

OPES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-58244

54. TÍTULO

Composiciones de Fármacos anti-inflamatorios no
esteroideos descongestionantes y anti-Histaminicos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/44 A61K 31/14 A61K 31/135

71. SOLICITANTE

wyeth

DOMICILIO

madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de
America

74. APODERADO

Alicia Loreda Ricaurte

T.P. 53.25

22. BOGOTÁ, D. C.,

15 Jun 2005

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05059244 00000000
 Fecha (AMD): 2005-06-15 17:23:05 Folios: 53
 Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2023 DIVISION DE INVENAS CRECCIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-07-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **WYETH**

Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
 NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio. Madison, Estado de
 New Jersey, Estados Unidos de América
 Lugar de Constitución Estado de Delaware,
 Estados Unidos de América
 Teléfono: 3264270 Fax. 6069701
 E-mail jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C ☐ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono. 3264270 Fax 6069701
 E-mail. jllcco@lloredacamacho.com

C C ☒ NIT ☐

C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690 713 TP 53 215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BERLIN, Roger, Glen.**

Dirección 1 Redman Farm Road, Mendham, NJ 07945

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/040748

Fecha 18/12/03

Publicación Internacional No WO 2004/056320 A3

Fecha 08/07/04

⑥

**Título (54) COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS,
 DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44

A61K31/19; A61K31/135

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18/12/02

(31) Número de Solicitud

60/434,342

⑨

Comprobante de Pago No. 05-39,744

Fecha: Junio 1 de 2005

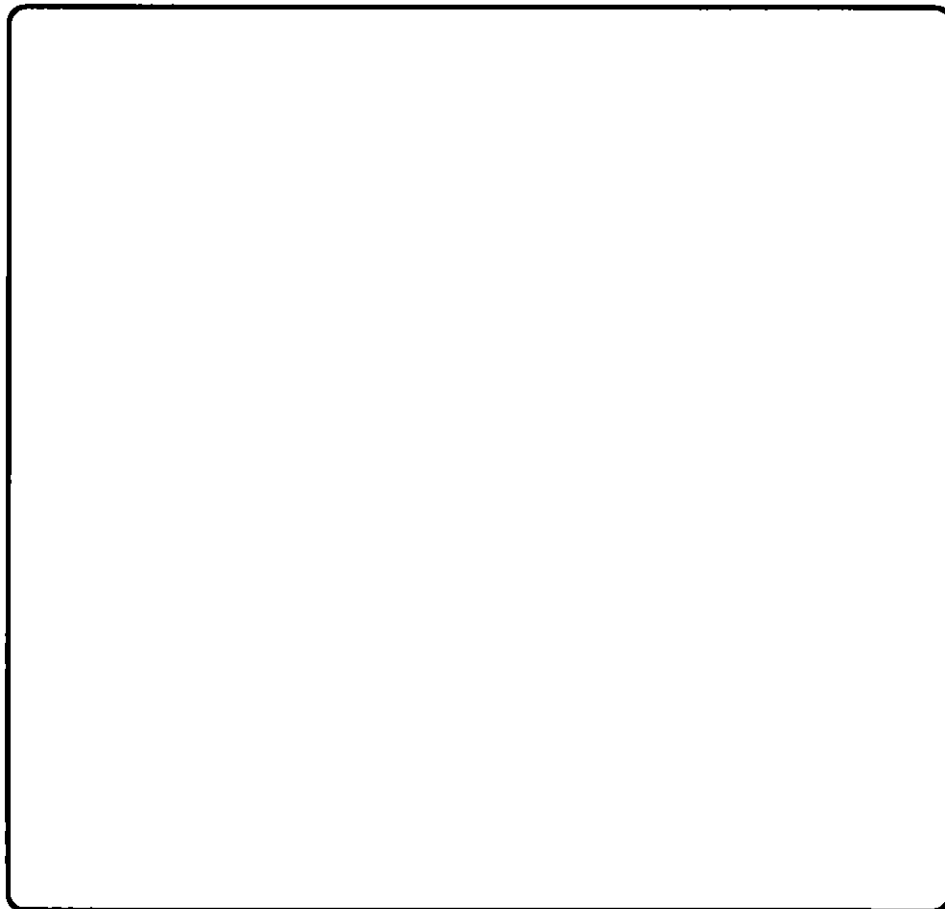
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C C 39 690 713 Usaquéen T.P 53 215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 39,744
FECHA : JUNIO 1 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05050244 00000000 Folios: 53
Fecha (AMD): 2005-06-15 17:29:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077533	01/06/2005	9,774,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SDN: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

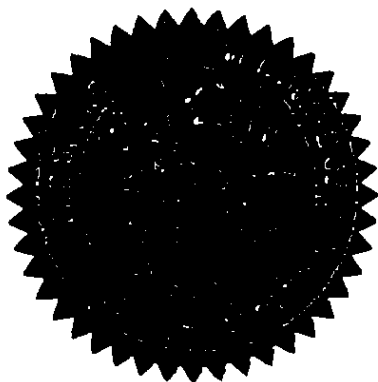
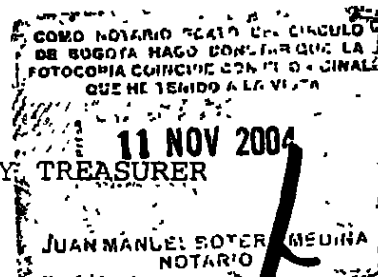
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado; que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 de Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan

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 is the
Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer 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 purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L MITCHELL
NOTARY PUBLIC STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

6

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

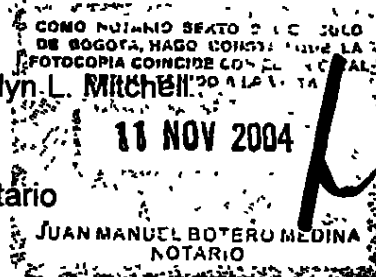
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

- 5 en Trenton, New Jersey
 - 6 el día 7 de octubre de 2004
 - 7 por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 - 8 No. A210247
 - 9 Sello/Estampilla
 10. Firma. (ilegible)
- Hay un sello dorado

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7034 NOV 10 12 10:40

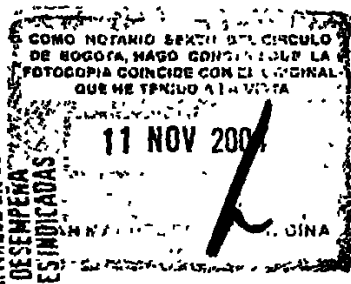
1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Exento Publicación
Folio 2

8

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/040748	
2	
22	15.06.2005
31	60/434,342
32	18.12.2002
33	US
51	
74	ALICIA LLORED A RICAURTE
72	BERLIN, Roger, Glen.

Dibujo Característico
se puede pegar aquí
6 cms. x cms.

Título No.
(57) Reivindicación número 1.

Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de cada uno de (a) un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), (b) un descongestionante, y (c) un antihistamínico, en donde la cantidad efectiva del descongestionante o el antihistamínico o ambos, es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o antihistamínico, o ambos, con relación a una cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo correspondiente a aproximadamente 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo

Continúa al respaldo

71	WYETH
MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
54	TITULO "COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS"

9

7

PATENTE ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	DISEÑO INDUSTRIAL ☐
---	---	--

SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES WYETH

SOLICITUD INTERNACIONAL NO PCT/US2003/040748

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Representante Legal ALICIA LLOREDA RICAURTE

TITULO COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS

CLASIFICACION A61K 31/44

EXPEDIENTE No _____ FECHA DE SOLICITUD 15-06-05 _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTORES BERLIN, Roger, Glen

OTROS _____

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No PCT/US03/40748
A CLASIFICACION DE MATERIA IPC(7). A61K 31/44, 31/19, 31/135 US CL 514/570, 653, 357 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
U.S.: 514/570, 653, 357		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
Medline, USPATFULL		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	US 5, 196,436 A (SMITH) 23 de marzo 1993 (23.03.1993), documento completo	1-28
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes		
* Categorías especiales de documentos citados 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
3 de mayo de 2004 (03.05.2004)	23 de julio de 2004	
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Comisionado de Patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax: (703) 305-3230	Funcionario autorizado Sreeni Padmanabhan, Ph D , Teléfono No: (571) 272-0626	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/40748

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/44, 31/19, 31/135

US CL : 514/570, 653, 357

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)

U.S. : 514/570, 653, 357

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 practicable, search terms used)
Medline, USPATFULL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,196,436 A (SMITH) 23 March 1993(23.03.1993), the whole document.	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family 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 application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 May 2004 (03.05.2004)

Date of mailing of the international search report

23 JUL 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Robert J. Lawrence Jr.
Special Patent Examiner, Ph.D.

Telephone No. (571) 272-0626

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

8 de Julio de 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/056320 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/44,
31/19, 31/135

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/040748

(22) Fecha de Registro Internacional: 18 de Diciembre de 2003
(18 12 2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/434,342 18 de diciembre de 2002 (18 12 2002) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto
US) WYETH [US/US], Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940 (US)

(72) Inventores ; y

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente) BERLIN, Roger,
Glen [US/US], 1 Redman Farm Road, Mendham, NJ 07945
(US)

(74) Agentes: FEHLNER, Paul, F., Ph., D et al , Darby
& Darby P C Post Office Box 5257, New York,
NY 10150-5257 (US)

(81) Estados Designados (nacional) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (regional) Patente ARIPO (BW, 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, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado.

-- Con reporte de Búsqueda Internacional

-- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

23 de Septiembre de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Nuevas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT

(54) Título: COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS,
DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS

(57) Resumen: La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica y un método para el tratamiento de la rinitis y los síntomas similares al resfriado, que incluye un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), un descongestionante y un anti-histamínico. Se ha encontrado que un NSAID mejora la actividad de un descongestionante y un anti-histamínico, permitiendo de este modo una reducción en uno o ambos en la administración de formas de dosis separadas. El mismo mejoramiento puede también ocurrir con un anti-tusivo. De este modo, la cantidad efectiva del descongestionante o el anti-histamínico o ambos es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o el anti-histamínico, o ambos, con relación a una cantidad del NSAID correspondiente aproximadamente al 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056320 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/44, 31/19, 31/135

(21) International Application Number:
PCT/US2003/040748

(22) International Filing Date:
18 December 2003 (18.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/434,342 18 December 2002 (18.12.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BERLIN, Roger, Glen [US/US], 1 Redman Farm Road, Mendham, NJ 07945 (US).

(74) Agents: FEHLNER, Paul, F., Ph., D. et al; Darby & Darby P.C., Post Office Box 5257, New York, NY 10150-5257 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, 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, RO, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
23 September 2004

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.

(54) Title: COMPOSITIONS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS DECONGESTANTS AND ANTI-HISTAMINES

(57) Abstract: The present invention is directed to a pharmaceutical composition and method for the treatment of rhinitis and cold-like symptoms which includes a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a decongestant, and an antihistamine. It has been found that an NSAID enhances the activity of a decongestant and an anti-histamine, thus permitting a reduction in either or both in administration of separate dosage forms. The same enhancement can also occur with an anti-tussive. Thus, the effective amount of the decongestant or the antihistamine or both is less than about 75 of an amount present in an approved dose of the decongestant or the antihistamine, or both, relative to an amount of the NSAID corresponding to about 100% of the amount present in a normal strength dosage form of the NSAID

WO 2004/056320 A3

13

COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS,
DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica y un método para el tratamiento de la rinitis y los síntomas similares al resfriado, que incluye un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), un
10 descongestionante y un anti-histamínico. Se ha encontrado que un NSAID mejora la actividad de un descongestionante y un anti-histamínico, permitiendo de este modo una reducción en uno o ambos en la administración de formas de dosis separadas. El mismo mejoramiento puede también ocurrir con
15 un anti-tusivo. De este modo, la cantidad efectiva del descongestionante o el anti-histamínico o ambos es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o el anti-histamínico, o ambos, con relación a una cantidad del NSAID correspondiente
20 aproximadamente al 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

7

COMPOSICIONES DE FARMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS,
DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMINICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a las formas de dosis mejoradas de productos farmacéuticos para tratar rinitis asociadas con alergias y resfriados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La rinitis se refiere a un trastorno inflamatorio de las vías nasales. Los síntomas de la rinitis consisten típicamente de estornudo, rinorrea, congestión nasal, y secreciones nasales incrementadas. La rinitis no tratada puede conducir a otros trastornos que incluyen infección de los senos nasales, oídos y tracto respiratorio inferior.

15 Dos tipos de medicamento oral son comúnmente utilizados para tratar la rinitis: descongestionantes y antihistamínicos. Los descongestionantes y antihistamínicos difieren en el mecanismo de acción, los efectos terapéuticos y los efectos secundarios. Es práctica común combinar el uso
20 de estos dos para dar origen a un alivio más completo de los síntomas de la rinitis, que lo que es posible con cualquier entidad sola.

25 Los descongestionantes comúnmente utilizados para tratar la rinitis incluyen agentes simpaticomiméticos como la pseudoefedrina y la fenilefrina. Estos agentes actúan para constreñir los vasos en las membranas mucosas nasales y con

esto disminuir la hinchazón del tejido y la congestión nasal. Se encuentra que los descongestionantes son mejores que los antihistamínicos para la restauración de la abertura de las vías respiratorias nasales congestionadas. Los descongestionantes nasales son estimuladores. Los descongestionantes, no obstante, pueden producir nerviosismo, falta de descanso o insomnio, especialmente si se toman de noche.

La histamina es un mediador liberado de las células que revisten las paredes de las membranas mucosas nasales (células mastocitos). Cuando es liberada, se sabe que la histamina se enlaza a receptores locales, y con esto provoca el estornudo, la comezón nasal, la hinchazón de las membranas nasales y las secreciones nasales incrementadas. Los antihistamínicos alivian estos efectos, aunque mediante un mecanismo diferente de los descongestionantes. Los antihistamínicos bloquean el enlace de la histamina a los receptores de la histamina en las membranas nasales. Los efectos secundarios de los antihistamínicos incluyen deterioro de la agudeza mental y sedación.

Las combinaciones de descongestionantes y antihistamínicos emplean dos procedimientos mecánicos, y han mostrado que ofrecen alivio más completo de los síntomas de la rinitis que la terapia con cualquier componente solo. Actualmente, muchos productos para el alivio del resfriado y la alergia contienen ambos. La incorporación del descongestionante y el antihistamínico sedante en una unidad

de dosis simple, balancea la estimulación y la sedación de los componentes. No obstante, algunos individuos varían en su sensibilidad ya sea al descongestionante o al antihistamínico. En consecuencia, algunos individuos experimentan irritabilidad y/o sedación con estas combinaciones.

