

# PETITORIO

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-000478- -00000-0000

Dep. 20/20 NULORACIONE  
PATENTABLE LVS 376 FASE NACIONAL  
PRESENTACION Folios 40

ción

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

②

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

Dirección: Av. Dos Bandeirantes, 5386 - Planalto Paulista,  
04071-900 Sao Paulo, Brasil

Nacionalidad o Domicilio: Sao Paulo, Brasil

Lugar de Constitución: Brasil

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6  
Bogotá, D.C. Colombia

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79143366 Usaquén TP 20.281

④

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: ALARIO JUNIOR, Dante

Dirección: Av. Dos Bandeirantes, 5386 - Planalto Paulista, 04071-900 Sao Paulo, Brasil

Nacionalidad o Domicilio: Brasileiro

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/BR2006/000015

Fecha 06-FEB-2006

Publicación Internacional No. WO 2007/003020

Fecha 11-ENE-2007

⑥

Título (54)

FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN ONDANSETRÓN Y ENDULZANTES ALTAMENTE DOSIFICADOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/403, A61K 45/08, A61K 31/4164

AGIP 1/00 AGIP 25/00

⑧

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

BR

(32) Fecha

05-JUL-2005

(31) Número de Solicitud

PI0502736-5

⑨

Comprobante de pago No. 07-93808 07-53077 y 07-90019

Fecha 19-NOV-07, 29-JUN-07 y 1-NOV-07

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

10

ANEXOS

- ☒ 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
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar 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 12 x 12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: Extractos, reporte de búsqueda, opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.O. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

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

BOGMR\_/BOGDMS-#-9258-V1.DOC P2007/000424

000023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-000478- -00000-0000

Fecha: 2006-01-03 17:10:00 Dep. 2020 NULC PLACION  
 Lr. 11 PATENTE IYI Eje 379 PASL NACIONAL  
 Act. 411 PRESENTACION Folios 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 93,807  
 FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 57478456 | 19/11/2007 | 47,408,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 482,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

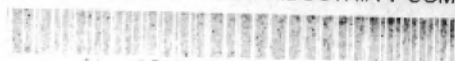
RESPONSABLE :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 07 - 53,077  
FECHA : JUNIO 29 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 08-000478-00000-0000

Act 411 PRESENTACION Folios: 40

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 49375977 | 29/06/2007 | 64,444,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO                     |
|-------|-------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS |
|       |             |                                | TOTAL : \$ 8,000.00                |

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA  
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER  
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

00000022

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 90.019  
FECHA : NOVIEMBRE 1 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-000478- -00000-0000

Dep. 2020 NUECREACIONES  
Dep. 2029 FASENACIONALII  
Dep. 2030 FASENACIONALII

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISBECK LARA RODRIGUEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 55868294 | 01/11/2007 | 34,131,400.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO     |
|-------|-------------|--------------------------------|--------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES |
|       |             |                                | 11,000.00          |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 11,000.00       |

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
11 January 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/003020 A1**

- (51) International Patent Classification:  
A61K 31/403 (2006.01) A61K 45/08 (2006.01)  
A61K 31/4164 (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/BR2006/000015
- (22) International Filing Date: 6 February 2006 (06.02.2006)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
PI0502736-5 5 July 2005 (05.07.2005) BR
- (71) Applicant (for all designated States except US): BIOLAB  
SANUS FARMACÊUTICA LTDA. [BR/BR]; Av. Dos  
Bandeirantes, 5386 - Planalto Paulista, 04071-900 São  
Paulo (BR).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): ALARIO JUNIOR,  
Dante [BR/BR]; Av. Dos Bandeirantes, 5386 - Planalto  
Paulista, 04071-900 São Paulo (BR).
- (74) Agent: LLC INFO CONNECTION LTDA.; Av. Dom  
Hélder Câmara, 5555 Sala 312 - Pilares, 20771-001 Rio  
De Janeiro (BR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).
- Published:  
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2007/003020 A1

(54) Title: ORAL FORMULATIONS COMPRISING ONDANSETRON AND A HIGHLY DOSED SWEETEN

(57) Abstract: The present invention provides pharmaceutical compositions for oral use, characterized by the fact of containing soluble salts of ondansetron and sweeteners with high sweetening power, in high proportions in relation to the active ingredient.

Oral formulations comprising ondansetron and a highly dosed sweetener

**Background of the Invention:**

5 The oral administration via, in the form of tablets, capsules, pills, and other traditional solid forms is the one generally preferred on account of the relative practicability for administration of drugs and its good acceptance on the part of the patients.

10 Traditional solid compositions, designed to be integrally swallowed, however, are not appropriate for patients with difficulty in swallowing (as many times, is the case of elderly, children and patients with motor or neurological disabilities), so it becomes necessary to use  
15 the pharmaceutical forms more easily swallowed; as for example: solutions, suspensions, granules, chewable tablets and tablets of oral disintegration.

Despite the greater swallowing facility, the conveyance of active ingredients unpalatable in oral-  
20 dispersible compositions, in which spreading of the medicament in the oral cavity occurs (such as those mentioned above) have, however, as limitation, the necessity for disguising the flavor. Otherwise, the patients may not accept the treatment or may not conclude  
25 it, if the prescribed medicament has an unpalatable flavor.

Also known as 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl]-4H-carbazol-4-one, the ondansetron, is an antagonist drug highly selective and potent of 5HT<sub>3</sub> receptors of 5-hydroxytryptamine (5HT) and  
30 may be used in the treatment of diseases such as: cognitive disorders, anxiety and emesis.

With reference to the organoleptic properties, the ondansetron, particularly its hydrochloride salt, has the

characteristic of having an unpalatable flavor and a strong bitter residual flavor. Considering that the main therapeutic indication of ondansetron is the inhibition of emesis, the disguising of the flavor of oral compositions based on this active ingredient becomes especially relevant.

