate descriptions, amendments,
protests, declarations, oppositions, cancellations,
nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and
assessments prescribed by law, renounce or waive the
rights granted or in the process of granting; to receive
all kinds of documents and valuables, giving the
respective release of receipt, and, in general, to take
before said authorities the necessary steps to such
effect, and any measures that they may deem pertinent
to the safeguard of my (our) interest(s) with all the
other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como
la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de
sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones.
Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE
y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la
Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados
en Colombia, con facultades para recibir notificaciones
y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm
deed, settle and compromise on my (our) behalf, and
to substitute this power in whole or in part and to
revoke substitutions. At the same time I (We) hereby
appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR
GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso
9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial
attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de de 19

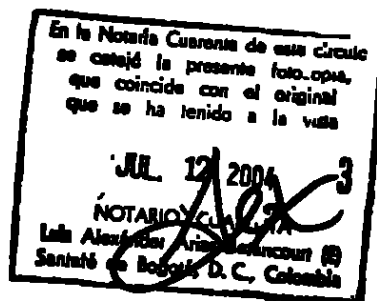
this 23 day February 2001

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Henriette Van Caenegem
Title
Proxy and Legal Representative



May de
personally appeared before me

On this day of
personally appeared before me

o quien conozco, y de quien me consta que firmó el
entire document, duly sworn and declared
y dijo que él es

Henriette Van Caelhagen
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
Proxy and Legal Representative
of UCB Farchim SA (Ag-Ltd)

Sociedad legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para emitir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la empresa compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
emite este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to execute
this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista los
problemas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

Estado de
con fecha

State of Belgium
under date of May 3rd, 2001.

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

and that he (she) who grants the present power of
attorney is her Representative.

Notario Público (seal)

Public Notary (seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

de de , comparecieron
and me

On this 27th day of March of 2001
personally appeared before me

Mrs Henriette Van Caelhagen

a quien (as) conozco y me consta que exhibió (los)
personales (firmantes) del documento que precede y
quien(s) declaro(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

who (they) known to me and who (they) exhibited the
foregoing document and he (they) declared he (they)
granted the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notario Público (seal)

Notary Public (seal)

LEGALIZATION ANTE COMISARIO COLOMBIANO EN
COMERCIO.

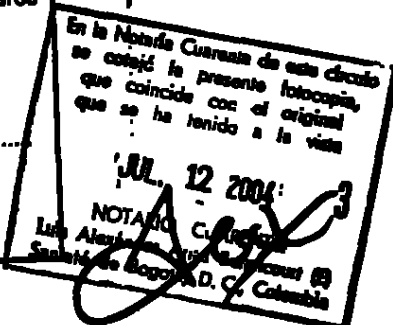
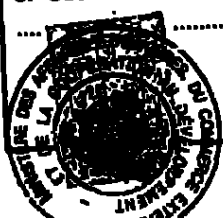
LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN COMMISSIONER IN
COMMERCE.



APOSTILLE.

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961).

1. Pays : Belgique
2. a été signé par T. Van Halteren
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau / timbre de Bruxelles
5. à Bruxelles
6. le 28-03-2001
7. par le Ministère des Affaires Etrangères, du Commerce
Extérieur et de la Coopération au Développement
8. sous n° 40192
9. Sceau / timbre :
10. Signature :



52
M

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un **PODER** otorgado por **HCB Farchim SA (AG-Ltd)** sociedad domiciliada en Z.I. Planchy, Chemin de Croix Blanche 10 C.P. 411, CH1630 Bulle, (Suiza) al doctor **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, y firmado por **Henriette Van Caeneg**, Apoderado y Representante Legal, el 23 de Febrero de 2001.
El texto del poder no se traduce ya que se encuentra en Español.

Y de un **CERTIFICADO NOTARIAL DE SOCIEDAD** otorgado a **Henriette Van Caenegem** en su calidad de Apoderado y Representante Legal de **UCB Farchim SA (Ag-Ltd)** , por el Notario **T. VAN HALTEREN**, el 27 de Marzo de 2001.

El texto de la certificación no se traduce ya que se encuentra en Español.

EN FRANCES : Sello y firma del Notario **T. VAN HALTEREN**, autenticando la firma de la Sra. **Henriette Van Caenegem**

SELLO REDONDO del Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo.

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Bélgica**

Este Documento Público

2. Ha sido firmado por el Sr. **T. VAN HALTEREN**

3. actuando en su capacidad de **NOTARIO**

4. lleva el sello/timbre de **BRUSELAS**

CERTIFICADO

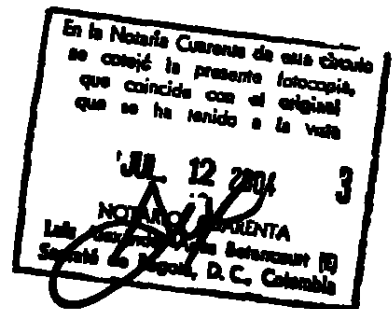
5. en **Bruselas**

6. el **28/03/2001**

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo

8. bajo el No. **40192**

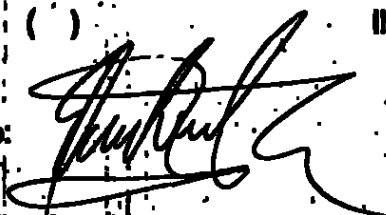
9. Sello/Timbre : Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo 10. Firma (Ilegible)



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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	()	()
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04067032 00000000

Folios: 53

Fecha (AÑO): 2004-07-14 17:16:50

Trámite: 011 PET-PATENT 379 PASL INCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
UCB. FARCHIM S.A.

Oficio N° 01393

ASUNTO:	Radicación N°	04-67032
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/00260
	Fecha inicio fase nacional	15/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 06 AGO. 2004