Los ejemplos de formulaciones comerciales que contienen el descongestionante y el antihistamínico sedante, incluyen:

- 10 1. CHLOR-TRIMETON^{MR}. Alergia/descongestionante de 4 horas que contiene 4 mg de clorfeniramina (antihistamínico sedante) y 60 mg de sulfato de pseudoefedrina (descongestionante estimulador), y que es recomendado para ser tomado cada 4 a 6 horas (la mitad de esta dosis para niños de 6 a 12 años);
- 15 2. CHLOR-TRIMETON^{MR}. Alergia/descongestionante de 12 horas que contiene 8 mg de clorfeniramina (antihistamínico sedante) y 120 mg de sulfato de pseudoefedrina (descongestionante estimulador), y que se recomienda para ser tomado cada 12 horas (adultos y niños mayores de 12 años de edad
- 20 únicamente);
3. BROMFED^{MR}. Tabletas que contienen 4 mg de bromfeniramina (antihistamínico sedante) y 60 mg de sulfato de pseudoefedrina (descongestionante estimulador) y que se recomienda que sean tomadas cada 4 a 6 horas (la mitad de
- 25 esta dosis para niños de 6 a 12 años);
4. BROMFED^{MR}. Cápsulas que contienen 12 mg de

bromfeniramina (antihistamínico sedante) y 120 mg de sulfato de pseudoefedrina (descongestionante estimulador), y que se recomienda que se tomen cada 12 horas (adultos y niños mayores de 12 años de edad únicamente);

5 5. BENADRYL^{MR}. Tabletas descongestionantes por alergia que contienen 25 mg de clorhidrato de difenhidramina (antihistamínico sedante) y 60 mg de sulfato de pseudoefedrina (descongestionante estimulador), y que se recomienda que sean tomadas por adultos y niños mayores de 12 años cada 4 a 6 horas, no excediendo 4 tabletas en 24 horas; y

6. TAVIST-D^{MR}. Tabletas que contienen 1.34 mg de fumarato de clemastina (antihistamínico sedante) y 75 mg de clorhidrato de fenilpropanolamina (descongestionante estimulador), y que se recomienda que se tomen cada 12 horas (adultos y niños mayores de 12 años únicamente).

Han sido comercializadas formulaciones que incorporan un descongestionante y un antihistamínico no sedante en una unidad de dosis simple. Mientras que tales formulaciones ofrecen la ventaja en ser no sedantes, su eficacia no se aproxima a aquella ofrecida por los antihistamínicos sedantes, especialmente para la rinitis debida a resfriados.

Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos

25 Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDS) son idealmente adecuados para el uso en

formulaciones para el resfriado por su actividad analgésica, anti-inflamatoria y antipirética y baja incidencia de efectos secundarios no deseados. Las formulaciones ejemplares para el resfriado que contienen agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyen Advil Cold and Sinus^{MR}, Motrin Cold and Flu^{MR}, Motrin IB Sinus^{MR} y Dristan Sinus^{MR}, cada una conteniendo 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina.

La Patente de los Estados Unidos No. 5,025,019 enseña las composiciones farmacéuticas y los métodos para utilizar una composición que contiene un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo en combinación con al menos otro componente activo seleccionado de un antihistamínico, descongestionante, supresor de la tos o expectorante.

Mientras que estos productos en combinación proporcionan tratamiento efectivo de los síntomas de la rinitis debida a resfriado y alergia, éstos no alivian los efectos secundarios de los descongestionantes y los antihistamínicos en individuos sensibles. De este modo, sigue existiendo una necesidad en la técnica para tratar los síntomas de la rinitis, pero reduciendo los efectos secundarios por el tratamiento.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de cada uno de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID por sus siglas en ingles), un descongestionante, y un

antihistamínico, en donde la cantidad efectiva del descongestionante o del antihistamínico o ambos, es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o del antihistamínico, o
5 ambos, con relación a una cantidad del NSAID correspondiente aproximadamente al 100% de la cantidad presente en una forma de dosis de fuerza normal del NSAID.

Una modalidad de la invención es una composición farmacéutica que contiene de aproximadamente 10 a
10 aproximadamente 60 mg de pseudoefedrina por dosis unitaria, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg de clorfeniramina por dosis unitaria, y de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg de ibuprofeno por dosis unitaria.

La presente invención está además dirigida a un
15 método para aliviar los síntomas de la rinitis en un mamífero. Este método comprende administrar una cantidad antihistamínica efectiva de un antihistamínico, una cantidad efectiva descongestionante de un descongestionante, y una cantidad anti-inflamatoria efectiva de un agente anti-
20 inflamatorio no esteroideo, en donde la cantidad efectiva del descongestionante o del antihistamínico o ambos, es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o del antihistamínico, o
ambos, con relación a una cantidad del NSAID correspondiente
25 aproximadamente al 100% de la cantidad presente en una forma de dosis de fuerza normal del NSAID. Preferentemente, de

acuerdo con este método, el antihistamínico, el descongestionante y el agente anti-inflamatorio no esteroideo están presentes en una forma de dosis simple. No obstante, éstos pueden también ser proporcionados en forma de dosis separadas para la administración conjunta, o como formas de dosis separada con instrucciones de cómo alcanzar dosis efectivas de la invención.

Además de estos tres componentes, puede ser también distribuido un agente anti-tusivo de acuerdo con esta invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto que la adición de un agente anti-inflamatorio no esteroideo a una composición que contiene un antihistamínico y/o un descongestionante, aumenta la eficacia del antihistamínico y el descongestionante, permitiendo de este modo la reducción en la dosis total de uno o de ambos. En particular, la cantidad del antihistamínico y/o del descongestionante puede ser menor que o igual aproximadamente a 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o del antihistamínico con relación a una cantidad del NSAID correspondiente aproximadamente al 100% de la cantidad presente en una forma de dosis de fuerza normal del NSAID. Esta combinación de una dosis al 100% de un NSAID con una dosis reducida de un antihistamínico y un descongestionante, o ambos, da como resultado un efecto mejorado del descongestionante y/o el antihistamínico. Esta

novedosa combinación de un agente anti-inflamatorio no esteroideo con niveles reducidos de antihistamínico y/o descongestionante proporciona el mismo o un mayor alivio sintomático de la rinitis, incluyendo alergia, resfriado, síntomas de la gripe y similares al resfriado, como productos convencionales que contienen las mayores cantidades de antihistamínicos y descongestionantes. Este descubrimiento es particularmente ventajoso debido a que la disminución de las cantidades del antihistamínico y el descongestionante es probable que disminuya los efectos secundarios no deseados de cada uno de estos ingredientes, tales como el efecto estimulador de los descongestionantes y la somnolencia asociada con los antihistamínicos.

Como se utiliza en la presente, el término "rinitis" se refiere a la inflamación de las membranas mucosas nasales, que podrían resultar de un resfriado, gripe o alergias. La rinitis puede ser caracterizada por uno o más síntomas similares al resfriado.

Los síntomas similares al resfriado como se utilizan en la presente, se refieren a coriza, congestión nasal, infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, otitis, sinusitis, y similares. El goteo de la nariz y la congestión nasal pueden también ser síntomas del resfriado.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" de un agente activo, como se

proporciona en la presente, son definidos como una cantidad del agente, al menos suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Como se anotó anteriormente, la presente invención está basada en el descubrimiento de que la
5 dosis efectiva de un descongestionante y/o antihistamínico puede ser reducida si es administrada con una dosis normal de un NSAID. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad, la condición general del sujeto, la severidad de la condición que se trata, y el
10 agente activo particular administrado, y similares.

El término "dosis aprobada normal" de un agente activo como se proporciona en la presente, es definido como una cantidad del agente que ha sido probado como seguro y efectivo por la Administración de Fármacos y Alimentos de los
15 Estados Unidos (FDA por sus siglas en ingles) para la administración en humanos en una forma de dosis particular. Una dosis aprobada es de este modo una dosis encontrada en un producto farmacéutico, una cantidad del agente activo por forma de dosis unitaria. En la presente invención, la referencia a una
20 proporción de las dosis aprobadas, significa las dosis aprobadas para la misma población de pacientes (por ejemplo, adultos a adultos o pediátricos a pediátricos), y aprobada para la misma forma de dosificación (por ejemplo, elíxir, tableta, cápsula, gragea, liberación controlada, etc.).