In this way, it does not seem strange that several technical solutions have been proposed for disguising the flavor of ondansetron in oral-dispersible compositions: the use of ondansetron in the free-base form of lyophilized compositions (US 5.955.488, Glaxo Wellcome Inc.); the use of high concentrations of sweetening polyhydric alcohols in liquid compositions based on ondansetron (US 5.854.270, Glaxo Wellcome Inc.); coating of ondansetron crystals with polymeric material (WO 02/085336, Ethypharm S.A.).

However, such technical solutions have the following disadvantages: the relative fragility of the compositions and the necessity to use equipment that are apart from regular use for obtaining lyophils; the limited disguising of ondansetron flavor and the difficulty in incorporating high quantities of polyhydric alcohols in solid oral-dispersible formulations and the higher cost of processing and the potential delay in starting the action originating from the necessity of dissolution of the material used in coating the crystals.

As an alternative solution, the use of high potency sweetening agents (such as aspartame), was described in several patent applications on oral-dispersible formulations based on ondansetron: WO 00/57857 (Yuan Corporation), WO 03/103629 (Laboratorios Vita, S.A.) and WO 03/086361 (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.); it is worth to outline that such publications describe ondansetron tablets of oral disintegration with proportions of maximum 0.7

parts of aspartame on the part of the active ingredient and make no reference to the necessity of disguising the unpalatable bitter residual flavor of ondansetron.

5 **Description of the Invention:**

Based on a wide research procedure, the present inventors found that the use of aspartame in high proportions (over 0.7:1 parts) in relation to the mass of ondansetron, allows to obtain compositions with a flavor  
10 acceptance superior to the one obtained with proportions regularly employed, not only in relation to the flavor of the compositions immediately felt, but specially, in relation to disguising the unpalatable bitter residual flavor of ondansetron.

15 In a general aspect, the present invention consists of oral-dispersible pharmaceutical compositions, characterized by the fact of: (i) containing ondansetron or its pharmaceutically acceptable derivatives; (ii) containing one or more high potency sweetening agents or mixtures  
20 thereof, in equivalent quantity, in terms of sweetening power higher than 0.7 parts of aspartame per part of ondansetron free-base.

The expression "oral-dispersible pharmaceutical compositions" correspond to any composition, in which there  
25 exists the significant spreading of its components in the oral cavity after the administration; involving formulations in the form of liquids, gels, creams, pastes, mousses, as well as in solid form; such as: chewable or oral disintegrating tablets, pastilles, capsules, powder,  
30 granules, aggregated, etc.

The expression "pharmaceutically acceptable derivatives of ondansetron" covers any pharmaceutically

acceptable salts, complexes or solvates of ondansetron, as well as its optical isomers.

The proportions, in terms of parts or percentages, used in the present specification refer to the proportions based on mass, unless a specific reference is otherwise given.

The class of products formed by "sweetening agents with high sweetening power" comprises any substances or mixtures of substances able to promote the sensation of sweeten flavor; especially those with sweetening power, at least 10 times higher than saccharose. As an example, a sweetener which sweetening power of 10 mg corresponds to the saccharose sweetening power of 2000 mg, is considered to have a sweetening power 200 times higher than saccharose.

Examples of sweetening agents of great sweetening power are: aspartame, acessulfame K, alitame, aspartame-acessulfame, cyclamate, neo-hesperidine, saccharine, stevioside, sucralose, taumatine and neotame.

Aspartame, also designated as 1-Methyl N-L- $\alpha$ -aspartyl-L-phenylalanine, is a sweetening agent of low caloric power, with a sweetening power of about 200 times higher than saccharose.

Acessulfame K, also designated as potassic salt of 6-methyl-,2,2-dioxide-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-one, is a non-caloric sweetening agent, with a sweetening power of approximately 130 to 200 times higher than saccharose.

Alitame, also designated as L- $\alpha$ -Aspartyl-N-(2,2,4,4-tetramethyl-3-tiethanyl)-D-alaninamide, is a sweetening agent formed by the amino acids of L-aspartic acid; D-alanine is a new amine. The sweetening power is about 2000 to 3000 times higher than saccharose, depending on the application, presenting synergic effect with the other sweeteners as saccharine, acessulfame K and cyclamate.

11  
11  
Acessulfame-aspartame is an aspartame and acessulfame salt, in which aspartame and acessulfame are ionically bound, with a sweetening power of about 350 times higher than saccharose.

5 Cyclamate, also designated as cyclo-hexylamino sulfamic acid is a non caloric sweetening agent, with sweetening power of about 30 to 50 times higher than saccharose, presenting synergic effect with other hypo-caloric sweetening agents, such as acessulfame K,  
10 aspartame, neo-hesperidine DC, saccharine and sucralose.

Neo-hesperidine DC, also designated as 1-(4-((2-O-(6-deoxy- $\alpha$ -L-manopyranosyl)-beta-D-glucopyranosyl)oiy)-2,6-dihydroxyphenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propan-1-one, is a sweetening agent with sweetening power of about 1500-  
15 1800 times higher than saccharose, presenting a synergic effect with other sweeteners, such as aspartame and acessulfame K.

Saccharine, also designated as 1,1-Dioxyde-1,2-benzisothiazolin-3-one is a non caloric sweetening agent,  
20 with sweetening power of about 300 to 500 times higher than saccharose.

Stevioside is a glycoside formed by three molecules of glucose and one of steviol, one diterpene-carboxylic alcohol, with sweetening power of about 100 to 150 times  
25 higher than saccharose.

Sucralose, also designated as 1,6-Dichloro-1,6-dideoxy- $\beta$ -D-fructofuranosyl 4-chloro-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranoside, is a sugar derivate sweetening agent, with a sweetening power of about 600 times higher than saccharose.

