QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. **EXPEDIENTE No.** 06-11050

54. **TÍTULO** JARABE EN SECO QUE CONTIENE LORATADINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/4545, A61P37/(

71. **SOLICITANTE** SCHERING CORPORATION

DOMICILIO 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 06 FEB. 2006

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06011050 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2006-02-06 15:41:57
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-03-2006

SOLICITUD DE:

① [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **SCHERING CORPORATION** Dirección: **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** Nacionalidad o Domicilio: **Kenilworth, New Jersey, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** *Lugar de Constitución:* **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA** Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número
③ **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**	Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.** Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09** Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706** E-mail: mail@alvarocastellanos.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual Número **39'779.654** TPA **70.819**
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: **TOSHITADA TOYODA; YOSHITSUGU MUGURUMA; YOSHITAKA TOMODA** Dirección: **c/o Shionogi & Co., Ltd., 1-3, Kulse Terajima 2-chome, Amagasaki-shi, Hyogo-ken 660-0813 - JAPON** Nacionalidad o Domicilio **JAPONESES**	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2004/011333** Fecha **06/08/2004**

Publicación Internacional No. **WO 2005/013991** Fecha **17/02/2005**

⑥ **Título (54)** **JARABE EN SECO QUE CONTIENE LORATADINA**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **A61K 31/4545, A61K 9/14, A61K 47/10, A61K 47/26, A61K 47/36, A61K 47/38, A61P 37/08**

⑧ **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	08/08/2003	2003-290052

⑨ **Comprobante de pago No.** **06-1,443** **Fecha** **Enero 6 de 2006**

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 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.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros **Tarjeta de Propietario, Tarjeta Temática y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA: Margarita Castellanos

C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

06 FEB. 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - 6030-FNPCT

60 $0.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06011050 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2006-02-06 15:41:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 1,443
FECHA : ENERO 6 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043996	06/01/2006	2,420,400.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2005 年2 月17 日 (17.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/013991 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/4545, 9/14, 47/10, 47/26, 47/36, 47/38, A61P 37/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011333

(22) 国際出願日: 2004 年8 月6 日 (06.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-290052 2003 年8 月8 日 (08.08.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP). シェリング・プラウ株式会社 (SCHERING-PLOUGH KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町２丁目３番７号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 豊田 智淳 (TOYODA, Toshitada) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 六車 嘉貢 (MUGURUMA, Yoshitsugu) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 友田 宜孝 (TOMODA, Yoshitaka) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2005/013991 A1

(54) Title: DRY SYRUP CONTAINING LORATADINE

(54) 発明の名称: ロラタジンを含有するドライシロップ

(57) Abstract: Dry syrup preparations comprising loratadine as a hydrophobic medical drug. The loratadine dry syrup preparations can be produced using a cellulose material or an argininic acid salt together with sugar.

(57) 要約: 疎水性薬物であるロラタジンのドライシロップ剤を提供する。 セルロース類またはアルギニン酸塩を糖質とともに用いてロラタジンのドライシロップ剤を調製する。

DESCRIPTION

DRY SYRUP CONTAINING LORATADINE

TECHNICAL FIELD

The present invention is related to a new preparation of loratadine, specifically to a dry syrup preparation of loratadine.

BACKGROUND ART

Loratadine is an active ingredient of a therapeutic agent for allergic diseases (a histamine H1 receptor antagonist) which is marketed under the trade name of "Claritin Tablet". The chemical name of loratadine is 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylic acid ethyl ester, and the compound was disclosed in Kokai publication JP57-35586 for the first time.

There are various types of pharmaceutical preparations such as tablet, powder, granule, capsules etc. Among them, a dry syrup preparation means "preparations which are dissolved or suspended before use" according to general rules for preparations in the Japanese pharmacopoeia. This is the preparation especially for patients like children who dislike a medicine or elderly

persons having difficulty swallowing, and even the children and/or the elderly persons can easily take it. Furthermore, the preparation is handy, and weighing and preparing divided powder of this preparation are easy.

A liquid syrup preparation comprising an analog of loratadine, sucrose, sorbitol and water is disclosed in Kokai publication JP57-35586, but a dry syrup preparation is not described. In WO 02/05816, a study of preparations to improve bioavailability of loratadine is described but a dry syrup preparation of loratadine is not described.

In Kohyo Publication JP2000-508649, orally disintegrating preparations comprising (a) at least one active ingredient, (b) at least one extender such as sucrose etc., (c) at least one binder such as cellulose, and (d) at least one adjuvant such as talc, is disclosed. Specifically, fast-dissolving preparations for oral administration comprising potassium diclofenac, mannitol and polyvinylpyrrolidone is disclosed. But, a dry syrup preparation of loratadine is not described. In WO 01/26691, oral pharmaceutical composition with rapidly distintegrating property comprising an active ingredient soluble in water and sucrose is described. Specifically, a dry syrup preparation comprising faropenem sodium, sucrose and hydroxypropyl cellulose etc. is disclosed. But, a dry syrup preparation of loratadine is not described.

DISCLOSURE OF INVENTION

In consideration of the merits of the dry syrup preparation comprising loratadine described above, the inventors studied to develop the said preparation. Loratadine is a hydrophobic compound, and when preparing a dry syrup preparation comprising such a hydrophobic compound, a surfactant and a defoaming agent are considered essential for blending the agent with water and defoaming the dispersion respectively. The inventors tried to find an alternative agent for the surfactant and/or the antifoam agent since the conventional agents were not enough to prepare the target dry syrup preparation.

The inventors continued their investigation and finally found that some kinds of binders usually used to granulate a mixed powder which are not easily granulated provide an excellent dry syrup preparation of loratadine, which yields a homogenous dispersion of loratadine with generating little foam when thrown into water, and completed the present invention.

Thus, the present invention relates to

(1) Dry syrup preparation comprising loratadine as an active ingredient, a binder that provides a homogenous dispersion upon addition of water at use, and a sugar; preferably, dry syrup preparation, wherein the said binder

is a kind of celluloses or natural polymeric compounds; more preferably, dry syrup preparation, wherein either surfactant or deforming agent is not included; and dry syrup preparation showing the specific physical properties described in detail below and the method to provide the preparation;

(2) Dispersion in which loratadine is homogenously dispersed, comprising loratadine as an active ingredient, a binder that provides an homogenous dispersion upon addition of water at use, and a sugar; and specifically dispersion which is provided by throwing the dry syrup preparation of the present invention into water and stirring the mixture; and

(3) Method to improve the dispersibility of loratadine in water characterized by providing the dry syrup preparation combining loratadine with celluloses and/or a natural polymeric compound.

The dry syrup preparation, comprising loratadine as an active ingredient, a binder that upon addition of water at use, provides a homogenous dispersion such as celluloses, and a sugar, yields a homogenous dispersion of loratadine with generating little foam when thrown into water.

Also, the dry syrup preparation of the present invention provides a homogenous dispersion without bitter tastes. Accordingly, the dry syrup preparation of the

present invention is easily taken by children who dislike a medicine or by elderly persons having difficulty swallowing. Furthermore, the preparation is handy, and weighing and preparing divided powder of this preparation are easy.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

(1)Dry syrup preparation

In the first aspect, the present invention provides a dry syrup preparation comprising loratadine as an active ingredient, a binder that upon addition of water at use, provides a homogenous dispersion, and a sugar.

The dry syrup preparation of the invention turns into a homogenous dispersion upon addition of water at use. The homogenous dispersion means a preparation having the physical properties shown below;

(i) sedimantation is observed within one minute after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water;

(ii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back and left at rest;

(iii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back, and left for a day, then, upset and turned back again and left at rest;

(iv) no suspended substance is observed within one

minute after evaluation of the dispersibility; and/or

(v) bubbles are decreased within one minute after evaluation of the dispersibility.

These properties above are termed (i) sedimantation property, (ii) dispersibility, (iii) re-dispersibility, (iv) presence or absence of supernatant, and (v) defoaming property, respectively. In this specification, these properties may be collectively termed "homogenous dispersibility" and details of the physical properties are explained in Test Example 1 below.

Loratadine, which is an active ingredient of the dry syrup preparation of the present invention, is easily prepared from the known starting substance using the method described in Kokai publication JP57-35586.

"The binder that provides a homogenous dispersion upon addition of water at use" comprised in the dry syrup preparation of the invention means the binder that provides a preparation having the physical properties described above, and includes celluloses, natural polymeric compounds, starch and its derivatives, and synthetic polymeric compounds etc.

Specifically, celluloses include hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, carmelose sodium, crystalline cellulose carmelose sodium, crystalline cellulose, powder cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose

phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, carboxymethylethyl cellulose, and hydroxyethyl cellulose etc.