25 En la práctica de la invención, una persona de experiencia ordinaria en la técnica puede tomar una forma de

dosis aprobada de cualquier descongestionante y/o antihistamínico no inscrito (OTC por sus siglas en ingles) o por prescripción, reducirla por, por ejemplo, 25% a 50% o más, y co-administrarla con una cantidad aprobada (dosis) de un NSAID para lograr el alivio efectivo de la rinitis con efectos secundarios reducidos. En una modalidad, la presente invención contempla el uso de menos de o igual a aproximadamente 75% o más del 1% de una cantidad presente en una dosis aprobada de uno o más de los descongestionantes, antitusivos o antihistamínicos, con relación a una cantidad del NSAID correspondiente aproximadamente a 100% de la cantidad presente en una forma de dosis de fuerza normal del NSAID. Un intervalo alternativo es de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%. Otro intervalo es de aproximadamente 30% al aproximadamente 55%. Son también posibles los intervalos de aproximadamente 35% a aproximadamente 50%.

Mientras que la presente invención contempla las composiciones que comprenden estos tres componentes (por ejemplo, descongestionante, antihistamínico y NSAID), con el descongestionante o antihistamínico, o ambos, presentes en una cantidad menor con relación a los productos descongestionantes y/o antihistamínicos OTC convencionales en el mercado, se puede lograr fácilmente la presente invención al reducir la dosis de productos antihistamínicos y/o descongestionantes convencionales en el mercado, cuando éstos son administrados con un producto que contiene una dosis

normal de un NSAID. Tales reducciones pueden ser logradas al cortar a la mitad la dosis de un adulto, por ejemplo, administrando la mitad de la cantidad del elixir o cortando una tableta a la mitad, o mediante el uso de una forma de
5 dosis reducida, tal como un producto descongestionante y/o antihistamínico formulado para niños en combinación con una formulación para adultos de un NSAID a la dosis aprobada.

Antihistamínicos

El término "antihistamínico", utilizado en conexión
10 con el tratamiento de los síntomas nasales asociados con la alergia o el resfriado, se refiere en general a los antagonistas del receptor H_1 de la histamina. Se sabe que numerosas sustancias químicas tienen actividad antagonista del receptor H_1 de la histamina. Muchos compuestos útiles
15 pueden ser clasificados como etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, fenotiazinas o piperidinas. Los antagonistas del receptor H_1 representativos incluyen, sin limitación: astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina,
20 carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratadina (también conocida como SCH-34117), desloratadina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, fexofenadina, hidroxizina, quetotifeno, loratadina, levocabastina, mizolastina, mequitazina,
25 mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina,

temelastina, trimeprazina y triprolidina. Otros compuestos pueden ser fácilmente evaluados para determinar la actividad en los receptores H_1 , mediante métodos conocidos, incluyendo el bloqueo específico de la respuesta contráctil a la histamina del íleon aislado de cobayo.

De los antagonistas del receptor H_1 de la histamina anteriormente mencionados, la clorfeniramina es específicamente ejemplificada en la presente. La dosis usual para adulto de la clorfeniramina es de 4 mg oralmente cada 4 a 6 horas, como sea necesario, hasta un máximo de 24 mg por día. La dosis pediátrica usual de la clorfeniramina es de 2 mg oralmente cada 4 a 6 horas, hasta un máximo de 12 mg por día. La sal preferida es el maleato de clorfeniramina. De acuerdo con la presente invención, la dosis usual para adulto es reducida de este modo a 3 mg, incluso hasta 2 mg, oralmente cada 4 a 6 horas como sea necesario, hasta un máximo de 12 a 18 mg por día. Similarmente, en una modalidad de la invención, la dosis pediátrica es de 1.5 mg a 1 mg, oralmente cada 4 a 6 horas, hasta un máximo de 6 a 9 mg por día. En una modalidad adicional, la invención permite combinar una dosis pediátrica de la clorfeniramina con una dosis para adulto de un NSAID, tal como ibuprofeno.

Descongestionantes

Los descongestionantes para el uso en las composiciones farmacéuticas y los métodos de uso de la presente invención incluyen, pero no están limitados a,

pseudoefedrina, fenilefedrina, fenilpropanolamina. Una persona de experiencia en la técnica podría conocer de muchos otros descongestionantes apropiados y sus dosis aprobadas.

El descongestionante ejemplificado es la
5 pseudoefedrina. La dosis usual para adulto de la pseudoefedrina es 60 mg cada 4 a 6 horas, hasta un máximo de 240 mg por día. La dosis pediátrica usual de la pseudoefedrina es 15 mg cada 6 horas, hasta un máximo de 60 mg por día para edades de 2 a 5 años, y 30 mg cada 6 horas,
10 hasta un máximo de 120 mg por día para edades de 6 a 12 años. De este modo, en modalidades específicas de la práctica de la presente invención, la dosis para adulto puede ser reducida a 45 ó 30 mg cada 4 a 6 horas, con un máximo de 120 a 180 mg por día, y la dosis pediátrica puede ser reducida
15 aproximadamente a 11 o 7.5 mg cada 6 horas, hasta un máximo de 30 a 45 mg por día. De lo anterior, es aparente que la invención contempla administrar una dosis pediátrica doble con una dosis normal para adulto de un NSAID para un adulto.

NSAIDs

20 Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID's) para el uso en las composiciones farmacéuticas y los métodos de uso de la presente invención pueden ser seleccionados de cualquiera de las siguientes categorías:

- 1) Los derivados de ácido propiónico;
- 25 2) Los derivados de ácido acético;
- 3) Los derivados de ácido fenámico

- 4) Los derivados del ácido bifenilcarboxílico;
- 5) Los oxicams, y
- 6) Los inhibidores de cox-2

En consecuencia el término "NSAID" como se utiliza en la presente está destinado a dar a entender cualquier compuesto anti-inflamatorio no esteroideo, incluyendo las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que caigan dentro de una de las seis categorías estructurales anteriores.

Los compuestos específicos que caen dentro de la definición anterior de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos para el uso en la presente invención, son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica y puede ser encontrada referencia en diversas fuentes de referencia de la literatura respecto a sus estructuras químicas, actividades farmacológicas, efectos secundarios, intervalos de dosis normales, etc. Ver, por ejemplo, Physician's Desk Reference, and The Merck Index.

De los derivados del ácido propiónico para el uso en la presente, el ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno, suprofeno, fenbufen y fluprofeno pueden ser mencionados como compuestos ejemplares. De los derivados de ácido acético, los compuestos ejemplares incluyen tolmetina sódica, zomepiraco, sulindaco e indometacina. De los derivados del ácido fenámico, los compuestos ejemplares incluyen ácido mefenámico y

meclofenamato de sodio. Los derivados ejemplares del ácido bifenilcarboxílico para el uso en la presente invención incluyen diflunisal y flufenisal. Los oxicams ejemplares incluyen piroxicam, sudoxicam e isoxicam. Los inhibidores de cox-2 ejemplares incluyen celecoxib, rofecoxib, meloxicam y nimesulida. De los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos anteriores, en la practica de las modalidades ejemplificadas de la presente invención, el ibuprofeno es ejemplificado.