30 Taumatine consists of a mixture of two polypeptides, taumatine I and II, each one consisting of 207 residues of amino acids, obtained by extraction of the tropical fruit

12/12

*Thaumatococcus daniellii*, with sweetening power of about 2000 to 3000 times higher than saccharose.

Neotame, also designated as (N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methylester) is a sweetening agent with a sweetening power of about 7000 to 13000 times higher than saccharose.

Considering the fact that different sweetening agents have distinct sweetening potencies and, based on the knowledge, evidenced herein, that high doses of sweeteners allow a better correction of the flavor of oral-dispersible compositions of ondansetron, it is expected that those skilled in the art may prepare several combinations between the sweeteners in order to obtain an effect equivalent to that obtained by the present inventors.

Considering the potential synergism of the action between the different sweetening agents, a possible basis for calculation of equivalent quantities of sweetening agents in relation to aspartame is the use of a correction factor  $F_{\text{sweetener}}$ , in which  $F_{\text{sweetener}}$  = sweetening power of the sweetener or the mixture of sweeteners / sweetening power of aspartame.

In a particular aspect, the pharmaceutical compositions comprised by the present invention are characterized by the fact of: (i) containing 1 to 30 mg of base ondansetron; especially in the form of hydrochloride dihydrate salt; (ii) containing 1 to 8 parts of aspartame per part ondansetron free-base; more specifically, from 2 to 6 parts.

It is understood as "dose", the quantity of pharmaceutical composition to be administered to the patient at each take. In the case of monolithic compositions, such as tablets, the "dose" corresponds to the amount of tablets to be administered each time, in

order to achieve the desired therapeutic quantity. In the case of liquids, the term "dose" may be interpreted as the total volume to be administered at each take. For practicability purposes, the doses of monolithic compositions are preferably made through the administration of a single unit dosage and, in the case of liquid formulations or semi-solid, the total volume to be administered is preferably lower than or equal to 10 ml.

The pharmaceutical compositions according to the present invention may also contain several other excipients used by the pharmaceutical industry, such as flavoring, thickeners, agents for compression, disintegrating agents, lubricants, buffering agents, etc.

The use of flavoring is recommended as an additional resource for disguising ondansetron flavor. The appropriate flavoring includes flavors of caramel, vanilla and fruits; being that strawberry flavor is especially appropriate for use in compositions based on ondansetron.

The present invention is additionally illustrated by the following experimental examples:

**Example 1:**

Ten healthy volunteers, of both sexes, after the signature of the informed consent, have tasted ondansetron solutions containing different proportions of aspartame, according to the quantities indicated in Table 1, hereunder:

Table 1: Composition of ondansetron and aspartame test solutions

| Solution | Ondansetron<br>Hydrochloride<br>dihydrate<br>(mg) | Aspartame<br>(mg) | Water<br>q.s.p. (mL) | Proportion<br>of ond.<br>base /<br>aspartame |
|----------|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------------------------------|
| A        | 100                                               | 56                | 50                   | 1:0,7                                        |
| B        | 100                                               | 160               | 50                   | 1:2                                          |
| C        | 100                                               | 320               | 50                   | 1:4                                          |
| D        | 100                                               | 540               | 50                   | 1:6                                          |

For tasting purposes, were administered doses of 2,5  
5 mL of each test solution, in random order; the volunteers  
were instructed to keep the solutions in the mouth during a  
period of 5 to 10 seconds, trying to pass it on several  
regions of the oral cavity, preferably inhaling a little  
air during the process, and at the end they should expel  
10 the total content of the solutions, without swallowing it.

At the end of each test the volunteers (whom were not  
aware of which solution they have tasted) were questioned  
on the parameters shown in Tables 2 and 3 hereunder,  
respectively relating to the "immediate flavor" and to the  
15 "residual flavor"; and were also instructed to give a  
general grade, from zero to ten, for each solution, where:  
zero = bad and ten = good.

Table 2: Flavor of the composition, 5 to 10 seconds after the administration (solution flavor)

| Flavor             | Grade |
|--------------------|-------|
| Good               | A     |
| Well Acceptable    | B     |
| Acceptable         | C     |
| Quite Unacceptable | D     |
| Unacceptable       | E     |

Table 3: Composition flavor, 1 minute after elimination of the solutions (residual flavor)

| Residual flavor    | Grade | Characteristic         |
|--------------------|-------|------------------------|
| Good or Absent     | A     | ( ) sweet / bitter ( ) |
| Quite Acceptable   | B     | ( ) sweet / bitter ( ) |
| Acceptable         | C     | ( ) sweet / bitter ( ) |
| Quite Unacceptable | D     | ( ) sweet / bitter ( ) |
| Unacceptable       | E     | ( ) sweet / bitter ( ) |

A minimum period of one hour between different tests were applied, with a minimum period of 48 hours established, so that the volunteer could take part in additional tests, in event of incidental ingestion of a significant volume of the test solution. Upon conclusion of the first series of tests, a second series was carried out in duplicate.

The statistical assessment of the data obtained evidenced (i) that the use of a larger quantity of sweetening agents in the ratios of tested concentrations,

provided a discrete increase in the acceptability of the compositions in general terms; (ii) that, surprisingly, when aspartame is used in weight proportions equal or higher than 2:1 in relation to the mass of ondansetron free-base, there exists a significant change in the residual flavor in relation to the formulations in which such proportion is equal to 0.7:1 (Table 4).

Table 4: Response of the volunteers in relation to the characteristic of the residual flavor and average of the general grades ascribed to the liquid compositions

| Proportion<br>ondansetron base:<br>aspartame | Characteristic of<br>residual flavor | Average of<br>General Grades |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Solution A / 1:0.7                           | 7 sweet / bitter<br>13               | 6.2                          |
| Solution B / 1:2                             | 18 sweet / bitter<br>2               | 8.1                          |
| Solution C / 1:4                             | 15 sweet / bitter<br>5               | 7.2                          |
| Solution D / 1:6                             | 17 sweet / bitter<br>3               | 7.2                          |

**Example 2:**

Chewable tablets containing ondansetron hydrochloride and aspartame, in the proportions of 1:0.7 and 1:2, in accordance with Table 4 hereunder, were manufactured by direct compression, with the use of the following as excipients: mannitol, microcrystalline cellulose, polyvinyl pyrrolidone, colloidal silicon dioxide, talc and strawberry flavor.

Table 5: Composition of chewable tablets of ondansetron hydrochloride

| Tablets | Ondansetron<br>Hydrochloride<br>dihydrate (mg) | Aspartame<br>(mg) | Excipients<br>qsp 50 mg | Proportion<br>ondanset.<br>base /<br>aspartame |
|---------|------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------------------------|
| A       | 5                                              | 2,8               | 50                      | 1:0.7                                          |
| B       | 5                                              | 8                 | 50                      | 1:2                                            |

The tablets were then submitted to a tasting test, by 5 10 volunteers, according to the protocol described in Example 1, with the remark that a single series of tests were carried out for each formulation. The results relating to the responses obtained for the tablets are shown in Table 6.

10

Table 6: Responses of volunteers in relation to the characteristic of residual flavor and average of the general grades ascribed to the chewable compositions:

| Proportion<br>ondansetron base :<br>aspartame | Characteristic of<br>Residual Flavor | General<br>Average Grades |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Tablet A / 1:0,7                              | X sweet / bitter<br>Y                | NN                        |
| Tablet B / 1:2                                | Z sweet / bitter<br>W                | NN                        |

15

## CLAIMS

1. Oral dispersible pharmaceutical composition, characterized by the fact of: (i) containing ondansetron or  
5 its pharmaceutically acceptable derivatives; (ii) containing one or more high potency sweetening agents or mixtures thereof, in equivalent quantity, in terms of sweetening power, higher than 0.7 parts of aspartame per part of ondansetron free-base.
- 10 2. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of containing one or more high potency sweetening agents or mixtures thereof, in quantity, in terms of sweetening power, between 1 and 10 parts of aspartame per  
15 part of ondansetron free-base.
3. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of containing one or more high potency sweetening agents or mixtures thereof, in quantity, in terms of  
20 sweetening power, between 2 and 6 parts of aspartame per part of ondansetron free-base.
4. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of containing ondansetron hydrochloride dihydrate.
- 25 5. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of containing one or more high potency sweetening agents selected from the group composed by: acesulfame K, alitame, aspartame, aspartame-acesulfame, cyclamate, neo-  
30 hesperidine, saccharine, stevioside, sucralose, taumatine, neotame or mixtures thereof.

6. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of containing aspartame as sweetening agent.

7. Composition in accordance with Claim 1, characterized by  
5 the fact of being presented in solid form.

8. Composition in accordance with Claim 1, characterized by the fact of being presented in liquid form.

**FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN ONDANSETRÓN Y**  
**ENDULZANTES ALTAMENTE DOSIFICADOS**

Resumen de la Invención:

5

La vía de administración oral, en la forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, y otras formas sólidas tradicionales es aquella generalmente preferida por cuenta de su practicidad relativa para la administración de drogas y su buena aceptación por parte de los pacientes.

10

Las composiciones sólidas tradicionales, diseñadas para ser integralmente tragadas, sin embargo, no son apropiadas para pacientes con dificultad de tragar (como muchas veces, es el caso de las personas mayores, los niños y los pacientes con discapacidades motoras o neurológicas), de tal forma que se hace necesario utilizar las formas farmacéuticas más fácilmente tragadas; como por ejemplo: soluciones con suspensiones, gránulos, comprimidos masticables y comprimidos para la desintegración oral.

15

A pesar de la mayor facilidad de tragado, el transporte de los ingredientes activos desagradables en las composiciones dispersables orales, en las cuales ocurre el esparcimiento del medicamento en la cavidad oral (tal como aquellas mencionadas anteriormente) tienen, sin embargo, como limitación, la necesidad de distinguir el sabor. De otra forma, los pacientes no pueden aceptar el tratamiento o pueden no concluirlo, si el medicamento prescrito tiene un sabor desagradable.

20

También conocido como 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-ona, el ondansetrón, es una droga antagonista altamente

25

21  
21

selectiva y potente de los receptores 5HT<sub>3</sub> de la 5-hidroxitriptamina (5HT) y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades tales como: afecciones cognitivas, ansiedad y émesis.

- 5 Con referencia a las propiedades organolépticas, el ondasetrón, particularmente su sal de clorhidrato, tiene la característica de tener un sabor desagradable y un fuerte sabor residual amargo. Considerando que la principal indicación terapéutica del ondansetrón es la inhibición de la émesis, la distinción del sabor de las composiciones orales basadas en este ingrediente activo se hace principalmente  
10 relevante.

De esta manera, no parece extraño que varias soluciones técnicas se hayan propuesto para disfrazar el sabor del ondansetrón en composiciones dispersables orales: el uso del ondansetrón en forma de base libre de composiciones liofilizadas  
15 (US 5.955.488, Glaxo wellcome Inc.); el uso de altas concentraciones de alcoholes polihídricos endulzantes en composiciones líquidas basadas en ondansetrón (US 5.854.270, Glaxo Wellcome Inc.); el cubrimiento de cristales de ondansetrón con material polimérico (WO 02/085336, Ethypharm S.A.).

- 20 Sin embargo, tales soluciones técnicas tienen las siguientes desventajas: la fragilidad relativa de las composiciones y la necesidad de utilizar equipo que no se usa regularmente para obtener liofilizados; la forma limitada de disfrazar el sabor del ondansetrón y la dificultad de incorporar altas cantidades de alcoholes polihídricos en formulaciones dispersables orales sólidas y el mayor costo del  
25 procesamiento y el retraso potencial para iniciar la acción que se origina de la necesidad de la disolución del material utilizado en el recubrimiento de los cristales.

Como una solución alternativa, el uso de agentes endulzantes de alta potencia (tales como aspartamo), se describió en varias solicitudes de patentes en formulaciones dispersables orales basadas en ondansetrón: WO 00/57857 (Yuan Corporation), WO 03/103629 (Laboratorios Vita, S.A.) y WO 03/086361 (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.); es importante subrayar que tales aplicaciones describen comprimidos de ondansetrón de desintegración oral con proporciones de máximo 0.7 partes de Aspartamo por parte del ingrediente activo y no hace referencia a la necesidad de disfrazar un sabor residual amargo desagradable de ondansetrón.

#### Descripción de la Invención:

Con base en un amplio proceso de investigación, los presentes inventores encontraron que el uso del aspartamo en altas proporciones (sobre 0.7:1 partes) en relación con la masa del ondansetrón, permite tener composiciones con una aceptación de sabor superior a aquella obtenida con proporciones regularmente empleadas, no solamente en relación con el sabor de las composiciones inmediatamente sentidas, sino especialmente en relación con disfrazar el sabor residual amargo del ondansetrón.

En un aspecto general, la presente invención consiste de composiciones farmacéuticas dispersables orales, caracterizadas por el hecho de: (i) contener ondansetrón o sus derivados farmacéuticamente aceptables; (ii) contener uno o mas agentes endulzantes de alta potencia o mezclas de estos, en cantidad equivalente, en términos de potencia endulzante mayor de 0.7 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón.

23

La expresión "composiciones farmacéuticas dispersables orales" corresponde a cualquier composición, en la cual existe el esparcimiento significativo de sus componentes en la cavidad oral después de la administración; involucramiento de formulaciones en la forma de líquidos, geles, cremas, pastas, mousses, así como también en forma sólida; tales como, comprimidos desintegrantes orales, pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, agregados, etc.

La expresión "derivados farmacéuticamente aceptables de ondansetrón" cubre cualquier sal farmacéuticamente aceptable, complejo o solvato de ondansetrón, así como también sus isómeros ópticos.

Las proporciones, en términos de partes o porcentajes, usados en la presente especificación se refiere a las proporciones basadas en masa, a menos que se de una referencia específica.

La clase de productos formados por "agentes endulzantes con alta potencia de endulzante" comprende cualquier sustancia o mezclas de sustancias capaces de promover la sensación de sabor dulce; especialmente aquellos con potencia endulzante, por lo menos 10 veces superior a la sacarosa. Como un ejemplo, un endulzante con potencia endulzante de 10 mg corresponde a potencia endulzante de sacarosa de 2000 mg, se considera que tiene una potencia endulzante 200 veces más alta que la sacarosa.

Ejemplos de agentes endulzantes de gran potencia endulzante son: aspartamo, acesulfame K, alitame, Aspartamo-acesulfame, ciclamato, neo-hesperidina, sacarina, esteviosida, sucralosa, taumatina y neotame.

El aspartamo, también designado como 1-metil N-L- $\alpha$ -aspartil-L-fenilalanina, es un agente endulzante de bajo poder calórico, con una potencia endulzante aproximadamente 200 veces superior a la sacarosa.

5

El acesulfame K, también designado como sal potásica de 6 -metil-,2,2-dióxido-1, 2, 3- oxatiazina-4 (3H)-una, es un agente endulzante no calórico, con una potencia endulzante de aproximadamente 130 a 200 veces mayor que la sacarosa.

10 Alitame, también designado como L- $\alpha$ -Aspartil-N-(2, 2, 4, 4, tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, es un agente endulzante formado por los aminoácido del ácido L-aspartico; El D-alanina es una nueva amina. La potencia endulzante es de aproximadamente 2000 a 3000 veces más alta que la sacarosa, dependiendo de la aplicación, presenta efecto sinérgico con los otros endulzantes como la

15 sacarina, el acesulfame K y el ciclamato.

El acesulfame-aspartamo es un aspartamo quizás de acesulfame, de la cual el aspartamo y el acesulfame están iónicamente unidos, con una potencia endulzante de aproximadamente 350 veces mayor que la sacarosa.

20

El ciclamato, también designado como ácido ciclo-hexilamino sulfámico es un agente endulzante no calórico, con una potencia endulzante de aproximadamente 30 a 50 veces mayor que la sacarosa, que presenta efecto sinérgico con otros agentes endulzantes hipocalóricos, tales como el acesulfame K, aspartamo, neo-

25 hesperidina DC, sacarina y sucralosa.

25

La neo-hesperidina DC, también designada como 1-(4-((2-O-(6-deoxi- $\alpha$ -L-manopiranosil)-beta-D-glucopiranosil)oi)-2-6-dihidroxifenil)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil) propan-1-ona, es un agente endulzante con una potencia endulzante de aproximadamente 1500 a 1800 veces superior que la sacarosa, que presenta  
5 un efecto sinérgico con otros endulzantes, tal como aspartamo y acesulfame K.

La sacarina, también designada como 1,1-dióxido-1,2-benzisotiazolin-3-una es un agente endulzante no calórico, con una potencia endulzante de aproximadamente 300 a 500 veces superior que la sacarosa.

10

El esteviosido es un glicósido formado por tres moléculas de glucosa y una de esteviol, un alcohol diterpeno-carboxílico, con una potencia endulzante de aproximadamente 100 a 150 veces superior que la sacarosa.

15 La sucralosa, también designada como 1,6-Dicloro-1,6-dideoxi- $\beta$ -D-fructofuranosil 4-cloro-4-deoxi- $\alpha$ -D-galacto-piranosido, es un agente endulzante derivado del azúcar, con una potencia endulzante aproximadamente 600 veces mayor que la sacarosa.

20 La taumatina consiste de una mezcla de dos polipéptidos, taumatina I y II, que consiste cada una de 207 residuos de aminoácidos, obtenidos mediante la extracción de la fruta tropical *Thaumatococcus daniellii*, con una potencia endulzante de aproximadamente 2000 a 3000 veces mayor que la sacarosa.

25 El neotame, también designado como (N-[N-(3,3-dimetilbutil)-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina 1-metiléster) es un agente endulzante con una potencia endulzante de aproximadamente 7000 a 13000 veces mayor que la sacarosa.

26

Considerando el hecho de que diferentes agentes endulzantes tienen diferentes potencias endulzantes y, en base en el conocimiento, evidenciada aquí, de que altas dosis de endulzantes permiten una mejor corrección del sabor de las composiciones dispersables orales de ondansetrón, se espera que aquellos expertos en la técnica puedan preparar varias combinaciones entre los endulzantes con el fin de obtener un efecto equivalente a aquel obtenido por los presentes inventores.

10 Considerando el sinergismo potencial de la acción entre los diferentes agentes endulzantes, una posible base para el cálculo de cantidades equivalentes de agentes endulzantes en relación con el aspartamo es el uso de un factor de corrección  $F_{\text{endulzante}}$ , en el cual el  $F_{\text{endulzante}} = \text{potencia endulzante del endulzante o las mezclas de los endulzantes/potencia endulzante del aspartamo}$ .

15

En un aspecto particular, las composiciones farmacéuticas comprendidas por la presente invención se caracterizan por el hecho de: i) contienen 1 a 30 mg de base ondansetrón; especialmente en la forma de sal de dihidrato clorhidrato; (ii) contener 1 a 8 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón; más específicamente, de 2 a 6 partes.

20

Se entiende como "dosis", la cantidad de composición farmacéutica a ser administrada al paciente en cada toma. En el caso de las composiciones monolíticas, tales como comprimidos, "dosis" corresponden a cantidad de comprimidos a ser administradas cada vez, con el fin de lograr la cantidad terapéutica deseada. En el caso de líquidos, el término "dosis" se puede interpretar como el volumen total a ser administrado en cada toma. Para

25

27

propósitos prácticos, las dosis de composiciones monolíticas son preferiblemente hechas a través de la administración de una dosis solitaria simple y, en el caso de las formulaciones líquidas o semisólidas, el volumen total a ser administrado es preferiblemente inferior o igual a 10 ml.

5

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden contener otros varios excipientes utilizados por la industria farmacéutica, tales como saborizantes, espesantes, agentes para compresión, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes amortiguantes, etc.

10

El uso de saborizante se recomienda como un recurso adicional para distinguir el sabor ondansetrón. El saborizante apropiado incluye sabores de caramelo, vainilla y frutos; siendo el sabor de fresa especialmente apropiado para utilizar en composiciones basadas en ondansetrón.

15

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos experimentales:

Ejemplo 1:

20

Diez voluntarios saludables, de ambos sexos, después de la firma consentimiento informado probaron soluciones de ondansetrón que contienen diferentes proporciones de aspartamo, de acuerdo a las cantidades indicadas en la tabla 1, a continuación:

25

Tabla 1: composición de soluciones de prueba de ondansetrón y aspartamo

28

| solución | Dihidrato<br>clorhidrato de<br>ondansetrón | Aspartamo<br>(mg) | Agua<br>q. s. p. (mL) | Proporción de<br>base<br>/ondansetrón |
|----------|--------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| A        | 100                                        | 56                | 50                    | 1:0,7                                 |
| B        | 100                                        | 160               | 50                    | 1:2                                   |
| C        | 100                                        | 320               | 50                    | 1:4                                   |
| D        | 100                                        | 540               | 50                    | 1:6                                   |

Para propósitos de prueba de sabor, fueron administradas dosis de 2,5 mL de cada solución de prueba, en orden aleatorio; a los voluntarios se les instruyó

5 mantener las soluciones en la boca durante un periodo de 5 a 10 segundos, probando pasarla sobre varias regiones de la cavidad, preferiblemente inhalando un poco de aire durante el proceso, y al final ellos deben expeler el contenido total de las soluciones sin tragarlas.

10 Al final de cada prueba los voluntarios (quienes no estaban enterados de cual solución ellos habían probado) se les preguntó sobre los parámetros mostrados en las tablas 2 y 3 a continuación, respectivamente relacionadas con "sabor inmediato" y con "el sabor residual"; y se les instruyó dar una calificación general, de cero a diez, para cada solución, donde: cero = malo y diez = bueno.

15

Tabla 2: Sabor de la composición, 5 a 10 segundos después de la administración (sabor de la solución)

| Sabor | Grado |
|-------|-------|
| Bueno | A     |

|                      |   |
|----------------------|---|
| Bien aceptable       | B |
| Aceptable            | C |
| Bastante inaceptable | D |
| Inaceptable          | E |

Tabla 3: sabor de la composición, 1 minuto después de la eliminación de las soluciones (sabor residual)

| Sabor residual  | Grado | Característica     |
|-----------------|-------|--------------------|
| Bueno o ausente | A     | ( ) dulce / amargo |
| Muy aceptable   | B     | ( ) dulce / amargo |
| Aceptable       | C     | ( ) dulce / amargo |
| Muy inaceptable | D     | ( ) dulce / amargo |
| Inaceptable     | E     | ( ) dulce / amargo |

5

Se aplicó un periodo de mínimo de una hora entre diferentes pruebas, con un periodo mínimo de 48 horas establecido, de tal forma que el voluntario podría tomar parte en pruebas adicionales, en caso de una ingestión incidental de un volumen significativo de una solución de prueba. Luego de la conclusión de las primeras series de prueba, unas segundas series fueron llevadas a cabo en duplicado.

10

15

La evaluación estadística de los datos obtenidos se evidenció (i) que el uso de una mayoría de agentes endulzantes en las proporciones de las concentraciones probadas, proporcionó un incremento discreto en la aceptabilidad de las composiciones en términos generales; (ii) que, sorprendentemente, cuando se utilizó el aspartamo en proporciones de peso iguales o superiores a 2:1 en relación

30

con la masa de base libre de ondansetrón, existe un cambio significativo en el sabor residual en relación con las formulaciones en las cuales tales proporciones son iguales a 0.7:1 (Tabla 4).

- 5 Tabla 4: Respuesta de los voluntarios en relación a la característica del sabor residual y el promedio de las calificaciones generales adscrito a las composiciones líquidas

| Proporción de base de ondansetrón: aspartamo | Característica del sabor residual | Promedio de calificaciones generales |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Solución A / 1:0.7                           | 7 dulce / amargo 13               | 6.2                                  |
| Solución B / 1:2                             | 18 dulce / amargo 2               | 8.1                                  |
| Solución C / 1:4                             | 15 dulce / amargo 5               | 7.2                                  |
| Solución D / 1:6                             | 17 dulce / amargo 3               | 7.2                                  |

Ejemplo 2:

- 10 Las comprimidos masticables que contienen clorhidrato de ondansetrón y aspartamo, en las proporciones de 1:0.7 y 1:2, de acuerdo con la tabla 4 siguiente, fueron elaborados mediante compresión directa, con el uso de los siguientes como excipientes: manitol, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, dióxido de silicio coloidal, talco y sabor de fresa.

15

Tabla 5: Composición de comprimidos masticables de clorhidrato de ondansetrón

| Comprimidos | Dihidrato clorhidrato de ondansetrón | Aspartamo (mg) | Excipientes Qsp 50 mg | Proporción de base /ondansetrón |
|-------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------------|
| A           | 5                                    | 2,8            | 50                    | 1: 0.7                          |
| B           | 5                                    | 8              | 50                    | 1: 2                            |

31

Los comprimidos fueron sometidos a un ensayo de prueba, de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 1, con la observación de que las series simples de pruebas fueron llevadas a cabo para cada formulación. Los resultados que se relacionan para las respuestas obtenidas para los comprimidos son mostrados en la tabla 6.

Tabla 6: Respuestas de los voluntarios en relación con la característica del sabor residual y el promedio de las calificaciones generales adscritas a las composiciones masticables:

| Proporción de base<br>ondansetrón: aspartamo | Característica del sabor<br>residual | Calificaciones promedio<br>general |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Comprimido A / 1:0,7                         | X dulce / amargo Y                   | NN                                 |
| Comprimido B / 1:2                           | Z dulce / amargo W                   | NN                                 |

### REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica dispersable oral, caracterizada por el hecho de:

(i) contener ondansetrón o sus derivados farmacéuticamente aceptable;

(ii) contener uno o más agentes endulzantes de alta potencia o mezclas de estos, en cantidad equivalente, en términos de potencia endulzante, mayor de 0.7 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de contener uno o más agentes endulzantes de alta potencia o mezclas de estos, en cantidad, en términos de potencia endulzante, entre 1 y 10 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón.

3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de contener uno o mas agentes endulzantes de alta potencia o mezclas de estos, en cantidad, en términos de potencia endulzante, entre 2 y 6 partes de aspartamo por parte de base libre de ondansetrón.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de contener dihidrato clorhidrato de ondansetrón.

5. La Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de contener uno o mas agentes endulzantes de alta potencia seleccionados del grupo compuesto por: acesulfame K, alitame, aspartamo, aspartamo-acesulfame, ciclamato, neo-hesperidina,

~~33~~

sacarina, esteviosido, sucralosa, taumatina, neotame o mezclas de  
estos.

5 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el  
hecho de contener aspartamo como agente endulzante.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el  
hecho de estar presente en forma sólida.

10 8. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el  
hecho de estar presente en forma líquida.

~~00004~~

**FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN ONDANSETRÓN Y**  
**COLORANTES ALTAMENTE DOSIFICADOS**

5 **Resumen:**

La presente invención suministra composiciones farmacéuticas para uso oral, caracterizadas por el hecho de contener sales solubles de ondansetrón y endulzantes con alto poder endulzante, en proporciones altas en relación con el

10 ingrediente activo.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/BR 2006/000015

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC <sup>8</sup> : <b>A61K 31/403</b> (2006.01); <b>A61K 31/4164A61K45/08</b> (2006.01)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                            |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC <sup>8</sup> : A61K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>-----<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>WPI, EPODOC, TXTE, TXTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                            |                                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                            |                                                                                 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No.                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DE 10109763 A1 (GRÜNENTHAL GmbH) 5 September 2002 (05.09.2002)<br><i>paragraphes [0008],[0042],[0086],[0135], Beispiele, Ansprüche 1-4</i> | 1-8                                                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | IN 2003/003931 A (SKYMAX LAB PVT LTD) 11 February 2005 (11.02.2005)<br><i>abstract (WPI; Acc.No.: 2005-470510)</i>                         | 1-8                                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2003/086361 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.) 23 October 2003 (23.10.2003)<br><i>the whole document</i>                                | 1-8                                                                             |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                            |                                                                                 |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                            |                                                                                 |
| Date of the actual completion of the international search<br>12 July 2006 (12.07.2006)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                            | Date of mailing of the international search report<br>28 July 2006 (28.07.2006) |
| Name and mailing address of the ISA/ AT<br><b>Austrian Patent Office</b><br>Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna<br>Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                            | Authorized officer<br>KRENN M.<br>Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 435          |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/BR 2006/000015

| Patent document cited<br>in search report |   |            | Publication<br>date |  | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|------------|---------------------|--|----------------------------|---------------------|
| DE                                        | A | 10109763   |                     |  | RU A 2003127396            | 2005-03-20          |
|                                           |   |            |                     |  | NO A 20033815              | 2003-09-09          |
|                                           |   |            |                     |  | MX A PA03007712            | 2004-03-16          |
|                                           |   |            |                     |  | US A1 2005176790           | 2005-08-11          |
|                                           |   |            |                     |  | ZA A 200306529             | 2005-01-21          |
|                                           |   |            |                     |  | ZA A 200410015             | 2005-07-19          |
| IN                                        | A | 2003003931 |                     |  | none                       |                     |
| WO                                        | A | 2003086361 |                     |  | none                       |                     |

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT/BR2006/000015

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LLC INFO CONNECTION LTDA.  
Av. Dom Hélder Câmara, 5555 Sala 312 - Pílares  
20771-001 Rio De Janeiro  
BRÉSIL

|                                                                      |                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>10 May 2006 (10.05.2006)         |                                                                             |
| Applicant's or agent's file reference<br>PI0502736-5                 | IMPORTANT NOTIFICATION                                                      |
| International application No.<br>PCT/BR2006/000015                   | International filing date (day/month/year)<br>06 February 2006 (06.02.2006) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>05 July 2005 (05.07.2005)                 |
| Applicant<br>BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA. et al                   |                                                                             |

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office  
or PCT receiving OfficeDate of receipt  
of priority document

05 July 2005 (05.07.2005)

PI0502736-5

BR

12 April 2006 (12.04.2006)

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

Authorized officer

Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 95 61



|                                                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|  <b>Industria y Comercio</b>                                                     |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS</b>                                                                |           | <b>39</b> |
|                                                                                                                                                                   |                    | SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PCT <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> |           |           |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                                             |                    | (22) Fecha de solicitud:                                                                                                                                                                      |           |           |
| (51) Clasificación Internacional: <b>A61K 31/403, A61K 45/08, A61K 31/4164</b>                                                                                    |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |
| (71) Solicitante(s)<br><b>BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.</b>                                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |
| (72) Inventor(es)<br><b>ALARIO JUNIOR, Dante</b>                                                                                                                  |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |
| (74) Apoderado: <b>ALVARO CORREA ORDÓÑEZ</b>                                                                                                                      |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                    | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                                                                                    | (33) País |           |
|                                                                                                                                                                   | <b>PI0502736-5</b> | <b>05-JUL-05</b>                                                                                                                                                                              | <b>BR</b> |           |
| (85) Fecha inicio fase nacional: <b>05/02/08</b>                                                                                                                  |                    | (87) Publicación internacional<br>Fecha: <b>11/01/07</b>                                                                                                                                      |           |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: <b>06/02/06</b><br>No. de solicitud <b>PCT/BR2006/000015</b> |                    | N° publicación: <b>WO 2007/003020</b>                                                                                                                                                         |           |           |
| (54) Título: <b>FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN ONDANSETRÓN Y ENDULZANTES ALTAMENTE DOSIFICADOS</b>                                                           |                    |                                                                                                                                                                                               |           |           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|--|
|  <b>Industria y Comercio</b>                                                                                                                                                         |                                          | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b> |                        | <b>40</b>                               |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          | <b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b>            |                        |                                         |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          | <b>TARJETA ARCHIVO TEMATICO</b>                 |                        |                                         |  |
| SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                                                                                      |                                          | PATENTE DE INVENCION                            |                        | PCT <input checked="" type="checkbox"/> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          | MODELO DE UTILIDAD                              |                        | DISEÑO INDUSTRIAL                       |  |
| (2 <sup>a</sup> ) N° de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                    |                                          | (22) Fecha de solicitud:                        |                        |                                         |  |
| (6) Clasificación Internacional: <b>A61K 31/403, A61K 45/08, A61K 31/4164</b>                                                                                                                                                                                         |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
| (71) Solicitante(s)                                                                                                                                                                                                                                                   |                                          | <b>BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA</b>           |                        |                                         |  |
| (72) Inventor(es) <b>ALARIO JUNIOR, Dante</b>                                                                                                                                                                                                                         |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
| (74) Apoderado: <b>ALVARO CORREA ORDOÑEZ</b>                                                                                                                                                                                                                          |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                        | (31) No. Prioridad<br><b>PI0502736-5</b> | (32) Fecha<br><b>05 JUL 05</b>                  | (33) País<br><b>BR</b> |                                         |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: <b>05/02/08</b>                                                                                                                                                                                                               |                                          | (87) Publicación internacional:                 |                        |                                         |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                               |                                          | Fecha: <b>11/01/07</b>                          |                        |                                         |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: <b>06/02/06</b>                                                                                                                                                                                                                |                                          | No. Publicación: <b>WO 2007/003020</b>          |                        |                                         |  |
| No. de solicitud: <b>PCT/BR2006/000015</b>                                                                                                                                                                                                                            |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
| (54) Título: <b>FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN ONDANSETRÓN Y COLORANTES ALTAMENTE DOSIFICADOS</b>                                                                                                                                                                |                                          |                                                 |                        |                                         |  |
| (57) Resumen: La presente invención suministra composiciones farmacéuticas para uso oral, caracterizadas por el hecho de contener sales solubles de ondansetrón y endulzantes con alto poder endulzante, en proporciones altas en relación con el ingrediente activo. |                                          |                                                 |                        |                                         |  |

41 47



No. 08-000478- -00000-0000

Fecha: 2008-01-03 17:10:00 Dep: 2020 NULCREACION  
Tra: 11 PATENTLIYII Lve: 379 FASENACIONALI  
Act: 411 PRESENTACION Folios: 40



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

### REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

3 Enero de 2008