Natural polymeric compounds include alginic acid and its salt, guar gum, tragacanth, tragacanth powder, carrageenan, gum arabic, powdered gum arabic, agar, powdered agar, white shellac, xanthan gum, and gelatine etc. Starch and its derivatives include wheat starch, rice starch, corn starch, potato starch, dextrin, pregelatinized starch, partially pregelatinized starch, hydroxypropyl starch, and pullulan etc.

Synthetic polymeric compounds include polyvinylpyrrolidone K25, polyvinylpyrrolidone K30, polyvinylpyrrolidone K90, aminoalkyl methacrylate copolymer E, aminoalkyl methacrylate copolymer RS, methacrylic acid copolymer L, methacrylic acid copolymer S, methacrylic acid copolymer LD, carboxyvinyl polymer, polyvinylacetal diethylaminoacetate and polyvinyl alcohol etc.

At least one of the binders used in the present invention is selected from the group exemplified above. Among them, hydroxypropyl cellulose in celluloses or alginate in natural polymeric compounds is preferable, and especially hydroxypropyl cellulose is preferable. There are three kinds of hydroxypropyl cellulose, the viscosities of which in 2% aqueous solution at 20°C are below 3.0 mPa s, 3.0-5.9

mPa s and 6.0-10.0 mPa s respectively. In the present invention, hydroxypropyl cellulose having the viscosity below 3.0 mPa s is preferable.

Sugars contained in the dry syrup preparation of the present invention include saccharide and sugar alcohol, as exemplified by at least one kind of compound selected from the group of sucrose, glucose, mannitol, powdered hydrogenated maltose syrup, maltitol, erythritol, sorbitol, maltose, lactose, starch and starch derivative, mannose, sorbose, xylose, trehalose, fructose, dextran, pullulan, dextrin, cyclodextrin, soluble starch, hydroxyethyl starch, sodium carboxymethyl cellulose, inositol, dulcitol, xylitol, arabitol, raffinose, lactitol, and palatinitt(trade name) etc. Among them, sucrose is preferable. Additionally, the sugars may include natural sweeteners or synthetic sweeteners of non-sugar, such as aspartame, glycyrrhizinic acid and its salt, saccharin and its salt, stevia and its salt, sucralose, and acesulfame potassium etc.

Pharmaceutically acceptable additives other than those described above may be included in the dry syrup preparation of the present invention. Lubricant, suspending agent, pH-adjusting agent, preservative, and/or flavor are included in the additives.

Lubricants include filler, absorbent, or plasticizer, as exemplified by at least one kind of compound selected from

silicon dioxide hydrate, light anhydrous silicic acid, fatty acid ester of sucrose, and magnesium stearate etc. Suspending agents include disperser, viscosity-increasing agent, or disintegrant, and the binder described above may be used for example.

pH-adjusting agents include acids, bases or buffers, as exemplified by at least one kind of compound selected from hydrochloric acid, diluted hydrochloric acid, adipic acid and its salt, citric acid and its salt, gluconic acid and its salt, succinic acid and its salt, ascorbic acid and its salt, glacial acetic acid and its salt, acetic acid and its salt, tartaric acid and its salt, fumaric acid and its salt, maleic acid and its salt, lactic acid and its salt, malic acid and its salt, phosphoric acid and its salt, glycine, sodium biocarbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, and magnesium hydroxide etc.

Preservatives include stabilizers, as exemplified by at least one kind of compound selected from e.g., benzoic acid and its salt, edetic acid and its salt, salicylic acid and its salt, dibutylhydroxytoluene, sorbic acid and its salt, sodium dehydroacetate, and paraoxybenzoic acid and its salt etc. Flavors include flavoring agents, as exemplified by at least one kind of compound selected from orange essence, orange oil, caramel, camphor, cinnamon oil, spearmint oil, strawberry essence, chocolate essence, cherry flavor,

orange peel oil, pine oil, mint oil, vanilla flavor, bitter essence, fruit flavor, peppermint essence, mixed flavor, mint flavor, menthol, lemon powder, lemon oil, and rose oil etc.

The composition of the dry syrup preparation of the present invention is for example, 0.01 – 50 (w/w) % of loratadine, 0.5 – 20.0 (w/w) % of a binder, and 20.0 – 99.49 (w/w) % of a sugar; preferably, 0.1 – 10 (w/w) % of loratadine, 0.5 – 10.0 (w/w) % of a binder, and 50.0 – 99.4 (w/w) % of a sugar; more preferably, 0.5 – 5.0 (w/w) % of loratadine, 0.5 – 5.0 (w/w) % of a binder, and 80.0 – 99.0 (w/w) % of a sugar; and most preferably, 0.5 – 3.0 (w/w) % of loratadine, 0.5 – 1.0 (w/w) % of a binder, and 90.0 – 99.0 (w/w) % of a sugar. The preferable ingredients of the present dry syrup preparation is the combination of loratadine, hydroxypropyl cellulose as a binder, and sucrose as a sugar. The dry syrup preparation comprised of 0.5 – 3.0 (w/w) % of loratadine, 0.5 –1.0 (w/w) % of hydroxypropyl cellulose, 0.25 – 0.75 (w/w) % of silicon dioxide hydrate and 90.0 – 98.75 (w/w) % of sucrose is mostly preferable.

It was found that a suitable dry syrup preparation was not obtained if a surfactant or a defoaming agent is additionally included together with the binder specified above when preparing the dry syrup preparation of

loratadine. Accordingly, either a surfactant or a defoaming agent is not included in a preferred embodiment of the present invention. The surfactant which is excluded in the preferred embodiment of the present invention is fatty acid ester of sucrose, fatty acid ester of sorbitan, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polysorbate 80, or sodium lauryl sulfate. The defoaming agent which is excluded in the preferred embodiment of the present invention is silicon resin, silicon resin emulsion, silicon defoaming agent, silicon oil, fatty acid ester of sucrose, fatty acid ester of glycerin, dimethylpolysiloxane, dimethylpolysiloxane silicon dioxide mixture, polyoxyl stearate 40, fatty acid ester of sorbitan, sorbitan torioleate, or polysorbate 80.

With respect to a particle size of dry syrup preparation there are no clear-cut rules, but in general the size is in the range of powder, granule and fine granule preparations in Japanese Pharmacopoeia.

The dry syrup preparation of the present invention is produced using a method for producing a preparation of powders, granules, or fine granules, as exemplified by mixing-granulating method, extrusion-granulating method, fluidized bed-granulating method, chopping granulating method, spray-granulating method, and crushing granulating method.

A brief explanation of the mixing granulating method is as follows; a given amount of loratadine and sugar are passed through a sieve having opening of 425μm and the resulting powder is mixed in a mixing granulator. Next, a given amount of a binder is added and the granulating is continued for a given amount of time. Then, it is dried in a suitable fluidized bed granulator and granulated using a basket with opening of 1038μm. If necessary, fine powders may be eliminated using a classifier having wire gauze with opening of 154μm. The objective dry syrup preparation may be obtained by adding suitable additives and mixing with them. A part or all of the additives may be sieved with loratadine and the sugars at the same time.

The extrusion-granulation method may be carried out in the same manner as the mixing granulation method except using an extrusion granulator after mixing the starting materials containing additives and granulating them. As the extrusion granulator, e.g., Domegran DGL1 Model (dice diameter: 0.5mm, manufactured by Fuji Paudal Co.Ltd.) or Cylindrical Granulator(dice diameter: 0.53mm, manufactured by Yamada Iron Works Co.Ltd.) may be used.

The fluidized bed-granulating method may be carried out in the same manner as the mixing granulation method except using a fluidized bed-granulator in place of the mixing granulator used in the method. As the fluidized bed-

granulator, Granulating Dryer WSG-5 Model (Manufactured by Okawara MFG Co.Ltd.) may be used for example.

In the other aspect, the present invention provides a method for producing the dry syrup preparation characterized by mixing loratadine as an active ingredient, a sugar and an aqueous solution of binder that provides a homogenious dispersion upon addition of water at use, granulating and drying them.

(2)Dispersion

In the other aspect, the present invention provides a dispersion in which loratadine is homogenously dispersed, comprising loratadine as an active ingredient, a binder that provides an homogenous dispersion upon addition of water at use, and a sugar.

The dispersion of the present invention is provided by throwing the dry syrup preparation of the invention into a suitable amount of water and stirring the mixture.

(3)Method for improving the dispersibility of loratadine in water

In the other aspect, the present invention provides a method for improving the dispersibility of loratadine in water characterized by providing the dry syrup preparation combining loratadine with celluloses and/or natural polymeric compounds. Details are the same as described above. The term, "to improve the dispersibility in water"

here means to prepare a homogenous dispersion as defined in the specification, comprising water and loratadine, which is a hydrophobic compound.

EXAMPLE

The present invention is explained in more details below by working examples and test examples, but not limited to these examples.

Example 1

Preparing the dry syrup preparation using the mixing granulating method

A dry syrup preparation having the following composition (w/w%) and a control preparation are prepared.

[Table 1]

composition: (w/w%)

	Example 1	Control 1
loratadine	1.0	1.0
sucrose	97.9	98.5
hydroxypropyl cellulose	0.6	–
polyvinylpyrrolidone	–	–
dextrin	–	–
Silicon dioxide hydrate	0.5	0.5
Total	100.0	100.0

[Table 2]

unit: (w/w%)

	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5
loratadine	1.0	1.0	1.0	1.0
sucrose	97.5	98.0	97.0	94.0
Polysorbate 80 (surfactant)	1.0	–	1.0	1.0
silicon resin (defoaming agent)	–	0.5	0.5	0.5
hydroxypropyl cellulose	–	–	–	3.0
silicon dioxide hydrate	0.5	0.5	0.5	0.5
Total	100.0	100.0	100.0	100.0

According to the composition table above, a necessary amount of each material is calculated based on the manufacturing scale. Sucrose, hydroxypropyl cellulose(HPC-SSL, the viscosity of 2% aquous solution at 20°C <3.0 mPa s) and silicon dioxide hydrate were used as a sugar, binder and lubricant, respectively.

In a case of Example 1, 20g of loratadine and 1,958g of sucrose were weighed and passed through a sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was mixed in the mixing granulator (High speed mixer Model 10, manufactured by FUKAE Powtec/aditator:300rpm, chopper:2500rpm) for one minute. Then, 120g of 10(w/w)% aquous solution of hyrdoxypropyl cellulose was added and granulated for 3 minutes, dried in the fluidized bed-granulator (Granulating Dryer WSG-5 Model, manufactured by Okawara MFG Co.Ltd., blast temperature:55°C) and drying was terminated when the product temperature

reached 45°C. After that, the product was granulated with the granulator (Powermill, P-3 Model) using a basket with opening of 1038μm. If necessary, fine powders may be eliminated using a classifier (Vibration Separator, TMC-50-2S Model, manufactured by Tokuju Corporation)having wire gauze with opening of 154μm. 9g of silicon dioxide hydrate, which was a necessary amount based on the calculation according to the composition table above, was added to the resulting granulation (1,791g) and mixed in the mixer (Mixer 8LV Model) to give the dry syrup preparation.

In a case of Control 1, necessary amounts of loratadine and sucrose are weighed and passed through a sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was treated in the similar way as Example 1 except that 120g of purified water was added in place of hydroxypropyl cellulose when granulated. Control preparations 2-5 are also produced in the similar way as Example 1, but polysorbate 80 (surfactant) or silicon resin (defoaming agent) are also included in these preparations.

Preparing the dry syrup preparation using the extrusion-granulating method

According to the composition table of Table 1 above, a necessary amount of each material is calculated based on the manufacturing scale. In a case of Example 1, 20g of loratadine and 1,958g of sucrose were weighed and passed

through a sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was mixed in the mixing granulator (High speed mixer Model 10, manufactured by FUKAE Powtec/aditator:300rpm, chopper:2500rpm) for one minute. Then, 120g of 10(w/w)% aqueous solution of hyrdoxypropyl cellulose was added and granulated for 3 minutes. After then, it was granulated in the extrusion granulator (Cylindrical Granulator, manufactured by Yamada Iron Works Co.Ltd. dice diameter: 0.53mm), dried in the fluidized bed-granulator (Granulating Dryer WSG-5 Model, manufactured by Okawara MFG Co.Ltd., blast temperature:55°C) and drying was terminated when the product temperature reached 45°C. After that, the product was granulated with the granulator (Powermill, P-3 Model) using a basket with opening of 1038μm. If necessary, fine powders may be eliminated using a classifier (Vibration Separator, TMC-50-2S Model, manufactured by Tokuju Corporation)having wire gauze with opening of 154μm. 9g of silicon dioxide hydrate, which was a necessary amount based on the calculation according to the composition table above, was added to the resulting granule (1,791g) and mixed in the mixer (Mixer 8LV Model) to give the dry syrup preparation.

In a case of Control 1, necessary amounts of loratadine and sucrose are weighed and passed through a

sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was treated in the similar way as Example 1 except that 120g of purified water was added in place of hydroxypropyl cellulose when granulated. Control preparations 2-5 are also produced in the similar way as Example 1, but polysorbate 80 (surfactant) or silicon resin (defoaming agent) are also included in these preparations.

Preparing the dry syrup preparation using the fluidized bed granulating method

According to the composition table of Table 1 above, a necessary amount of each material is calculated based on the manufacturing scale. In a case of Example 1, 50g of loratadine and 4,895g of sucrose were weighed and passed through a sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was mixed in the fluidized bed granulator (Granulating Dryer WSG-5 Model, manufactured by Okawara MFG Co.Ltd.) for five minutes. Then, 1,500g of 2(w/w)% aquous solution of hyrdoxypropyl cellulose was sprayed (spray speed:30g/min, spray pressure:0.15MPa) and the it was dried until the product temperature reached 45°C. After that, the product was granulated with the granulator (Powermill, P-3 Model) using a basket with opening of 1038μm. If necessary, fine powders may be eliminated using a classifier (Vibration Separator, TMC-50-2S Model, manufactured by Tokuju Corporation)having wire gauze with

opening of 154μm. 24g of silicon dioxide hydrate, which was a necessary amount based on the calculation according to the composition table above, was added to the resulting granulation (e.g.,4,776g) and mixed in the mixer (Mixer 22LV Model) to give the dry syrup preparation.

In a case of Control 1, necessary amounts of loratadine and sucrose are weighed and passed through a sieve with opening of 425μm, and the resulting powder was treated in the similar way as Example 1 except that 1,500g of purified water was used as a spray solution of granulation. Control preparations 2-5 are also produced in the similar way as Example 1, but polysorbate 80 (surfactant) or silicon resin (defoaming agent) are also included in these preparations.

Test Example 1

Evaluation of preparations

The preparations of example and control described above were evaluated from the five aspects of (i) sedimantation property, (ii) dispersibility, (iii) re-dispersibility, (iv) presence or absence of supernatant, and (v) defoaming property.

(i) Method for evaluating sedimentation property

5g of the dry syrup preparation was thrown into 100 mL of water in a measuring cylinder with a stopper, and the

time required for the preparation to sediment below the water surface was measured. It was judged "YES" if it sedimented within one minute, and judged "NO" if it did not.

(ii) Method for evaluating dispersibility

5g of the dry syrup preparation was thrown into 100 mL of water in a measuring cylinder with a stopper. After putting a stopper in the cylinder quickly, the top of the measuring cylinder was held with one hand and the bottom was held with the other hand, and it was turned upside down by rotating 180-degree around the bottom and turned back five times at a speed of two seconds for the upset and return, and left at rest. According to visual observation, it was judged Excellent, if the mixture was clouded in whole. If the mixture was not clouded, the cylinder was upset and turned back fifteen times more and left at rest. According to visual observation, it was judged Yes, if the mixture was clouded in whole, and judged No if it was not.

(iii) Method for evaluating re-dispersibility

The centrifuge tubes used in the test of evaluating dispersibility were left at room temperature for a day. After then, they were judged in the same method as evaluating dispersibility described above.

(iv) Presence or absence of supernatant

Just after evaluating dispersibility, stoppers of the centrifuge tubes were taken off and the contents were

visually observed from above. With respect to the presence or absence of supernatant, it was judged "YES" if no suspended substance is observed within one minute, and judged "NO", if observed.

(v) Method for evaluating defoaming property

With respect to the defoaming property, it was judged "YES" if bubbles are decreased and the water surface was observed within one minute after evaluation of the dispersibility, and judged "No" if not. In the present preparation, almost of bubbles disappeared within one minute even if they were about 1 cm in height above the surface just after the shaking. But, bubbles not always disappear and sometimes small bubbles may be left. Accordingly, the term, "bubbles are decreased within one minute" means that the surface is observed within one minute, includes cases that small bubbles are left on the surface, and it is preferable that all the bubbles disappeared.

[Table 3]

	Example 1	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4
sedimentation property	YES	YES	YES	YES	YES
dispersibility	YES	YES	YES	YES	YES
re-dispersibility (after a day)	YES	YES	YES	YES	YES
presence/absence of supernatant	YES	NO	NO	NO	NO
defoaming property	YES	NO	NO	YES	YES

The preparation of Control 1 does not include

hydroxypropyl cellulose, and the preparations of Control 2-5 additionally include a surfactant and a defoaming agent; in these points the preparation of Control 1-5 are different from the present invention respectively. Thus, it is shown that the dry syrup preparation, wherein hydroxypropyl cellulose is used as a single binder, and either a surfactant or a defoaming agent is not included, may improve the dispersibility of loratadine in water.

Examples 2-7

Preparing the dry syrup preparations containing various sugars.

According to the procedure described in Example 1, preparations of the compositions shown in the Table 4 below were prepared.

[Table 4]

unit (w/w)%

	Example 2	Example 3	Example 4	Example 5
loratadine	1.0	1.0	1.0	1.0
sucrose	95.5	–	47.5	47.5
maltitol	–	95.5	–	–
mannitol	–	–	48.0	–
lactose	–	–	–	48.0
starch	–	–	–	–
xylitol	–	–	–	–
hydroxypropyl cellulose	3.0	3.0	3.0	3.0
Silicon dioxide hydrate	0.5	0.5	0.5	0.5
total	100.0	100.0	100.0	100.0

	Example 6	Example 7
loratadine	1.0	1.0
sucrose	85.5	–
maltitol	–	–
mannitol	–	–
lactose	–	–
starch	10.0	–
xylitol	–	95.5
hydroxypropyl cellulose	3.0	3.0
Silicon dioxide hydrate	0.5	0.5
total	100.0	100.0

Test Example 2

Evaluation of the preparations

According to the methods described in Example 1, the homogenous dispersibilities of the preparations in Example 2-7 were evaluated. The result is shown in Table 5 below.

[Table 5]

	Example 2	Example 3	Example 4	Example 5	Example 6	Example 7
sedimentation property	YES	YES	YES	YES	YES	YES
dispersibility	YES	YES	YES	YES	YES	YES
re-dispersibility (after a day)	YES	YES	YES	YES	YES	YES
presence/ absence of supernatant	YES	YES	YES	YES	YES	YES
defoaming property	YES	YES	YES	YES	YES	YES

The results showed that maltitol, mannitol, lactose, and/or starch may be useful to improve the homogenous dispersibility in the same way.

Examples 8-11

Preparing the dry syrup preparations containing various suspending agents

According to the procedure described in Example 1, preparations of the compositions shown in the Table 6 below were prepared.

[Table 6]

unit (w/w) %

	Example 8	Example 9	Example 10	Example 11
loratadine	1.0	1.0	1.0	1.0
sucrose	92.5	94.5	92.5	94.5
crystalline cellulose carmellose sodium	3.0	–	–	–
Sodium alginate	–	1.0	–	–
Methyl cellulose	–	–	3.0	–
carmellose sodium	–	–	–	1.0
hydroxypropyl cellulose	3.0	3.0	3.0	3.0
Silicon dioxide hydrate	0.5	0.5	0.5	0.5
total	100.0	100.0	100.0	100.0

Test Example 3

Evaluation of the preparations

According to the methods described in Example 1, the homogenous dispersibilities of the preparations in Example 8-11 were evaluated. The result is shown in Table 7 below.

[Table 7]

	Example 8	Example 9	Example 10	Example 11
sedimentation property	YES	YES	YES	YES
dispersibility	YES	YES	YES	EX
re-dispersibility (after a day)	EX	EX	EX	EX
presence/absence of supernatant	YES	YES	YES	YES
defoaming property	YES	YES	YES	YES

EX: excellent

The result showed that the combination of hydroxypropyl cellulose with crystalline cellulose carmellose sodium, sodium alginate, methyl cellulose, and carmellose sodium might further improve the homogenous dispersibility.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

The dry syrup preparation of the present invention provides a homogenous dispersion without bitter taste, and the preparation is easily taken by children who dislike a medicine or by elderly persons having difficulty swallowing. Furthermore, it is handy, and weighing and preparing divided powder of this preparation are easy. Accordingly the present invention provides a useful medicine.

CLAIMS

1. Dry syrup preparation comprising loratadine as an active ingredient, a binder that provides a uniform dispersion upon addition of water at use, and a sugar.

2. Dry syrup preparation according to claim 1, wherein the binder is selected from celluloses.

3. Dry syrup preparation according to claim 2, wherein the celluloses are comprised of one or more selected from the group of hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, carmellose sodium, crystalline cellulose carmellose sodium, crystalline cellulose, powdered cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, carboxymethylethylcellulose and hydroxyethylcellulose.

4. Dry syrup preparation according to claim 3, wherein the celluloses are hydroxypropyl cellulose.

5. Dry syrup preparation according to claim 4, wherein the viscosity of 2% aqueous solution of the hydroxypropyl cellulose is below 3.0 mPa s at 20°C.

6. Dry syrup preparation according to claim 1, wherein the binder is a natural polymeric compound.

7. Dry syrup preparation according to claim 6, wherein the natural polymeric compound is alginate.

8. Dry syrup preparation according to any of claim 1-7, wherein the sugar is saccharide or sugar alcohol.

9. Dry syrup preparation according to claim 8, wherein the sugar is one or more selected from the group of sucrose, maltitol, mannitol, lactose and xylitol.

10. Dry syrup preparation according to claim 9, wherein the sugar is sucrose.

11. Dry syrup preparation according to any of claim 1-10, wherein no surfactant or defoaming agent is included.

12. Dry syrup preparation according to any of claim 1-11, having physical properties described below;

(i) sedimantation is observed within one minute after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water;

(ii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back and left at rest;

(iii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back, and left for a day, then, upset and turned back again and left at rest;

(iv) no suspended substance is observed within one minute after evaluation of the dispersibility; and/or

(v) bubbles are decreased within one minute after evaluation of the dispersibility.

13. Method to provide dry syrup preparation characterized in mixing loratadine as an active ingredient, a sugar and an aqueous solution of binder that provides a uniform

dispersion upon addition of water at use, granulating and drying them.

14. Dispersion in which loratadine is uniformly dispersed, comprising loratadine as an active ingredient, a binder that provides an uniform dispersion upon addition of water at use, and a sugar.

15. Dispersion according to claim 14, which is provided by throwing the dry syrup preparation of any of claim 1-12 into water and stirring the mixture.

16. Dispersion according to claim 14, having the physical properties described below;

(i) sedimentation is observed within one minute after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water;

(ii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back and left at rest;

(iii) the mixture is turned cloudy and dispersed after 5g of the preparation is thrown into 100ml of water, upset and turned back, and left for a day, then, upset and turned back again and left at rest;

(iv) no suspended substance is observed within one minute after evaluation of the dispersibility; and/or

(v) bubbles are decreased within one minute after evaluation of the dispersibility.

17. Method to improve the dispersibility of loratadine in

water characterized in providing the dry syrup preparation combining loratadine with celluloses and/or a natural polymeric compound.

18. Dry syrup preparation comprising 0.5 – 3.0 (w/w)% of loratadine, 0.5 – 1.0 (w/w)% of hydroxypropylcellulose, 0.25 – 0.75 (w/w)% of silicon dioxide hydrate and 90.0 – 98.75 (w/w)% of sucrose.

ABSTRACT

Dry syrup preparations comprising loratadine as a hydrophobic medicinal drug are provided. The loratadine dry syrup preparations can be produced using a cellulose material or an argininic acid salt together with sugar.

JARABE EN SECO QUE CONTIENE LORATADINA

CAMPO TECNICO

La presente invención se relaciona con una nueva preparación de loratadina, específicamente una preparación de jarabe en seco de loratadina.

TECNICA ANTECEDENTE

La loratadina es un ingrediente activo de un agente terapéutico para enfermedades alérgicas (un antagonista del receptor de H1 de histamina) que se comercializa bajo la marca comercial "Claritin Tablet". El nombre químico de la loratadina es éster etílico del ácido 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina-11-iliden)-1-piperidincarboxílico, y el compuesto se describió en la publicación Kokai JP57-35586 por primera vez.

Existen varios tipos de preparaciones farmacéuticas como tabletas, polvos, gránulos, cápsulas, etc. Entre éstas, una preparación de jarabe en seco quiere decir "preparaciones que se disuelven o suspenden antes de su uso" de conformidad con las reglas generales para preparaciones en la farmacopea japonesa. Ésta es la preparación especialmente para pacientes como niños que les desagradan una medicina o personas mayores que tienen dificultad al deglutir, e incluso los niños y/o personas mayores pueden tomarlo. Aun más, la preparación es fácil y pesar y preparar el polvo dividido de esta preparación es fácil.

Una preparación de jarabe líquida que comprende un análogo de loratadina, sacarosa, sorbitol y agua se describe en la publicación Kokai JP57-35586, pero no se describe una preparación de jarabe en seco. En WO 02/05816, se

describe un estudio de preparaciones para mejorar la biodisponibilidad de loratadina pero no se describe una preparación de jarabe en seco de loratadina.

En la publicación Kohyo JP2000-508649 se describen las preparaciones que se desintegran oralmente que comprenden (a) por lo menos un ingrediente activo, (b) por lo menos un diluyente como sacarosa, (c) por lo menos un aglutinante como celulosa, y (d) por lo menos un adyuvante como talco. Específicamente, se describen preparaciones de disolución rápida para administración oral que comprenden diclofenaco de potasio, mannitol y polivinilpirrolidina. Pero no se describe una preparación de jarabe en seco de loratadina. En WO 01/26691, se describe una composición farmacéutica oral con propiedad de desintegración rápida que comprende un ingrediente activo soluble en agua y sacarosa. Específicamente, se describe una preparación de jarabe en seco que comprende faropenem sódico, sacarosa e hidroxipropilcelulosa, etc. Sin embargo, no se describe una preparación de jarabe en seco de loratadina.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Considerando los méritos de la preparación de jarabe en seco que comprende loratadina descrita arriba, los inventores estuvieron desarrollando dicha preparación. La loratadina es un compuesto hidrófobo y cuando se preparaba una preparación de jarabe en seco que comprendía dicho compuesto hidrófobo, se consideran un agente tensioactivo y un agente desespumante como esenciales para mezclar el agente con agua y desespumar la dispersión respectivamente. Los inventores trataron de encontrar un agente alternativo para el agente tensioactivo y/o el agente antiespuma, ya que los agentes convencionales no eran suficientes para preparar la preparación de jarabe en seco objetivo.

Los inventores continuaron su investigación y finalmente encontraron que algunos tipos de aglutinantes utilizados generalmente para granular un polvo mezclado que no se granulan fácilmente proporcionan una excelente preparación de jarabe en seco de loratadina, que proporciona una dispersión homogénea de loratadina y generando escasa espuma cuando se integra al agua, y completaron la presente invención.

Así, la presente invención se relaciona con

(1) una preparación de jarabe en seco que comprende loratadina como ingrediente activo, un aglutinante que proporciona una dispersión homogénea al añadir agua para su uso y una azúcar; preferiblemente una preparación de jarabe en seco, en donde dicho aglutinante es un tipo de celulosas o compuestos poliméricos naturales; más preferiblemente, una preparación de jarabe en seco, en donde no se incluye cualquier agente tensioactivo o agente de deformación; y preparación de jarabe en seco que muestre las propiedades físicas específicas descritas en detalle a continuación y el método para realizar la preparación;

(2) Dispersión en la cual se dispersa homogéneamente loratadina, que comprende loratadina como ingrediente activo, un aglutinante que genera una dispersión homogénea al añadir agua para su uso y un azúcar; y específicamente dispersión que se logra al incorporar la preparación de jarabe en seco de la presente invención al agua y agitar la mezcla; y

(3) Método para mejorar la dispersabilidad de loratadina en agua al proporcionar a la preparación de jarabe en seco que combina loratadina con celulosas y/o un compuesto polimérico natural.

La preparación de jarabe en seco, que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que al añadir agua para uso genera una dispersión homogénea como celulosas, y un azúcar, genera una dispersión homogénea de loratadina que genera poca espuma cuando se integra al agua.

Además, la preparación de jarabe en seco de la presente invención proporciona una dispersión homogénea sin sabores amargos. En consecuencia, la preparación de jarabe en seco de la presente invención puede ser ingerida fácilmente por niños que les desagrada la medicina o por personas mayores que tienen dificultad al deglutir. Aún más, la preparación es fácil y pesar y preparar el polvo dividido de esta preparación es fácil.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

(1) Preparación de jarabe en seco

En el primer aspecto, la invención proporciona una preparación de jarabe en seco que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que, al contacto con el agua en uso, proporciona una dispersión homogénea y un azúcar.

La preparación de jarabe en seco de la invención se convierte en una dispersión homogénea al añadir agua para su uso. La dispersión homogénea quiere decir una preparación que tiene las propiedades físicas mostradas a continuación:

(i) se observ1a sedimentación a un minuto después de que 5g de la preparación se integran a 100 ml de agua;

(ii) la preparación se hace turbia y se dispersa una vez que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se agitan y se voltean y se dejan en reposo;

(iii) la mezcla se hace turbia y se dispersa una vez que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se agitan y se voltean, y se dejan durante un día, y luego se vuelve a agitar y se voltea nuevamente y se dejan en reposo;

(iv) no se observa una sustancia suspendida un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad; y/o

(v) disminuyen las burbujas un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad.

Estas propiedades anteriores se les denomina (i) propiedad de sedimentación (ii) dispersabilidad, (iii) re-dispersabilidad, (iv) presencia o ausencia de sobrenadante, y (v) propiedad de desespumado, respectivamente. En esta especificación, esas propiedades pueden llamarse en conjunto "dispersabilidad homogénea" y los detalles de las propiedades físicas se explican en el ejemplo de prueba 1 a continuación.

La loratadina, que es un ingrediente activo de la preparación de jarabe en seco de la presente invención, se prepara fácilmente a partir de la sustancia de partida conocida utilizando el método descrito en la publicación Kokai JP57-35586.

"El aglutinante que proporciona una dispersión homogénea al añadir agua en uso" comprendido en la preparación de jarabe en seco de la invención quiere decir que el aglutinante que proporcione una preparación que tenga las

propiedades físicas descritas arriba incluyen celulosas, compuestos poliméricos naturales, almidones y sus derivados, y compuestos poliméricos sintéticos, etc.

Específicamente, celulosas incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carmelosa de sodio, celulosa carmelosa de sodio cristalina, celulosa cristalina, celulosa en polvo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de succinato hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa e hidroxietilcelulosa, etc.

Compuestos poliméricos naturales incluyen ácido algínico y su sal, goma de guar, tragacanto, polvo de tragacanto, carragenano, goma arábiga, goma arábiga en polvo, agar, agar en polvo, shellac blanco, goma de xantano y gelatina, etc. El almidón y sus derivados incluyen almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de papa, dextrina, almidón pregelatinizado, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropil almidón y pululano, etc.

Compuestos poliméricos sintéticos incluyen polivinilpirrolidona K25, polivinilpirrolidona K30, polivinilpirrolidona K90, copolímero E de aminoalquil metacrilato, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, polímero de carboxivinilo, dietilaminoacetato de polivinilacetal y alcohol polivinílico, etc.

Por lo menos uno de los aglutinantes utilizado en la presente invención se selecciona del grupo ejemplificado arriba. Entre éstos, se prefiere hidroxipropilcelulosa en celulosas o alginato en compuestos poliméricos naturales, y especialmente se prefiere hidroxipropilcelulosa. Hay 3 tipos de hidroxipropilcelulosa, cuyas viscosidades en una solución acuosa al 2% en 20°C están por debajo de 3.0 mPas, 3.0-5.9 mPas y 6.0-10.0 mPas respectivamente. En la presente invención, se prefiere la hidroxipropilcelulosa que tiene la viscosidad por debajo de 3.0 mPas.

Azúcares contenidas en la preparación de jarabe en seco de la presente invención incluyen sacárido y alcohol de azúcar, como se ejemplifica mediante por lo menos un tipo de compuesto seleccionado del grupo de sacarosa, glucosa, mannitol, jarabe de maltosa hidrogenada en polvo, maltitol, eritritol, sorbitol, maltosa, lactosa, almidón y derivado de almidón, mannosa, sorbosa, exilosa, trehalosa, fructosa, dextrano, pululano, dextrina, ciclodextrina, almidón soluble, hidroxietilalmidón, carboximetilcelulosa de sodio , inositol, dulcitol, xilitol, arabitol, raffinosa, lactitol y Palatinitt (marca comercial), etc. Entre éstos se prefiere la sacarosa. Adicionalmente, los azucares pueden incluir edulcorantes naturales o edulcorantes sintéticos que no sean de azúcar, como aspartame, ácido glicirricínico y su sal, sacarina y su sal, estevia y su sal, sucralosa y asesulfame de potasio, etc.

Aditivos farmacéuticamente aceptables diferentes a los descritos anteriormente pueden incluirse en la preparación de jarabe en seco de la presente invención. Se incluye lubricante, agente de suspensión, agente de ajuste de pH, conservador y/o sabor en los aditivos.

Los lubricantes incluyen llenador, absorbente, o plastificante, como se ejemplifica mediante por lo menos un tipo de compuesto seleccionado de hidrato de dióxido de silicio, ácido silícico anhidro ligero, éster de ácido graso de sacarosa y estearato de magnesio, etc. Los agentes de suspensión incluyen dispersor, agente aumentador de viscosidad o desintegrante y el aglutinante descrito arriba puede utilizarse por ejemplo.

Agentes de ajuste de pH incluyen ácidos, bases o reguladores, como lo ejemplifica por lo menos un tipo de compuesto seleccionado de ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido adípico y su sal, ácido cítrico y su sal, ácido glucónico y su sal, ácido succínico y su sal, ácido ascórbico y su sal, ácido acético glacial y su sal, ácido acético y su sal, ácido tartárico y su sal, ácido fumárico y su sal, ácido maleico y su sal, ácido láctico y su sal, ácido málico y su sal, ácido fosfórico y su sal,

glicina, biocarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de magnesio, etc.

Los conservadores incluyen estabilizadores como lo ejemplifica por lo menos un tipo de compuesto seleccionado de por ejemplo ácido benzoico y su sal, ácido edético y su sal, ácido salicílico y su sal, dibutilhidroxitolueno, ácido sórbico y su sal, deshidroacetato de sodio, y ácido paraoxibenzoico y su sal etc. Sabores incluyen agentes saborizantes, como lo ejemplifica por lo menos un tipo de compuesto seleccionado de esencia de naranja, aceite de naranja, caramelo, alcanfor, aceite de canela, aceite de menta verde, esencia de fresa, esencia de chocolate, sabor de cereza, aceite de cáscara de naranja, aceite de pino, aceite de menta, sabor de vainilla, esencia amarga, sabor de frutas, esencia de menta, sabor mezclado, sabor de menta, mentol, polvo de limón, aceite de limón y aceite de rosa, etc.

La composición de la preparación de jarabe en seco de la presente invención es por ejemplo 0.01 – 50 % (p/p) de loratadina, 0.5 – 20.0 % (p/p) de un aglutinante, y 20.0 – 99.49 % (p/p) de un azúcar; preferiblemente 0.1 – 10 % (p/p) de loratadina, 0.5 – 10.0 % (p/p) de un aglutinante, y 50.0 – 99.4 % (p/p) de un azúcar; más preferiblemente, 0.5 – 5.0 % (p/p) de loratadina, 0.5 – 5.0 % (p/p) de un aglutinante, y 80.0 – 99.0 % (p/p) de un azúcar; y más preferiblemente, 0.5 – 3.0 % (p/p) de loratadina, 0.5 – 1.0 % (p/p) de un aglutinante, y 90.0 – 99.0 % (p/p) de un azúcar. Los ingredientes preferidos de la presente preparación de jarabe en seco son la combinación de loratadina, hidroxipropilcelulosa como un aglutinante y sacarosa como un azúcar. La preparación de jarabe en seco que comprende 0.5 – 3.0 % (p/p) de loratadina, 0.5 – 1.0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa, 0.25 – 0.75 % (p/p) de hidrato de dióxido de silicio y 90.0 – 98.75 % (p/p) de sacarosa es la más preferida.

Se encontró que una preparación en seco adecuada no se obtenía si se incluía adicionalmente agente tensioactivo o un agente desespumante junto con el

aglutinante especificado arriba cuando se prepara la preparación de jarabe en seco de loratadina. En consecuencia, no se incluye un agente tensioactivo o un agente desespumante en una modalidad preferida de la presente invención. El agente tensioactivo que se excluye en la modalidad preferida de la presente invención es el éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de sorbitán, aceite de ricino hidrogenado con poliexietileno, polisorbato 80 o lauril sulfato de sodio. El agente desespumante que se excluye en la modalidad preferida es resina de silicio, emulsión de resina de silicio, agente desespumante de silicio, aceite de silicio, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de glicerina, dimetilpolisiloxano, mezcla de dióxido de silicio con dimetilpolisiloxano, polioxil-estearato 40, éster de ácido graso de sorbitán, torioleato de sorbitán o polisorbato 80.

Respecto a un tamaño de partícula de la preparación de jarabe en seco no existen reglas estrictas, pero en general el tamaño está en la escala de polvo, gránulo y preparaciones de gránulo finas de la farmacopea japonesa.

La preparación de jarabe en seco de la presente invención se produce utilizando un método para producir una preparación de polvos, gránulos o gránulos finos, como lo ejemplifica el método de mezclado–granulado, método de extrusión-granulado, método de lecho fluidizado-granulado, método de desmenuzado-granulado, método de aspersión-granulado y método de triturado-granulado.

Una explicación breve del método de mezclado-granulado es como sigue; una cantidad dada de loratadina y azúcar pasan a través de un tamiz que tiene una abertura de 425 μm y el polvo resultante se mezcla en un granulador de mezclado. Luego se añade una cantidad dada de un aglutinante y el granulado continua por un período dado. Luego se seca en un granulador de lecho fluidizado adecuado y se granula utilizando una canasta con una abertura de 1038 μm. Si es necesario, los polvos finos pueden ser eliminados utilizando un clasificador que tenga malla de alambre con abertura de 154 μm. La preparación de jarabe en seco objetivo

puede obtenerse al añadir aditivos adecuados y mezclados con ellos. Una parte de o todos los aditivos pueden tamizarse con loratadina y los azucares al mismo tiempo.

El método de extrusión-granulación puede llevarse a cabo de la misma manera que el método de mezclado-granulado excepto que se utiliza un granulador de extrusión después de mezclar los materiales de partida que contienen aditivos y granularlos. Como granulador de extrusión, se puede utilizar por ejemplo Domegran DGL modelo 1 (diámetro de dado: 0.5 mm, fabricado por Fuji Paudal Co. Ltd.) o un granulador cilíndrico (diámetro de dado: 0.53 mm, fabricado por Yamada Iron Works Co. Ltd).

El método de lecho fluidizado-granulado puede llevarse a cabo de la misma manera que el método de mezclado-granulado, excepto que se utiliza un granulador de lecho fluidizado en lugar del granulador de mezclado utilizado en el método. Como el granulador del lecho fluidizado puede utilizarse por ejemplo el Granulating Dryer Modelo WSG-5 (fabricado por Okawara MFG Co. Ltd.).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir la preparación de jarabe en seco caracterizada al mezclar loratadina como un ingrediente activo, un azúcar y una solución acuosa de aglutinante que proporciona una dispersión homogénea al añadir agua al uso, granularlos y secarlos.

(2) Dispersión

En el otro aspecto, la presente invención proporciona una dispersión en la cual se dispersa homogéneamente loratadina, que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que proporciona una dispersión homogénea al añadir agua al uso y un azúcar.

La dispersión de la presente invención se logra al integrar la preparación de jarabe en seco de la invención en una cantidad adecuada de agua y agitar la mezcla.

(3) Método para mejorar la dispersabilidad de la loratadina en agua

En el otro aspecto, la presente invención proporciona un método para mejora la dispersabilidad de la loratadina en agua caracterizada por proporcionar a la preparación de jarabe en seco que combina loratadina con celulosas y/o compuestos poliméricos naturales. Los detalles son los mismos a los descritos arriba. El término "mejorar la dispersabilidad en agua" quiere decir aquí preparar una dispersión homogénea como se define en la especificación, que comprende agua y loratadina que es un compuesto hidrófobo.

EJEMPLOS

La presente invención se explica en mayor detalle a continuación mediante los ejemplos de trabajo y ejemplos de prueba, pero no se limitan a estos ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparar la preparación de jarabe en seco utilizando el método de mezclado – granulado

Se prepara una preparación de jarabe en seco que tiene la siguiente composición (% p/p) y una preparación de control.

CUADRO 1

Composición: (% p/p)

	Ejemplo 1	Control 1
Loratadina	1.0	98.5
Sacarosa	97.9	98.5
Hidroxipropilcelulosa	0.6	-
Polivinilpirrolidona	-	-
Dextrina	-	-
Hidrato de dióxido de silicio	0.5	0.5
Total	100.0	100.0

CUADRO 2

Unidad (%p/p)

	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5
Loratadina	1.0	1.0	1.0	1.0
Sacarosa	97.5	98.0	97.0	94.0
Polisorbato 80 (agente tensioactivo)	1.0	-	1.0	1.0
Resina de silicio (agente desespumante)	-	0.5	0.5	0.5
Hidroxipropilcelulosa	-	-	-	3.0
Hidrato de dióxido de silicio	100.0	100.0	100.0	100.0

De conformidad con el cuadro de composición arriba, se calcula una cantidad necesaria de cada material con base en la escala de fabricación. Se utilizaron sacarosa, hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL, viscosidad de la solución acuosa al 2% a 20°C < 3.0 mPas) e hidrato de dióxido de silicio como un azúcar, aglutinante y lubricante, respectivamente.

En n caso del ejemplo 1, se pesaron 20g de loratadina y 1,958g de sacarosa y se pasaron a través de un tamiz con una abertura de 425 μm, y el polvo resultante se mezcló en el granulador de mezclado (mezcladora de alta velocidad modelo 10, fabricada por FUKAE Powtec/aditator: 300 rpm, desmenuzador: 2500 rpm) durante un minuto. Luego se añaden 120 g de solución acuosa al 10 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa y se granuló durante 3 minutos, se secó en el granulador de lecho flulizado (Granulating Dryer Modelo WSG-5, fabricado por Okawara MFG Co.

Ltd., temperatura de chorro: 55°C) y se terminó el secado cuando la temperatura del producto alcanzó 45°C. Después de esto, el producto se granuló con el granulador (Powermill, modelo P-3) utilizando una canasta con abertura de 1038μm. Si es necesario, se pueden eliminar los polvos finos utilizando un clasificador (Vibration Separator, modelo TMC-50-2S fabricado por Tokuju Corporation) que tiene una malla de alambre con abertura de 154μm. Se añadieron 9g de hidrato de dióxido de silicio, que fue una cantidad necesaria basada en el cálculo de conformidad con el cuadro de composición arriba, a la granulación resultante (1,791g) y se mezcló en un mezclador (modelo 8LV) para generar la preparación de jarabe en seco.

En un caso de control 1, cantidades necesarias de loratadina y sacarosa son pesadas y pasadas a través de un tamiz con abertura de 425μm y el polvo resultante se trató de manera similar al ejemplo 1 excepto que 120g de agua purificada fueron añadidos en lugar de hidroxipropilcelulosa cuando se granuló. Las preparaciones de control 2-5 son también producidas de manera similar al ejemplo 1, pero polisorbato 80 (agente tensioactivo) o resina de silicio (agente desespumante) son también incluidos en estas preparaciones.

<u>Preparar la preparación de jarabe en seco utilizando el método de extrusión-granulado</u>

De conformidad con el cuadro de composición del cuadro 1 arriba, una cantidad necesaria de cada material es calculada basada en la escala de fabricación. En un caso del ejemplo 1, 20g de loratadina y 1,958g de sacarosa fueron pesados y pesados a través de un tamiz con abertura de 425μm, y el polvo resultante fue mezclado en el granulador de mezclado (mezclador de alta velocidad modelo 10, fabricado por FUKAE Powtec/aditator:300rpm, desmenuzador: 2500rpm) durante un minuto. Luego 120g de solución acuosa al 10% (p/p) de hidroxipropilcelulosa fueron añadidos y granulados durante 3 minutos. Después de esto, fue granulado en el

granulador de extrusión (Cilindrical Granulator, fabricado por Yamada Iron Works Co. Ltd., diámetro de dado: 0.53mm), secado en el granulador de lecho fluidizado (Granulating Dryer modelo WSG-5 fabricado por Okawara MFG Co. Ltd., temperatura de chorro: 55°C) y el secado fue terminado cuando la temperatura de producto alcanzó 45°C. Después de esto, el producto fue granulado con el granulador (Powermill, Modelo P-3) utilizando una canasta con abertura de 1038μm. Si es necesaria, polvos finos pueden ser eliminados utilizando un clasificador (Vibration Separator, Modelo TMC-50-2S, fabricado por Tokuju Corporation) que tiene malla de alambre con abertura de 154μm. 9g de hidrato de dióxido de silicio, que fue una cantidad necesaria basada en el cálculo de conformidad con el cuadro de composición arriba, fueron añadidos al gránulo resultante (1,791g) y mezclados en el mezclador (modelo 8LV) para generar la preparación de jarabe en seco.

En un caso de control 1, cantidades necesarias de loratadina y sacarosa son pesadas y pasadas a través de un tamiz con abertura de 425μm, y el polvo resultante fue tratado de manera similar al ejemplo 1 excepto que 120g de agua purificada fueron añadidas en lugar de hidroxipropilcelulosa cuando se granuló. Las preparaciones de control 2-5 también son producidas de manera similar al ejemplo 1, pero polisorbato 80 (agente tensioactivo) o resina de silicio (agente desespumante) también son incluidos en estas preparaciones.

Preparar la preparación de jarabe en seco utilizando el método de granulación con lecho fluidizado

De conformidad con el cuadro de composición del cuadro 1 arriba una cantidad necesaria de cada material es calculada basado en la escala de fabricación. En un caso del ejemplo 1, 59g de loratadina y 4,895g de sacarosa fueron pesados y pasados a través de un tamiz con abertura de 425μm, y el polvo resultante fue mezclado en el granulador del lecho fluidazado (Granulating Dryer modelo WSG-5,

fabricado por Okawara MFG Co.Ltd.) durante cinco minutos. Luego, 1,500g de solución acuosa al 2 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa fue asperjada (velocidad de aspersión:30g/min, presión de aspersión:0.15MPas) y fue secada hasta que la temperatura del producto alcanzó 45°C. Después de esto, el producto fue granulado con el granulador (Powermill, modelo P-3) utilizando una canasta con abertura de 1038μm. Si es necesario, polvos finos pueden ser eliminados utilizando un clasificador (Vibration Separator, Modelo TMC-50-2S, fabricado por Tokuju Corporation) que tiene una malla de alambre con abertura de 154 μm. Se añadieron 24g de hidrato de dióxido de silicio, que era una cantidad necesaria con base en el cálculo de conformidad con el cuadro de composición arriba, a la granulación resultante (por ejemplo 4,776g) y se mezcló en el mezclador (Mixer Modelo 22LV) para generar la preparación de jarabe en seco.

En un caso de control 1, se pesaron cantidades necesarias de loratadina y sacarosa y se pasaron a través de un tamiz con abertura de 425μm, y un polvo resultante de trato de manera similar al ejemplo 1 excepto que se utilizaron 1,500g de agua purificada como una solución de aspersión de granulación. Las preparaciones de control 2-5 también se produjeron de manera similar al ejemplo 1, pero también se incluyó polisorbato 80 (agente tensioactivo) o resina de silicio (agente desespumante) en estas preparaciones.

Ejemplo de Prueba 1

Evaluación de preparaciones

Las preparaciones del ejemplo y el control descritos arriba se evaluaron en los cinco aspectos de (i) propiedades de sedimentación, (ii) dispersabilidad, (iii) redispersabilidad, (iv) presencia o ausencia del sobrenadante, y (v) propiedad desespumante.

(i) Método para evaluar propiedades de sedimentación

Se integraron 5g de la preparación de jarabe en seco en 100 mL de agua en un cilindró de medición con un tapón, y se midió el tiempo requerido para que la preparación se sedimentara por debajo de la superficie de agua. Se juzgó "SÍ" si ésta se sedimentó en un minuto, y se juzgó "NO" si no lo hizo.

(ii) Método para evaluar dispersabilidad

Se integraron 5g de la preparación de jarabe en seco en 100 mL de agua en un cilindro de medición con un tampón. Después de colocar un tampón en el cilindro rápidamente, la parte superior del cilindró de medición se sostuvo con una mano y la parte inferior se sostuvo con la otra mano, y se giró boca arriba al girarlo 180 grados alrededor de la parte inferior y se giró de vuelta 5 veces a la velocidad de 2 segundos para el volcado y regreso, y se dejó en reposo. De acuerdo con la observación visual, se juzgó como excelente si la mezcla se enturbiaba a totalidad. Si la mezcla no se enturbiaba, el cilindro se volcaba y se regresaba quince más y se dejaba en reposo. De acuerdo con la observación visual, se juzgó como Sí si la mezcla se enturbiaba a totalidad y se juzgó como No si no lo estaba.

(iii) Método para evaluar re-dispersabilidad

Los tubos de centrifugado utilizados en la prueba para evaluar la dispersabilidad se dejaron a temperatura ambiente durante un día. Después de esto se juzgaron en el mismo método como se evaluó la dipersabilidad descrita arriba.

(iv) Presencia o ausencia de sobrenadante

Justo después de evaluar dispersabilidad, se quitaron los tapones de los tubos de centrifugado y se observaron visualmente los contenidos desde arriba. Respecto a la presencia o ausencia de sobrenadante, se ajustó como "SÍ" si no se

observaban sustancias suspendidas en un minuto y se juzgo como "NO", si se observaron.

(v) Método para evaluar la propiedad desespumante

Respecto a la propiedad desespumante, se juzgo como "SÍ" si disminuyeron las burbujas y la superficie de agua se observó un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad, y se juzgó como "NO" si no lo hicieron. En la presente preparación, la mayor parte de las burbujas desaparecieron en un minuto incluso si estaban alrededor de 1 cm por encima de la superficie justo después de la agitación. Pero las burbujas no siempre desaparecen y algunas veces pueden permanecer algunas burbujas pequeñas. En consecuencia, el término "las burbujas disminuyen en un minuto" quiere decir que se observa la superficie en un minuto, incluye casos en los que burbujas pequeñas permanecen en la superficie y es preferible que todas las burbujas desaparecieran.

CUADRO 3

	Ejemplo 1	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4
Propiedad de sedimentación	SI	SI	SI	SI	SI
dispersabilidad	SI	SI	SI	SI	SI
Re-dispersabilidad (después de un día)	SI	SI	SI	SI	SI
Presencia/ausencia de sobrenadante	SI	NO	NO	NO	NO
Propiedad desespumante	SI	NO	NO	SI	SI

La preparación del control 1 no incluye hidroxipropilcelulosa y las preparaciones de control 2-5 adicionalmente incluyen un agente tensioactivo y un agente desespumante; en estos puntos la preparación de control 1-5 son diferentes de la presente invención respectivamente. Así, se muestra que la preparación de jarabe en seco, en donde se utiliza hidroxipropilcelulosa como un aglutinante

individual y no se incluye ya sea un agente tensioactivo o un agente desespumante, puede mejorar la dispersabilidad de loratadina en agua.

EJEMPLOS 2-7

Preparar las preparaciones de jarabe en seco que contienen varios azúcares

De conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se prepararon las preparaciones de las composiciones que se muestran en el cuadro 4 a continuación.

CUADRO 4

Unidad % (p/p)

	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
loratadina	1.0	1.0	1.0	1.0
sacarosa	95.5	-	47.5	47.5
maltitol	-	95.5	-	-
mannitol	-	-	48.0	-
lactosa	-	-	-	48.0
almidón	-	-	-	-
xilitol	-	-	-	-
hidroxipropilcelulosa	3.0	3.0	3.0	3.5
hidrato de sodio de silicio	0.5	0.5	0.5	0.5
total	100.0	100.0	100.0	100.0

	Ejemplo 6	Ejemplo 7
loratadina	1.0	1.0
sacarosa	85.5	-
maltitol	-	-
mannitol	-	-
lactosa	-	-
almidón	10.0	-
xilitol	-	95.5
hidroxipropilcelulosa	3.0	3.0
hidrato de sodio de silicio	0.5	0.5
total	100.0	100.0

Ejemplo de Prueba 2

Evaluación de las preparaciones

De conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1, se evaluaron las dispersabilidades homogéneas de las preparaciones en el ejemplo 2-7. El resultado se muestra en el cuadro 5 a continuación.

CUADRO 5

	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Propiedad de sedimentación	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Dispersabilidad	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Re-dispersabilidad (después de un día)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Propiedad desespumante	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Los resultados mostraron que maltitol, manitol, lactosa y/o almidón pueden ser útiles para mejorar la dispersabilidad homogénea de la misma manera.

EJEMPLOS 8-11

Preparar las preparaciones de jarabe en seco que contienen varios agentes de suspensión

De conformidad con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se prepararon las preparaciones de las composiciones que se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6

Unidad % (p/p)

	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Loratadina	1.0	1.0	1.0	1.0
Sacarosa	92.5	94.5	92.5	94.5
Celulosa carmelosa de sodio cristalina	3.0	-	-	-
Alginato de sodio	-	1.0	-	-
Metilcelulosa	-	-	3.0	-
Carmelosa de sodio	-	-	-	1.0
Hidroxipropilcelulosa	3.0	3.0	3.0	3.0
Hidrato de dióxido de silicio	0.5	0.5	0.5	0.5
total	100.0	100.0	100.0	100.0

Ejemplo de Prueba 3

Evaluación de las preparaciones

De conformidad con los métodos descritos en el ejemplo 1, se evaluaron las dispersabilidades homogéneas de las preparaciones en el Ejemplos 8-11. Los resultados se muestran en el Cuadro 7 a continuación.

CUADRO 7

	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
Propiedad de sedimentación	SI	SI	SI	SI
Dispersabilidad	SI	SI	SI	SI
Re-dispersabilidad (después de un día)	EX	EX	EX	EX
Presencia/ausencia de sobrenadante	SI	SI	SI	SI
Propiedad desespumante	SI	SI	SI	SI

EX: Excelente

El resultado mostró que la combinación de hidroxipropilcelulosa con celulosa carmelosa de sodio cristalina, alginato de sodio, metilcelulosa y carmelosa de sodio podría incluso mejorar la dispersabilidad homogénea.

Aplicabilidad industrial

La preparación de jarabe en seco de la presente invención proporciona una dispersión homogénea sin sabor amargo y la preparación es ingerida fácilmente por niños que les desagrada la medicina o por personas mayores que tienen dificultades en deglutir. Aún más, es fácil y el pesado y preparación del polvo dividido de esta preparación son fáciles. En consecuencia la presente invención proporciona una medicina útil.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Una preparación de jarabe en seco que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que proporciona una dispersión uniforme al añadir agua al uso y un azúcar.

2.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el aglutinante se selecciona de celulosas.

3.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque las celulosas comprenden uno o más seleccionados del grupo de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, carmelosa de sodio, celulosa carmelosa de sodio cristalina, celulosa cristalina, celulosa en polvo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de succinato hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa e hidroxietilcelulosa.

4.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada además porque las celulosas son hidroxipropilcelulosa.

5.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la viscosidad de la solución acuosa al 2% de la hidroxipropilcelulosa está por debajo de 3.0 mPas a 20°C.

6.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el aglutinante es un compuesto polimérico natural.

7.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada además porque el compuesto polimérico natural es alginato.

8.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada además porque el azúcar es sacárido o alcohol de azúcar.

9.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque el azúcar es una o más seleccionada del grupo de sacarosa, maltitol, lactosa y xilitol.

10.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque la azúcar es sacarosa.

11.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizada además porque no se incluye agente tensioactivo o agente desespumante.

12.- La preparación de jarabe en seco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada además porque tiene propiedades físicas descritas a continuación: (i) se observa sedimentación en un minuto después de que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua; (ii) la mezcla se torna turbia y se dispersa después de que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se voltea y regresa a su posición y se deja en reposo; (iii) la mezcla se torna turbia y se dispersa una vez que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se voltea y regresa a su posición original, y se deja reposar por un día, y luego se voltea y regresa a su posición original nuevamente y se deja en reposo; (iv) no se observa sustancia suspendida en un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad; y/o (v) disminuyen las burbujas en un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad.

13.- Un método para proporcionar una preparación de jarabe en seco caracterizado por mezclar loratadina como un ingrediente activo, un azúcar y una solución acuosa de aglutinante que proporciona una dispersión uniforme al añadir agua al uso, granular y secar.

14.- Una dispersión en donde se dispersa uniformemente loratadina, que comprende loratadina como un ingrediente activo, un aglutinante que proporciona una dispersión uniforme al añadir agua al uso, y un azúcar.

15.- La dispersión de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque se logra al integrar la preparación de jarabe en seco de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en agua y agitar la mezcla.

16.- La dispersión de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque tiene las propiedades físicas descritas a continuación: (i) se observa sedimentación un minuto después de que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua; (ii) la mezcla se torna turbia y se dispersa después de que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se voltea y regresa a su posición y se deja en reposo; (iii) la mezcla se torna turbia y se dispersa una vez que se integran 5 g de la preparación en 100 ml de agua, se voltea y regresa a su posición original, y se deja reposar por un día, y luego se voltea y regresa a su posición original nuevamente y se deja en reposo; (iv) no se observa una sustancia suspendida un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad; y/o (v) disminuyen las burbujas en un minuto después de la evaluación de la dispersabilidad.

17.- Un método para mejorar la dispersabilidad de loratadina en agua, caracterizada por generar la preparación de jarabe en seco que combina loratadina con celulosas y/o un compuesto polimérico natural.

18.- Una preparación de jarabe en seco que comprende 0.5-3.0 % (p/p) de loratadina, 0.5-1.0 % (p/p) de hidroxipropilcelulosa, 0.25-0.75 % (p/p) de hidrato de dióxido de silicio y 90.0-98.75 % (p/p) de sacarosa.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan preparaciones de jarabe en seco que comprende loratadina como un fármaco medicinal hidrófobo; las preparaciones de jarabe en seco de loratadina pueden producirse utilizando un material de celulosa o una sal de ácido arginínico junto con azúcar.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 06011850 00000000 Folios: 64
Fecha (AMD): 2006-02-06 15:41:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) 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: X	( )	(X)
-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 se 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 Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: Febrero 06 de 2006.

66
63

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA

REFERENCIA	Radicación No.	6 11050
	Solicitud internacional	JP2004/011333
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3830

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. 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.

3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad SCHERING CORPORATION, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

4. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

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 Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

67
64

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:6 11050

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 MAR. 2008
jramos