10 Con respecto a la cantidad de dosis de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos en las composiciones de la invención, aunque la dosis específica variará dependiendo de la edad y el peso del paciente, la severidad de los síntomas, la incidencia de los efectos secundarios y similares, para 15 humanos, las cantidades analgésicas efectivas típicas de los NSAID's son de aproximadamente 100 a 500 mg de diflunisal, aproximadamente 25 a 100 mg de zomepiraco sódico, aproximadamente 50 a 400 mg de ibuprofeno, más preferentemente 100 a 200 mg de ibuprofeno, aproximadamente 20 125 a 500 mg de naproxeno, aproximadamente 25 a 100 mg de flurbiprofeno, aproximadamente 50 a 199 mg de fenoprofen, aproximadamente 10 a 20 mg de piroxicam, aproximadamente 125 a 250 mg de ácido mefanaico, aproximadamente 100 a 400 mg de fenbufeno o aproximadamente 25 a 50 mg de quetoprofeno; no 25 obstante, pueden ser empleadas cantidades mayores o menores si se desea o es necesario.

Anti-tusivos

Los anti-tusivos actúan sobre el cerebro para suprimir el reflejo de la tos. Tales supresores de la tos son utilizados para aliviar las toses persistentes secas.

5 Los fármacos más comúnmente utilizados son el dextrometorfan (un antagonista del receptor de NMDA), codeína y folcodina (que son opioides). No obstante, una persona de experiencia en la técnica podría comprender que existen muchos otros anti-tusivos y comunes que pueden ser utilizados. La

10 presente invención está opcionalmente dirigida al uso de los anti-tusivos. El anti-tusivo puede ser utilizado en cantidades menores que o iguales a 75% de la dosis aprobada.

Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones de la invención son formuladas en

15 una forma de dosis simple y éstas pueden ser sólidas (tales como tabletas, cápsulas, sacos, trociscos y similares), líquidas (tales como soluciones o suspensiones) o aerosoles de inhalación o parches. Mientras que los compuestos sólidos típicamente serán administrados oralmente, los líquidos

20 pueden ser administrados oralmente o mediante inyección. Otras formas de dosis, tales como supositorios, son también útiles.

Las composiciones ejemplares de la presente invención están dirigidas a las formas de dosis sólidas tales

25 como polvos a granel, tabletas, grageas, pellas, cápsulas, sacos, gránulos, y cualquier otra forma de dosis adecuada

para la administración oral. Para fines de esta especificación y las reivindicaciones anexas, el término "tableta" se refiere igualmente a una tableta, una gragea o cualquier otra forma de dosis sólida que sea adecuada para la administración oral.

Los aglutinantes son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas al material en polvo. Los aglutinantes imparten cohesividad a la formulación en tableta que asegura que la tableta permanezca intacta después de la compresión, así como también mejoran las cualidades de flujo libre por la formulación de los gránulos de tamaño y dureza deseados. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sucrosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosas y Veegum, y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona.

Los lubricantes tienen un número de funciones en la fabricación de tabletas. Estos previenen la adhesión del material de la tableta a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción interpartículas, facilitan la expulsión de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación para tabletas. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen,

pero no están limitados a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, talco, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, polietilenglicol o mezclas de los mismos. En general, el
5 lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% a 5% del peso de la composición final y más específicamente, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5% del peso de la composición final.

Un desintegrador es una sustancia, o una mezcla de
10 sustancias, agregada a una tableta para facilitar su rompimiento o desintegración después de la administración. Los materiales que sirven como desintegradores han sido clasificados químicamente como almidones, arcilla, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los ejemplos de
15 desintegradores adecuados incluyen, pero no están limitados a, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidón, silicato de magnesio-aluminio, dióxido de silicio coloidal, metilcelulosa, agar, bentonita, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa, celulosa
20 microcristalina o mezclas de los mismos. En general, el desintegrador está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25% del peso de la composición final y más específicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% del peso de la composición final.

25 Los deslizantes son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla en polvo. Los

ejemplos de deslizantes incluyen, pero no están limitados a dióxido de silicio coloidal, talco o mezclas de los mismos. En general, el deslizante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% del peso de la
5 composición final, y más específicamente de 5 a aproximadamente 0.1% del peso de la composición final.

El adsorbente puede ser, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, silicato de calcio o mezclas de los mismos. En general, el adsorbente
10 está presente en una cantidad de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 42% del peso de la composición final, y más específicamente de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 37% del peso de la composición final.

Si se desea, pueden ser incluidos en las presentes
15 formulaciones otros ingredientes, tales como diluyentes, estabilizadores y anti-adherentes, convencionalmente utilizados para formulaciones farmacéuticas. Los ingredientes opcionales incluyen agentes colorantes y saborizantes que son bien conocidos en la técnica.

20 La composición farmacéutica descrita en la presente invención puede ser formulada para liberar los ingredientes activos en una forma de liberación sostenida. Las diversas formulaciones, incluyendo elíxires, suspensiones, tabletas, grageas, cápsulas y similares son contempladas para las
25 formas de dosis de estos componentes.

La invención es además descrita por medio de los

siguientes ejemplos, los cuales no están destinados a limitar el alcance de la invención reclamada de ninguna manera.

EJEMPLO 1

Las formas de dosis de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son elaboradas de los ingredientes activos listados enseguida en las siguientes cantidades de dosis.

TABLA 1

NSAID	Descongestionante	Antihistamínico
Ibuprofeno 200 mg	Pseudoefedrina 30 mg	Clorfeniramina 2 mg
Ibuprofeno 400 mg	Pseudoefedrina 60 mg	Clorfeniramina 4 mg
Ibuprofeno 200 mg	Pseudoefedrina 30 mg	Bromfeniramina 2 mg
Ibuprofeno 200 mg	Pseudoefedrina 30 mg	Clorhidrato de difenilhidramina 12.5 mg
Ibuprofeno 200 mg	Clorhidrato de fenilpropanolamina 37.5 mg	Fumarato de clemastina 0.67 mg

EJEMPLO 2

Se corrió un estudio para evaluar y comparar la eficacia analgésica/descongestionante/anti-histamínica de una composición de cápsula que incluye una cantidad efectiva de cada uno de ibuprofeno, clorhidrato de pseudoefedrina y maleato de clorfeniramina, a una combinación de la pseudoefedrina y la clorfeniramina en una tableta. El estudio fue una prueba de centros múltiples, de pacientes externos, de dosis múltiple, controlado por placebo, en doble ciego, en doble sustituto, en grupos paralelos, aleatorizada.

Selección de Pacientes. El estudio enroló a 1070 pacientes apropiadamente seleccionados quienes eran de al menos 12 años de edad, e incluyeron hombres y mujeres. Se

requirió que los participantes del estudio tuvieran: (1) al menos una historia de dos años de rinitis alérgica estacional (que abarcaba uno o más de los siguientes síntomas, flujo nasal, ojos irritados/acuosos/rojos, congestión nasal, estornudo, nariz/garganta/paladar irritados, dolor de cabeza asociado a la alergia y dolor facial/presión/incomodidad) y (2) una historia de experimentar al menos dolor de cabeza moderado y/o dolor/presión/incomodidad que empeoraron durante la estación de la alergia y respondieron a los analgésicos (OTC) (basados en el auto-reporte). Se requirió que los sujetos calificados sufrieran una fase de enrolamiento de 3 a 30 días para establecer que los pacientes tenían síntomas de alergia suficientemente severos, durante cuyo tiempo ellos evaluaron reflectivamente la severidad de los siguientes síntomas en la mañana (después de levantarse) y en la noche (antes de irse a dormir): congestión nasal, estornudos, rinorrea, nariz/garganta/paladar irritados; ojos irritados/llorosos/rojos y dolor de cabeza/dolor facial/presión/incomodidad. La severidad de cada síntoma fue evaluada utilizando una escala categórica de 4 puntos donde 0 = ninguno (ningún síntoma presente), 1 = leve (conciencia mínima del síntoma, síntoma fácilmente tolerado), 2 = moderado (síntoma presente y molesto, pero tolerable) y 3 = severo (síntoma difícil de tolerar; puede provocar interferencia con las actividades diarias/sueño). Se les preguntó también si el dolor era un dolor de cabeza o dolor

facial/presión/incomodidad y se les preguntó también que calificaran el dolor de 0 = ninguno (ningún síntoma presente), 1 = leve (conciencia mínima del síntoma, síntoma fácilmente tolerado), 2 = moderado (síntoma presente y molesto, pero tolerable) y 3 = severo (síntoma difícil de tolerar; puede provocar interferencia con las actividades diarias/sueño). A los pacientes se les administró la primera dosis del medicamento en estudio (día 1) cuando el paciente experimentó dolor asociado con alergia de al menos intensidad moderada, y tuvo una calificación sumada de los síntomas de alergia reflectiva de al menos 48 para las seis evaluaciones previas de mañana y noche de la severidad del síntoma. Los pacientes fueron también evaluados para el dolor asociado a la alergia y se les preguntó si ellos sentían dolor.

De los 1070 sujetos enrolados en el estudio e incluidos en el análisis de seguridad, 1044 calificaron para el análisis de intento para tratar y de estos 1044 pacientes, 256 recibieron el Tratamiento 1; 265 recibieron el Tratamiento 2; 266 recibieron el Tratamiento 3; y 257 recibieron el Tratamiento 4. Ver más adelante para una descripción de los tratamientos. Adicionalmente, 1032 pacientes fueron incluidos en el análisis modificado de intento para tratar.

Composición de la dosis. Los pacientes en el estudio fueron aleatoriamente colocados en cuatro grupos de tratamiento. El Tratamiento 1 consistió de una tableta de

placebo más 2 grageas de
ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina (200/30/2 mg por
gragea respectivamente) para una dosis total de 400/60/4 mg
de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina cada 6 horas. El
5 Tratamiento 2 consistió de una tableta de placebo, una
tableta de placebo más una de
ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina (200/30/2 mg por
gragea respectivamente) cada 6 horas. El Tratamiento 3
consistió de una tableta de pseudoefedrina/clorfeniramina
10 (30/2 mg por gragea respectivamente) más 2 tabletas de
placebo cada 6 horas. El Tratamiento 4 consistió de 1
tableta de placebo y dos tabletas de placebo cada 6 horas.

**Sincronización de la dosis y monitoreo de los
síntomas.** Los pacientes fueron dosificados aproximadamente
15 cada 6 horas 3 veces por día (mañana, tarde y noche) hasta un
total de 19 a 21 dosis en 7 días. Dos y tres horas después
de la toma de la primera dosis, los pacientes evaluaron la
severidad de su dolor asociado a la alergia en una escala de
4 puntos 0 = ninguno (ningún síntoma presente), 1 = leve
20 (conciencia mínima del síntoma, síntoma fácilmente tolerado),
2 = moderado (síntoma presente y molesto, pero tolerable) y 3
= severo (síntoma difícil de tolerar; puede provocar
interferencia con las actividades diarias/sueño). Antes de
cada dosis subsecuente los pacientes indicaron si
25 experimentaban o no algún dolor de cabeza y/o dolor
facial/presión/incomodidad asociados a la alergia (se

requirió respuesta afirmativa o negativa). En la noche del Día 1 (antes de ir a dormir) y en cada mañana (después de despertarse) y en las noches de los Días 2-7 los pacientes auto-evaluaron la severidad de los siguientes síntomas de
5 alergia: congestión nasal, estornudos, rinorrea, nariz/garganta/paladar irritados; ojos irritados/llorosos/rojos y dolor de cabeza/dolor facial/presión/incomodidad. La severidad de cada síntoma fue evaluada utilizando una escala categórica de 4 puntos donde 0
10 = ninguno (ningún síntoma presente), 1 = leve (conciencia mínima del síntoma, síntoma fácilmente tolerado), 2 = moderado (síntoma presente y molesto, pero tolerable) y 3 = severo (síntoma difícil de tolerar; puede provocar interferencia con las actividades diarias/sueño). En la
15 noche del Día 7, después de completar la evaluación de los síntomas de la alergia, los sujetos proporcionaron una evaluación completa del medicamento en estudio, calificando el tratamiento para los síntomas de la alergia en una escala de 0 (pobre) a 4 (excelente). Además, los pacientes
20 evaluaron cualesquiera experiencias adversas que ellos experimentaron durante el periodo de medicación de estudio de 7 días. Los pacientes evaluaron la experiencia adversa como leve, moderada o severa. Los ejemplos de experiencias adversas incluyen, pero no están limitados a, somnolencia,
25 boca seca, vértigo e insomnio.

Criterios para la evaluación. El parámetro

primario de eficacia fue la cantidad de cambio a partir de la línea base en el día 7, la calificación de los síntomas totales reflectivos promedios totales. Los Parámetros de Eficacia Secundaria incluyeron variables clave: (1) la suma ponderada en el tiempo de las calificaciones en la diferencia de la intensidad del dolor a dos y tres horas después de la primera dosis del estudio; (2) el cambio a partir de la línea base en la calificación de los síntomas antihistamínicos totales promedio, (estornudos, ojos irritados/llorosos/rojos, nariz/garganta/paladar irritados) menos la calificación de los síntomas totales reflectivos promedio totales; (3) la incidencia del dolor asociado a la alergia, pre-dosificación (excluyendo la medición de línea base); (4) el cambio a partir de la línea base en la calificación del síntoma reflectivo total promedio para cada día de tratamiento; (5) la evaluación total de la medicación de estudio.

Análisis estadístico. Todos los análisis fueron realizados utilizando SAS® Versión 6.12. El inicio del alivio de los síntomas fue definido como el primer punto de tiempo donde un sujeto experimentó una reducción mayor o igual al 15% a partir de la línea base en la calificación de los síntomas totales. Si un sujeto no experimentó una reducción mayor o igual del 15% a partir de la línea base durante el curso completo del estudio, el tiempo para iniciar fue censurado y se le asignó una calificación de 7 días.

Fueron declaradas diferencias de tratamiento estadísticamente significativas si la probabilidad de una ocurrencia aleatoria entre los grupos de tratamiento era menor o igual a 0.05. Las tendencias estadísticas fueron declaradas si la probabilidad de la ocurrencia aleatoria entre los grupos de tratamiento fue de $0.05 < p \leq 0.15$, o la diferencia observada entre los grupos de tratamiento era al menos de 10%. Se emplearon otras mediciones estadísticas apropiadas, como fuera apropiado y como estuviera dentro de la experiencia en la técnica para validar el estudio.

Todas las variables basadas en cambios a partir de la línea base fueron analizadas vía un modelo de Análisis de Variancia (ANDEVA) incluyendo los efectos de tratamiento, la línea base y el centro correspondiente. Además, se evaluaron los efectos de la interacción tratamiento por línea base y tratamiento por centro. La incidencia del dolor asociado a la alergia pre-dosis (excluyendo la línea base) fue analizada vía un modelo logístico de mediciones repetidas. El modelo fue ajustado vía las ecuaciones de estimación generalizadas con estructura de correlación intercambiable. Los efectos para el tratamiento y la severidad del dolor de línea base fueron incluidos en el modelo. La evaluación completa de las calificaciones de medicación del estudio fue analizada por la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, controlando para el centro, utilizando calificaciones de Rídit modificadas.

Además, la interacción tratamiento por cáncer fue computada utilizando la prueba pseudo-homogeneidad. La distribución del tiempo para el inicio del alivio de los síntomas fue estimada utilizando los estimados de Kaplan-Meier; el tiempo
5 medio y sus límites de confianza de 95% fueron derivados por el método de Simon y Lee.

Para cada parámetro analizado vía el modelo de ANOVA, el intervalo de confianza de 95% para las diferencias del tratamiento fue derivado con base en las diferencias en
10 las medias de mínimos cuadrados y el error estándar correspondiente. El intervalo de confianza de 95% para cada diferencia de tratamiento por pares en la incidencia del dolor asociado a la alergia y el tiempo para el inicio del alivio de los síntomas, estuvo basado en la proporción de impares logarítmicos y la proporción del azar
15 logarítmico, y sus errores estándares correspondiente respectivamente (con base en la prueba de Wald). El intervalo de confianza para las diferencias de tratamiento en la evaluación total de la medicación de estudio estuvo basado en la estadística Gamma de Goodman-Kruskal y su error estándar.

20 **Resultados de Eficacia.** Se enrolaron un total de 1044 pacientes y tomaron al menos el estudio de medicación de una dosis. Un total de 957 pacientes completaron el estudio. Un total de 1044 pacientes fueron incluidos en el análisis de todas las variables de eficacia, salvo para la suma ponderada
25 en el tiempo de la diferencia en la intensidad del dolor, donde fueron evaluados 1032 pacientes.

f

En el análisis de variables de eficacia, los efectos de interacción de tratamiento por línea base y tratamiento por sitio se encontró que en general no eran significativos ($p > 0.1$) a través de las variables. Las medias de línea base para los síntomas reflectivos individuales fueron la congestión nasal 2.3, estornudos 1.7, nariz con flujo 2.0, nariz/garganta/paladar irritados 2.0, ojos irritados/llorosos/rojos 2.0 y dolor de cabeza/dolor facial/presión/incomodidad 2.3, respectivamente. La calificación media de los síntomas reflexivos y la calificación total media de la antihistamina reflexiva en la línea base fueron de 12.21 y 5.71, respectivamente. El dolor asociado a la alergia con la primera dosis del medicamento en estudio que se administró a los pacientes fue calificada moderada por 49% y severa por 51% de los sujetos entre los 1032 pacientes quienes fueron evaluados para la suma ponderada en el tiempo de la diferencia de la intensidad de dolor. Casi todos los sujetos (99.6%) estaban experimentando dolor asociado a la alergia al tiempo de la primera dosis que se tomó el medicamento de estudio. Los grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las variables de línea base anteriores así como los síntomas reflectivos individuales de línea base.

Los resultados del parámetro de eficacia primaria y los parámetros secundarios clave pusieron de manifiesto que el Tratamiento 1 y el Tratamiento 2 (menores dosis) dieron

como resultado resultados significativamente mejores que el Tratamiento 3 (sin ibuprofeno) y el Tratamiento 4 (placebo completo).

Las sumas ponderadas en el tiempo de las diferencias en la intensidad del dolor en 3 horas para los pacientes fueron de 2.8 para los grupos de Tratamiento 1 y Tratamiento 2. El Tratamiento 3 y el Tratamiento 4 tuvieron calificaciones de 2.1 y 2.0 respectivamente. El cambio promedio a partir de la línea base en la calificación del síntoma total reflectivo promedio total para los Tratamientos 1-4 fueron de 5.6, 5.4, 4.6 y 3.8, respectivamente. Los cambios promedio a partir de la línea base en la calificación de los síntomas antihistamínicos reflectivos totales promedio, para los grupos de Tratamiento fueron de 2.9, 2.8, 2.4 y 1.9, respectivamente.

De este modo, los pacientes en el grupo de Tratamiento 2 experimentaron un mejoramiento del 33% en la suma ponderada en el tiempo de las diferencias de intensidad de dolor en 3 horas, y un mejoramiento de 17% en el cambio promedio de la línea base en la calificación del síntoma total reflectivo promedio sobre el grupo de Tratamiento 3 (sin ibuprofeno). Los pacientes en el grupo de Tratamiento 2 también experimentaron un mejoramiento de 47% en el cambio medio a partir de la línea base en la calificación de los síntomas antihistamínicos reflectivos totales promedio en el grupo de Tratamiento 4. Mientras que los pacientes en el

grupo de Tratamiento 1 mostraron calificaciones compuestas numéricamente mejores para todos los síntomas de la alergia y los síntomas mediados por la histamina, no pudo ser establecida una tendencia estadística. Además, los grupos de Tratamiento 1 y Tratamiento 2 tuvieron casi las mismas calificaciones para la suma ponderada en el tiempo de las diferencia en la intensidad del dolor.

Los resultados muestran que las dosis de 2 mg de clorfeniramina es efectiva como un antihistamínico, ya que es más efectiva que el placebo en aliviar los síntomas mediados por la histamina. También los pacientes en el grupo de Tratamiento 1 identificaron un incremento en la somnolencia en comparación al grupo de Tratamiento 2.

Conclusiones. Los resultados del estudio demuestran que existe eficacia analgésica/descongestionante/antihistamínica significativa del ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina a las dosis dadas en el tratamiento de los síntomas probados con relación al descongestionante y al antihistamínico solo. Se encontró sorprendentemente que el ibuprofeno contribuye a la efectividad total de la combinación, pero no solamente aliviando el dolor asociado a la alergia, sino también reduciendo la severidad de otros síntomas de la rinitis alérgica estacional. Esto es mostrado por la mayor efectividad total del Tratamiento 2 (que contiene el ibuprofeno) en comparación al Tratamiento 3 (que no contiene

ibuprofeno). Se encontró también sorprendentemente que ambas dosis de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina (400/60/4 mg y 200/30/2 mg totales, respectivamente) fueron igualmente eficaces en aliviar los síntomas mediados por la histamina de la rinitis alérgica estacional. Además, no se observó una respuesta clara a la dosis entre los grupos de Tratamiento 1 y Tratamiento 2.

Todos los tratamientos fueron tolerados y la incidencia de las experiencias adversas fueron consistentes con aquellas reportadas para medicamentos similares que contienen las mismas dosis de pseudoefedrina y clorfeniramina. La dosis propuesta del ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina es 1 tableta cada cuatro a seis horas -no excediendo 6 tabletas en un periodo de 24 horas- ya que ambas dosis de I/P/C fueron igualmente efectivas en la dosis de 2 tabletas de I/P/C que demostró una incidencia incrementada de somnolencia, boca seca y astenia relacionada a la dosis de 1 tableta. Esta dosificación permitirá que el producto sea tomado antes de ir a dormir y/o durante la noche (además de la dosis diurna) y es consistente con la dosis diaria OTC aprobada del ibuprofeno (1200 mg) y está todavía por abajo de las dosis diarias de la monografía de la pseudoefedrina (240 mg) y clorfeniramina (24 mg).

La presente invención no está limitada en alcance por las modalidades específicas descritas en la presente. Por supuesto, diversas modificaciones de la invención además

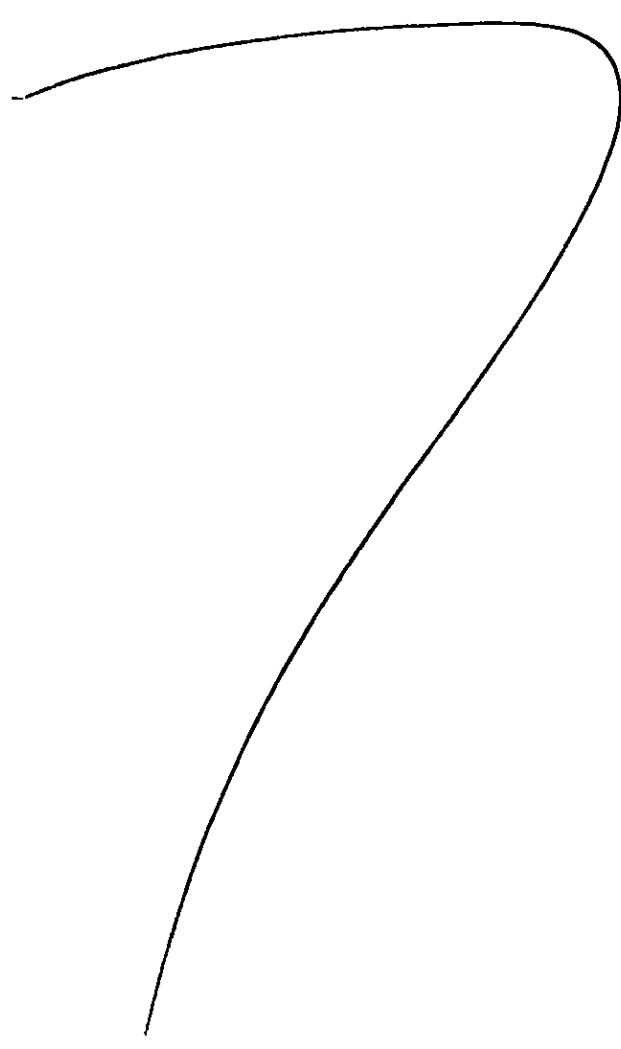
45

de aquellas descritas en la presente se volverán aparentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras anexas. Se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las

5 reivindicaciones anexas.

Todas las patentes, solicitudes, artículos, publicaciones y métodos de prueba mencionados anteriormente son incorporados por referencia aquí.

10



78

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de cada uno de (a) un
5 fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), (b) un descongestionante; y (c) un antihistamínico, en donde la cantidad efectiva del descongestionante o el antihistamínico o ambos, es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o
10 antihistamínico, o ambos, con relación a una cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo correspondiente a aproximadamente 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

15 2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el descongestionante y el antihistamínico cada uno están presentes a menos de 75% de la dosis aprobada.

3. La composición farmacéutica de conformidad con
20 la reivindicación 1, caracterizada porque la dosis aprobada de cada uno del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, el descongestionante y el antihistamínico es una dosis para adulto.

4. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad efectiva del descongestionante o del antihistamínico o ambos,

es aproximadamente 50% de la cantidad presente en una dosis aprobada.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo es ibuprofeno.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo es 200 mg.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el descongestionante es pseudoefedrina.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el antihistamínico es un antagonista del receptor H_1 de la histamina.

9. la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el antagonista del receptor H_1 de la histamina es clorfeniramina.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el anti-inflamatorio no esteroideo es ibuprofeno.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está en la forma de una tableta, trocisco, dispersión, suspensión, solución, elíxir, cápsula o parche.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende además al

menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de lubricantes, desintegradores, deslizantes, adsorbentes, y mezclas de los mismos.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la siguiente combinación de ingredientes activos:

- a) de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg de pseudoefedrina por dosis unitaria de HCL;
- b) de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg de maleato de clorfeniramina por dosis unitaria; y
- c) de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg de ibuprofeno por dosis unitaria;

en donde una proporción de la cantidad de pseudoefedrina o clorfeniramina, o ambas, al ibuprofeno, con relación a una dosis aprobada de cada uno, es no mayor de aproximadamente 0.75:1.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de pseudoefedrina está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 45 mg por dosis unitaria.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de clorfeniramina está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg por dosis unitaria.

16. La composición farmacéutica de conformidad con

la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de ibuprofeno está en el intervalo de aproximadamente 200 mg por dosis unitaria.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de pseudoefedrina e ibuprofeno por dosis unitaria, en miligramos, se selecciona del grupo que consiste de (i) 30 de pseudoefedrina, 200 de ibuprofeno y (ii) 60 de pseudoefedrina, 400 de ibuprofeno; y la dosis de clorfeniramina es de 2 mg.

18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de clorfeniramina e ibuprofeno por dosis unitaria, en miligramos, se selecciona del grupo que consiste de (i) 2 de clorfeniramina, 200 de ibuprofeno y (ii) 4 de clorfeniramina, 400 de ibuprofeno; y la dosis de pseudoefedrina es de 30 mg.

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la cantidad de pseudoefedrina, clorfeniramina e ibuprofeno por dosis unitaria, en miligramos, se selecciona del grupo que consiste de (i) 30 de pseudoefedrina, 2 de clorfeniramina, 200 de ibuprofeno y (ii) 30 de pseudoefedrina, 2 de clorfeniramina, 400 de ibuprofeno.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque está en la forma de una tableta, trocisco, dispersión, suspensión, solución,

elíxir, cápsula o parche.

21. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque está en la forma de una tableta.

5 22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque está en la forma de una cápsula.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque está en la forma
10 de un elíxir.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque comprende además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste de lubricantes, desintegradores, deslizantes, adsorbentes y
15 mezclas de los mismos.

25. Un método para aliviar los síntomas de la rinitis en un mamífero, caracterizado el método porque comprende administrar:

- a) una cantidad antihistamínica efectiva de un
20 antihistamínico;
- b) una cantidad descongestionante efectiva de un descongestionante; y
- c) una cantidad anti-inflamatoria efectiva de un agente anti-inflamatorio no esteroideo, en donde la cantidad
25 efectiva del descongestionante o el anti-histamínico o ambos es menor de aproximadamente 75% de una cantidad

presente en una dosis aprobada del descongestionante o el antihistamínico, o ambos, con relación a una cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo correspondiente aproximadamente a 100% de la cantidad presente en una dosis aprobada de fuerza normal del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo en la misma forma de dosis, y en donde el antihistamínico, el descongestionante y el agente anti-inflamatorio no esteroideo están presentes en una forma de dosis simple.

26. El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque el anti-histamínico, el descongestionante, y el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo están presentes en una forma de dosis unitaria.

27. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de cada uno de (a) un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), (b) un descongestionante; y (c) un anti-histamínico y (d) un anti-tusivo, en donde uno o más de la cantidad efectiva del descongestionante, o el anti-antitusivo o el anti-histamínico es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante, anti-tusivo o el antihistamínico, o ambos, con relación a una cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo correspondiente a aproximadamente 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

28. Un método para preparar una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende mezclar cantidades terapéuticamente efectivas de cada uno de (a) un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, (b) un descongestionante; y (c) un antihistamínico, en donde la cantidad efectiva del descongestionante o el antihistamínico o ambos, es menor de aproximadamente 75% de una cantidad presente en una dosis aprobada del descongestionante o antihistamínico, o ambas, con relación a una cantidad del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo correspondiente a aproximadamente 100% de la cantidad presente en una forma de dosis aprobada, de fuerza normal, del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05350244 00000000 Folios: 53;
Fecha (AMD): 2005-06-15 17:29:05
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 14
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

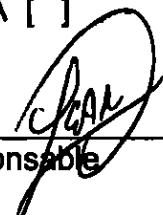
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha: Junio 15 de 2005

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

55 54

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a) y/o Representante
WYETH

Oficio N°

06597

ASUNTO:	Radicación N°	05-58244
	Solicitud internacional	PCT/US2003/040748
	Fecha límite inicio fase nacional	18/07/2005
	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)

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 CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 AGO 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 534 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia