

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización CSH Ltda

SOLICITUD DE

PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

08-21660

54. TITULO: COMPOSICIONES DE FEXOFENADINA EN SUSPENSION
FARMACEUTICA ORAL

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/00, A61K 9/16,
A61K 31/445

71. SOLICITANTE: LUPIN LIMITED

DOMICILIO: 159, CST Road, Kalina, Santacruz (East),
Mumbai 400 098, Maharashtra - INDIA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C.,

29 FEB. 2008



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021660-00000-0000

Fecha: 2008-02-29 15:33:51

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 46

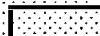
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

②



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: LUPIN LIMITED

Dirección: 159, CST Road, Kalina, Santacruz

(East), Mumbai 400 098, Maharashtra - INDIA

Nacionalidad o Domicilio: Mumbai,

Maharashtra, INDIA

Lugar de Constitución: INDIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 07 06

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819 CSJ

④

INVENTOR (ES) (72)

SURYA KUMAR JAYANTHI

Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A

Nande Village, Taluka Mulshi

Pune 411 042, Maharashtra, INDIA

HIMADRI SEN

Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A

Nande Village, Taluka Mulshi

Pune 411 042, Maharashtra, INDIA

NITIN S. DESHMUKH

Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A

Nande Village, Taluka Mulshi

Pune 411 042, Maharashtra, INDIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IN2006/000277

Fecha 03/08/2006

Publicación Internacional No.

WO 2007/017905 A1

Fecha 15/02/2007

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES DE FEXOFENADINA EN SUSPENSION FARMACEUTICA ORAL

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 9/16, A61K 31/445

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



IN

05/08/2005

703/KOL/2005

⑨

Comprobante de pago No.

08-12,786

Fecha

Febrero 14 de 2008

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

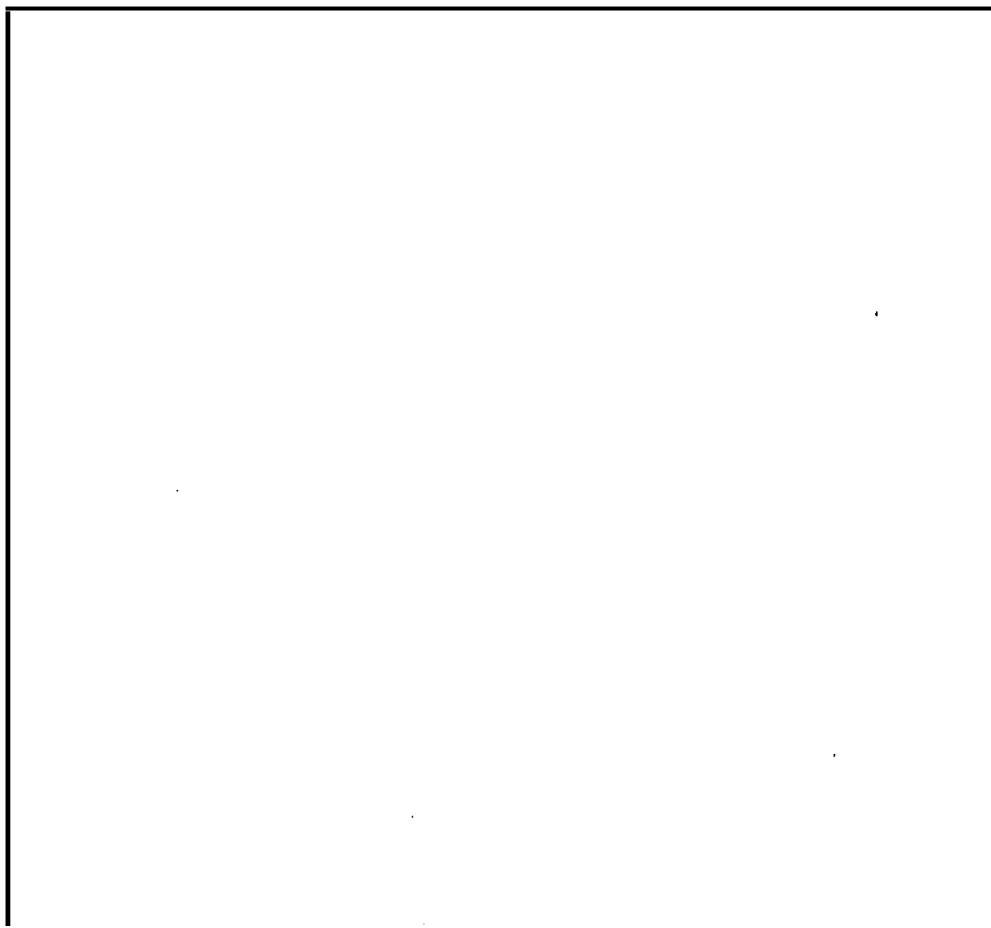
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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.
- ☒ 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 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.
- ☒ Otros **Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación**

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquéen - TPA 70.819 C.S.J.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

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.

1573

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021660- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 15:33:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 12,786
FECHA : FEBRERO 14 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483368	13/02/2008	6,278,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por **LUPIN LIMITED**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, el poder que me confirió **LUPIN LIMITED**, con domicilio en **Mumbai 400 098, Maharashtra, INDIA**, debidamente legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 511896 y 511897, el día **27 de octubre de 2006**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **COMPOSICIONES DE FEXOFENDINA EN SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA ORAL**.

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano

C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá
PBX: 610 74 20

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/zca/ P1573


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 - Bogotá
PBX: 610 74 20

**AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**

(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)

Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

Ximena Castellanos
identificado con C.C. **39773355**
expedida en **WSE 9** y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. **53216** del Consejo
superior de la judicatura, con documento di-
rigido a **S.I.C.**
y declaró que **la firma puesta en este escrito es**
suya.

Ximena Castellanos
Firma del declarante

18 FEB. 2008

En Bogotá D.C. a

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



**AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**

(Art. 84 C.P.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)

Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:

Margarita Castellanos
identificado con C.C. **39779654**
expedida en **WSE 9** y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. **70819** del Consejo
superior de la judicatura, con documento di-
rigido a **S.I.C.**
y declaró que **la firma puesta en este escrito es**
suya.

Margarita Castellanos
Firma del declarante

18 FEB. 2008

En Bogotá D.C. a

AUTORIZÓ ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



COLOMBIA

PODER

El (los)

LUPIN LIMITED

Domiciliados en

Mumbai 400 098, Maharashtra, INDIA

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

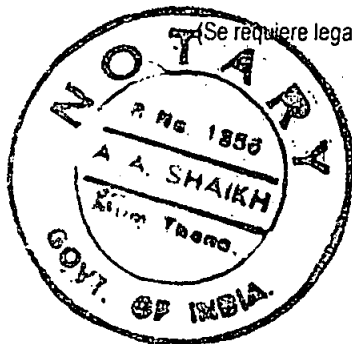
Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder.

Dado y firmado hoy 28 de Agosto de 2006

en **Mumbai, Maharashtra, INDIA**

por **LUPIN LIMITED**

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)



(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

LUPIN LIMITED

Of

Mumbai 400 098, Maharashtra, India

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and/or MARGARITA CASTELLANOS A.** attorneys residing at Calle 94 A No. 7 A-09, Bogotá-Colombia, to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

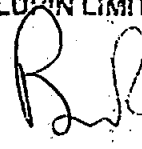
In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this **August 28, 2006**

in **For LUPIN LIMITED (Research Patents)**

by

 **Dr. B. N. ROY,**
Technical Advisor

(Notary shall execute on the next page)

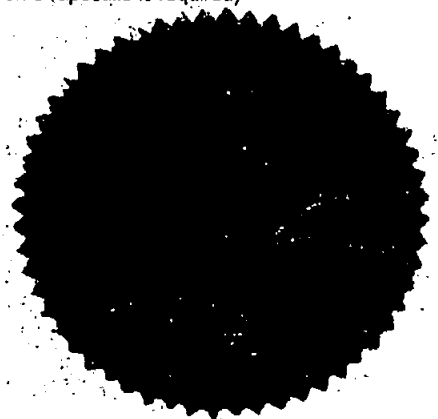
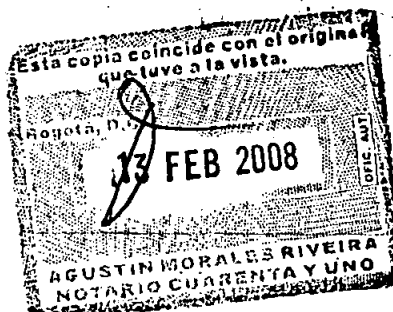
(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO.

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com



COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 28 de Agosto del año 2006
compareció (eron) personalmente
B.N. ROY

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada

Certifico:

a) Que
LUPIN LIMITED

es una sociedad/Compañía legalmente constituida
existente de acuerdo con las leyes de INDIA

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
159, CST Road, Kalina, Santacruz
(East), Mumbai 400 098 Maharashtra, IN

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. B.N. ROY

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) PUNE

(Estado) Maharashtra

Hoy 28 del Agosto de 2006

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 28 day of August of 2006
personally appeared
B.N. ROY

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named

I certify:

a) That

LUPIN LIMITED

is a corporation (Company) legally constituted and in
existence in accordance with the laws of INDIA

b) That the domicile of said Corporation/Company is
159, CST Road, Kalina, Santacruz (East), Mumbai 400
098, Maharashtra, INDIA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Dr. B. N. ROY

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them:

(City) Pune

(State) Maharashtra

this 28 day of Aug of the year

(Notary Public)

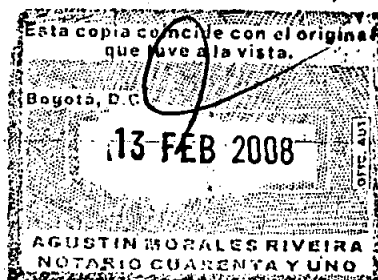
*Documents must be identified with date and origin

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE USS 9=

PAGADOS DERECHOS CONSULARES USS 15=

Colombia

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 2536/2006

El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA
que el señor ANIL KUMAR

que en el presente documento, ejerce

la función en la fecha allí expresada las

funciones y sello que en el documento

se expresan son los que usa y

asume en sus actos oficiales.

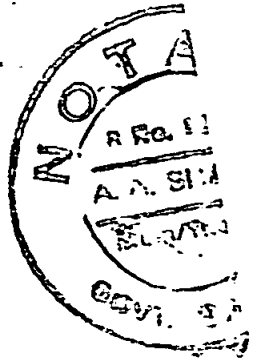
El suscrito no asume responsabilidad alguna

por el contenido del documento.

17 OCT 2006



PEDRO PABLO DE BEDOUT GORI
Ambassador, E.F.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 27 A 10:04

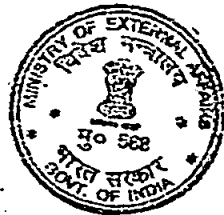
JEFE DE LEGALIZACIONES
BUGGIA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

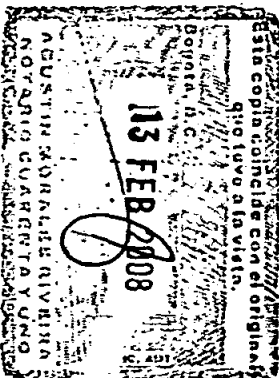
511897
Pedro de Bedout
Cuya FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

No. 2536/2006
पाणिज्य प्रणाली के तहत
सचिव के द्वारा जारी किया जा रहा है।
The Ministry of External Affairs
Deputy Secretary / Secretary of Commerce
of Commerce, Attached

10 OCT 2006



(अनिल कुमार/ANIL KUMAR)
सचिव (सी.पी.डी.)
Deputy Officer (O.I.)
(सी.पी.डी.) / CPV Divn.)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Min. of External Affairs, New Delhi



6061-FA/PCT 7

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

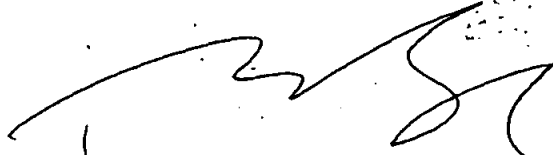
No.82/2006

EL SUSCRITO EMBAJADOR ENCARGADO DE LAS
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA
DELHI, INDIA,
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

QUE EL SEÑOR ANIL KUMAR, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA
FIRMA DEL SEÑOR B.N. ROY DE LA EMPRESA LUPIN LTD FIRMANTE
DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCI EN LA FECHA LAS FUNCIONES
INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE
CONSULADO; QUE LA EMPRESA LUPIN LTD ESTA CONSTITUIDA DE
ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A
LAS MISMAS, (SEGÚN CERTIFICADO NOTARIAL ADJUNTO AL DOCUMENTO)
DOMICILIADA EN MUMBAI (INDIA); QUE EL SEÑOR B.N. ROY EN SU
CARÁCTER DE CONSEJERO TECNICO DE LA EMPRESA ARRIBA
MENTIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE
DOCUMENTO.

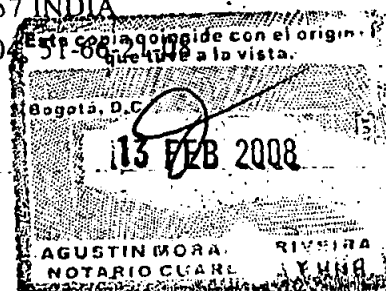
DADO EN NUEVA DELHI EL DIA DIECISIETE DIAS (17) DEL MES DE
OCTUBRE DE DOS MIL SEIS (2006).

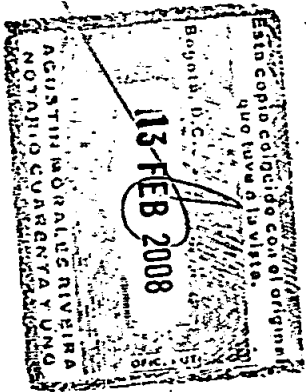

PEDRO PABLO DE BEDOUT GORI
EMBAJADOR E.F.C.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES: US \$109.00
(Ciento nueve Dólares Americanos)

3, Palam Marg, First Floor, Vasant Vihar, New Delhi-110057 INDIA
Tel.: 91-11-51-66-21-03, 51-66-21-05 Fax: 91-11-51-66-21-04
e-mail: emcolin@bol.net.in





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

511896
Pedro de Bedout
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 27 A 10: 04

WCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COPIA DEL
CONTRATO DE COMPRA

2

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 236-06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY OCTUBRE 29 DEL 2006, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.

PODER DE LUPIN LIMITED.../...

Escrito en Inglés y Español

Firmado

Por Lupin Limited (Research park)

Dr. B.N. Roy

Asesor Técnico

Sello redondo estampado y sello rojo en alto relieve de Notario del Gobierno de India.

A.À SHAIKH

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRE UN CERTIFICADO NOTARIAL.

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores Anulado.

Sello redondo impreso de la Cámara de Industria y Comercio de Bombay

ADJUNTO AL DOCUMENTO HAY DOS SELLOS DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, No. 82/06 Y SELLO IMPRESO No. 2536/2006. FECHA: OCT. 17, 2006. CERTIFICANDO FIRMA DE ANIL KUMAR.

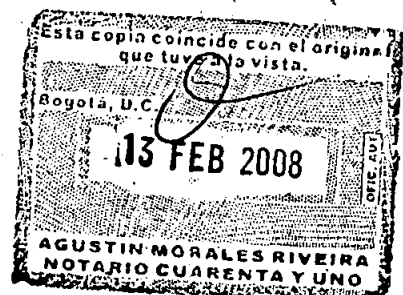
FIRMADO POR

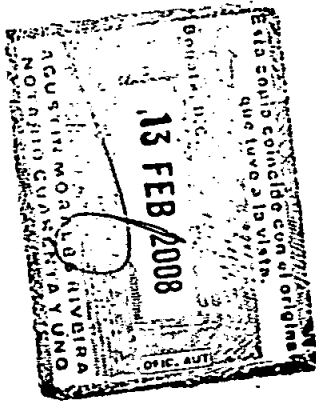
PEDRO PABLO DE DEDOUT GORI

EMBAJADOR E.F.C.

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BAJO EL NUMERO 511896 Y 511897 ESTE OCT. 27, 2006.

Sergio Cleuterio Laforte Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2879 Minjusticia 1991





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513339
Sergio Catone
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 30 P 12:17

Uy
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017905 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(74) Agents: MAJUMDAR, Subhatosh et al.; S. Majumdar & Co., 5, Hansh Mukherjee Road, Kolkata 700 025 (IN).

(21) International Application Number:
PCT/IN2006/000277

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 3 August 2006 (03.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
703/KOL/2005 5 August 2005 (05.08.2005) IN

(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, BE, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): LUPIN LIMITED [IN/IN]; 159, Cst Road, Kalina, Santacruz (east), Mumbai-400 098, Maharashtra (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JAYANTHI, Surya, Kumar [IN/IN]; Lupin Ltd. (research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi, Maharashtra, Pune 411 042 (IN). DESHMUKH, Nitin, S. [IN/IN]; Lupin Ltd. (research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi, Maharashtra, Pune 411 042 (IN). SEN, Himadri [IN/IN]; Lupin Ltd. (Research Park), 46A/47A, Nande Village, Taluka Mulshi, Maharashtra, Pune 411 042 (IN).

Published:

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

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 2007/017905 A1

(54) Title: ORAL PHARMACEUTICAL SUSPENSION COMPOSITIONS OF FEXOFENADINE

(57) Abstract: An oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine. Fexofenadine is a mixture of compacted Fexofenadine and plain fexofenadine in a ratio of 0.01: 0.99 to 0.99 to 0.01 having a mean particle size of fexofenadine particles in the range of 10 μ and 250 μ . An oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine, which is bioequivalent to a tablet dosage form of fexofenadine marketed under the trade name of Allegra[®]. Bioequivalence between a suspension formulation and the commercially tablet formulation of fexofenadine i.e. Allegra[®], is achieved by the use of a mixture of compacted Fexofenadine.

ORAL PHARMACEUTICAL SUSPENSION COMPOSITIONS OF FEXOFENADINE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention concerns oral, pharmaceutical suspension compositions of Fexofenadine. The invention also concerns a process for the preparation of said suspension compositions of Fexofenadine and the use of said suspension
5 compositions in patient populations including pediatric populations.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Fexofenadine is a well-known synthetic antiallergenic with the chemical name (±)-4-[1-hydroxy-4- [4(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidiny]-butyl]- α, α -dimethyl
10 benzeneacetic acid. It is a metabolite of terfenadine and an antihistamine with selective peripheral H1-receptor antagonist activity.

Fexofenadine is known from U.S. Pat. No. 4,254,129. It is highly active via oral administration. It is commercially available, in particular as an oral tablet or
15 capsule, under the trade name Allegra®. Allegra® is indicated for the treatment of seasonal allergic rhinitis and uncomplicated skin manifestations of chronic idiopathic urticaria in adults and children 6 years or older. While the capsules are formulated to contain 60 mg of Fexofenadine, the tablets contain 30, 60, or 180 mg fexofenadine hydrochloride.

20 While numerous pharmaceutical compositions for oral administration have been proposed, there still exists a need for commercially acceptable fexofenadine formulation for oral administration with good patient convenience and acceptance, especially for children or the elderly since these patient populations
25 experience difficulties swallowing the tablets, even with liquids. However, it is known that suspension formulations have a higher bioavailability than solid oral dosage forms. Moreover, bioequivalence between such formulations and the existing commercially available dosage forms of Fexofenadine is of utmost importance.

30

We have now surprisingly discovered that Fexofenadine can be formulated in the form of suspension compositions, which are bioequivalent to the commercially available formulations of Fexofenadine. Further, we have also surprisingly found that these compositions can be made bioequivalent by careful manipulation of the particle size and structure of the drug particles thus circumventing the need for use of bioavailability enhancing substances such as p-glycoprotein inhibitors such as those disclosed in US Pat 6,451,815. Such formulations are envisaged to fulfill the existing need of patient friendly dosage forms especially for the pediatric and geriatric patient populations.

OBJECT OF THE INVENTION

An object of the invention is to provide an oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine.

- Another object of the invention is to provide an oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine, which is bioequivalent to a tablet dosage form of fexofenadine marketed under the trade name of Allegra®

- Yet another object of the present invention is to provide an oral suspension formulation of Fexofenadine which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra®' and which exhibit a mean AUC_{0-1} in the range of 300 to 800 hr*ng/ml.

- Yet another object of the present invention is to provide an oral suspension formulation of Fexofenadine which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra®' and which exhibit a mean AUC_{0-12} in the range of 300-800hr*ng/ml.

- Yet another object of the present invention is to provide an oral suspension formulation of Fexofenadine, which is bioequivalent to the commercially available

12
fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra®' and which exhibit a mean C_{max} in the range of 70-200 ng/ml.

Yet another object of the invention is to provide an oral, pharmaceutical suspension composition comprising of compacted Fexofenadine and plain
5 Fexofenadine, which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra®'.

Yet another object of the invention is to provide a pharmaceutical composition
10 comprising mixture of fexofenadine as such and compacted fexofenadine particles having a particle size such that the mean particle size of fexofenadine particles are in the range of 10 μ and 250 μ which when administered in humans demonstrates C_{max} for fexofenadine which is substantially equivalent to the C_{max} obtained when an equivalent dose of an oral tablet formulation comprising
15 fexofenadine marketed under the name of "Allegra®" is administered to humans.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention concerns oral, pharmaceutical suspension compositions of Fexofenadine. The suspension dosage form is capable of masking the taste of
20 the drug and also provide the drug in as suitable a form as is possible to dissolve it as fast as possible with maximum patient compliance especially for children and the elderly.

The term "Fexofenadine" is meant to cover Fexofenadine in the form of its
25 racemate or a single enantiomer, in free base form or in acid addition salt form of the racemate or one of its single enantiomers. An acid addition salt form may be prepared from the free base form in a conventional manner and vice-versa. Examples of suitable acid addition salt forms include hydrochloride, lactate and ascorbate. Fexofenadine in the form of a hydrochloride salt is preferred.

30

13

The term "suspension composition" includes within its scope but is not limited to compositions selected from the group consisting of pellets for suspension which can be coated or uncoated, granules for suspension, in the form of a unit dose packet (sometimes referred to in the art as a "sachet"), in the form of a
5 suspension made from a unit dose packet, in the form of a powder for oral suspension, in the form of a dose sipping device and in the form of an oral suspension per se (liquid suspension) and combinations of these e.g. coated pellets filled in a dose sipping device or in a sachet. It is noted that when a unit dose packet is constituted, it is probably mainly in the form of a suspension if
10 reconstituted according to directions, although the extent of suspension versus solution depends on a number of factors such as pH. The use of the term "suspension" herein is intended to embrace liquids containing fexofenadine partially in suspension and partially in solution.

15 Preferred oral, pharmaceutical suspension compositions comprising Fexofenadine are in the form of powder for suspension and in the form of a liquid suspension.

For the purposes of the present invention, Fexofenadine can be used as such or
20 can be milled, micronized or can be compacted (e.g. by roller compaction or by slugging in a tablet compression machine) prior to use. Fexofenadine obtained by such different processes can also be combined in one composition. In a preferred embodiment, Fexofenadine as such is combined with compacted Fexofenadine in a ratio ranging from 0.01 to 0.99 to 0.99 to 0.01. In a further preferred
25 embodiment, Fexofenadine as such is combined with compacted Fexofenadine in a ratio ranging from 0.2 to 0.8 to 0.8 to 0.2. In a still preferred embodiment, Fexofenadine as such is combined with compacted Fexofenadine in a ratio ranging from 0.3 to 0.7 to 0.7 to 0.3.

The mixture of fexofenadine as such combined with compacted fexofenadine in
30 the above ratio has a mean particle size of fexofenadine particles in the range of 10 μ and 250 μ . This particle size can be achieved by methods commonly known

to those skilled in the art and can include methods like dry milling, wet milling, controlled crystallization and micronization.

The term mean particle size as used herein means that "50 % particles are between 10 μ and 250 μ " and can also be represented as d_{50} of the fexofenadine particles being between 10 μ and 250 μ . It is noted that the notation d_x means that X % of particles have a diameter less than the specified diameter D.

The particle size of the fexofenadine particles is measured for the purpose of this invention using light scattering technique (Malvern Mastersizer Hydro 2000S).

10

The oral, pharmaceutical suspension composition can additionally comprise of atleast one excipient depending upon the dosage form e.g. whether as pellets or as granules for suspension and so on. The excipient can be one or more selected from the group consisting of diluents, binders, disintegrants, stabilizers, wetting agents, sweeteners, thickening agents, dispersing agents, pH – stabilizing agents, flavoring agents, taste – enhancing agents, preservatives, coloring agents, anti-foaming agents, lubricants and flow - aids and the like. One excipient can perform more than one function.

15

20 Diluents, which include, but are not limited to mannitol, sucrose, starch, lactose, dicalcium phosphate, xylitol, sorbitol, micro-crystalline cellulose and the like can be used.

25

Binders which include, but are not limited to, alkylcelluloses such as methyl cellulose, hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylcellulose, low substituted hydroxypropylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose or mixtures thereof, pregelatinised maize starch or polyvinylpyrrolidone can be used.

30

Disintegrants, which include but are not limited to, crospovidone, sodium starch glycolate, starches such as maize starch and dried starch, croscarmellose

15 sodium and cellulose products such as microcrystalline cellulose, microfibrillated cellulose, low substituted hydroxypropylcellulose and the like.

A stabilizer such as an organic acid can also be used. The organic acid can be
5 citric acid, tartaric acid and the like.

Suitable wetting agents can include, but are not limited to, surfactants, either singly or in admixture. Examples of surfactants include, but are not limited to, the polysorbates, sodium lauryl sulphate, poloxamers and the like.

10

Suitable sweeteners include, but are not limited to, natural sweeteners such as sugars e.g. fructose, glucose, sucrose, sugar alcohols such as mannitol, sorbitol or mixtures thereof and artificial sweeteners such as sodium saccharine, sodium cyclamate and aspartame.

15

Suitable thickening agents function as suspending agents and include, but are not limited to, hydrocolloid gums known for such purpose, examples of which include xanthan gum, guar gum, locust bean gum, gum tragacanth, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, sodium
20 carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose and the like or mixtures thereof.

Dispersing agents include, but are not limited to, colloidal silicon dioxide and surfactants, wherein the surfactant is used alone or as an admixture with one or
25 more surfactant. Combinations of colloidal silicon dioxide with one or more surfactants can also be used.

The oral, pharmaceutical suspension composition may also contain a pH - stabilizing agent to maintain a desired pH upon reconstitution, as discussed
30 above. The term "pH - stabilizing agent" encompasses buffers and pH - altering agents. Suitable pH - stabilizing agents include tribasic sodium phosphate, anhydrous sodium carbonate, glycine, citric acid and the like or mixtures thereof.

16
Flavouring agents are well known to persons skilled in the art and include, but are not limited to fruity flavours. Frescofort Flavour Permaseal, Grenadine Flavour Permaseal and Tutti Frutti Flavour or combinations thereof are preferred.

- 5 Taste enhancing agents include, but are not limited to, sodium chloride, glycine, citric acid, tartaric acid and the like and mixtures thereof.

Suitable preservatives include, but are not limited to, benzoic acid and sorbic acid and their salts, methyl paraben, butylparaben, propylparaben and the like.

10

Suitable coloring agents include, but are not limited to, titanium dioxide pigments, lake colours and iron oxide pigments.

- 15 Antifoaming agents include, but are not limited to simethicone emulsion and the like.

Lubricants and flow aids such as, but not limited to, talc, magnesium stearate, calcium silicate and colloidal silicon dioxide can also be used.

- 20 All these excipients can be used at levels well known to the persons skilled in the art. The oral suspension compositions can be prepared by means well known to those skilled in the art.

- For example, the powder for suspension formulations can be prepared by a
25 process comprising the steps of compacting Fexofenadine, and mixing uncompact Fexofenadine with compacted Fexofenadine and one or more excipients selected from the group consisting of diluents, binders, disintegrants, stabilizers, wetting agents, sweeteners, thickening agents, dispersing agents, pH – stabilizing agents, flavoring agents, taste – enhancing agents, preservatives,
30 coloring agents, lubricants and flow - aids and the like.

Where applicable, the powder for oral suspension can be reconstituted using potable water or using juices such as apple juice, strawberry juice, orange juice or using aerated or carbonated preparations. Alternatively, for the suspension per se, vehicles well known to persons skilled in the art, such as propylene glycol, glycerin, sorbitol, liquid glucose and the like can also be used, at levels well known to the persons skilled in the art, in addition to water.

The application of the invention can be seen by the following, non limiting examples:

Example 1: Fexofenadine Hydrochloride Suspension 30 mg / 5 ml

S.No	Ingredients	Ingredients % w/v
1.	Fexofenadine Hydrochloride	(0.60%) (Compacted 0.18 %) (Plain 0.42 %)
2.	Colloidal silicone Dioxide	0.40
3.	Sorbitol solution	10.0
4.	Glycerin	25.0
5.	Sucrose	40.0
6.	Sodium methyl paraben	0.15
7.	Sodium propyl paraben	0.05
8.	Xanthan gum	0.28
9.	Tutti fruity flavour Code	0.25%V/V
10.	Citric acid monohydrate	qs to adjust pH (0.06%)
11.	Simethicone emulsion 30%	0.15
12.	Sunset yellow (FD&C Yellow no.6)	0.01
13.	Purified water	Q.s to 100%
14.	Magnesium Stearate	0.0018%

Brief manufacturing procedure:

1. Sunset Yellow was dissolved in some quantity of Purified Water and Xanthan Gum was dispersed in this solution. Sorbitol solution and Glycerine were then added to this solution under stirring
2. To an additional quantity of Purified water was dissolved Sodium Methyl Paraben, Sodium Propyl paraben and sucrose. This solution was filtered

and added to the Xanthan gum mucilage of Step 1 while stirring continuously.

3. Colloidal silicon dioxide was dispersed in the bulk of Step 2 while stirring continuously.

5 4. 30 % Dimethicone emulsion was dispersed in an additional quantity of Purified water and added to the bulk of Step 3.

5. 70 % of Fexofenadine was passed through 100 # mesh S.S. Screen and added to the bulk of Step 4 while stirring continuously.

10 6. Fexofenadine HCl was mixed with Magnesium Stearate and sifted through 40# S.S sieve and compacted using roll Compacter or slugged using tablet compression machine. The resulting compacts or slugs were milled and screened to collect particles passing through 60 # mesh S.S. screen and retained on 100 # mesh S.S. screen. These granules were slowly added to the above bulk under stirring.

15 7. The volume was made upto 95% of the total volume with Purified water and stirred for 15 minutes.

8. The suspension was passed through 20 # mesh S.S screen.

9. The pH of the suspension was adjusted to a pH of 4.5 to 5.5 using citric acid.

20 10. Flavour was added to the above while stirring continuously

11. Volume was made up with Purified Water and stirred for 15 minutes.

25

30

Example 2: Fexofenadine Hydrochloride powder for suspension 30 mg / 5 ml

Sr.No.	Ingredient	Qty in gm/20 gms of powder for suspension
1	Fexofenadine Hydrochloride*	0.30 gms
2	Magnesium Stearate	0.003gms
3	Purified Water (To be evaporated)	-
4	Sunset yellow	0.0075 gms
5	Xanthan Gum	0.20 gms
6	Sodium methyl paraben	0.075 gms
7	Sodium propyl paraben	0.025 gms
8	Mannitol	3.0 gms
9	Sucrose	15.74 gms
10	Colloidal Silicone Dioxide	0.25 gms
11	Citric Acid Monohydrate	0.05 gms
12	Flavour Tutti Fruitty	0.30 gms
13	Aspartame	0.05 gms
	TOTAL	20.0 gms

***Compacted API:**

- 5 Procedure for reconstitution: reconstitute 20 gm upto 50 ml with purified water.

Brief manufacturing procedure:

- 10 1. Compacted Fexofenadine HCl was prepared by mixing Magnesium stearate and Fexofenadine hydrochloride, compacting using roll compactor or slugged using tablet compression machine, milling the compacts or slugs using Multi Mill or Oscillating Granulator using 1 mm / 0.5mm S.S. screen. The milled material was sifted through 60# S.S. sieve and material retained on 100 # mesh was collected.
- 15 2. Sucrose, xanthan gum, mannitol, methyl paraben sodium, propyl paraben sodium, and Aerosil 200 were sifted through 40 # mesh S.S screen and mixed well with fexofenadine Hydrochloride of Step 1 in suitable mixer.

3. Sunset yellow was dissolved in purified water along with citric acid monohydrate. This solution was added to powder mix and granulated well
4. The granules were dried in suitable drier at 50 to 60°C and sifted through 40 # mesh. The granules retained on the 40 # mesh S.S.screen were milled in multi mill using 1 mm / 0.5 mm screen, sifted through 40 # S.S.screen and mixed with previously sifted granules.
5. Flavour and aspartame were sifted through 40 # mesh S.S.screen and mixed with the above-sifted powder in suitable mixer.

Bioequivalence study

A three-way crossover bioequivalence study was carried out using the suspension compositions of Examples 1 and 2 and using Allegra® 30 mg tablets as the reference.

- 15 The study was carried out in nine volunteers in fasting conditions. The study was monitored in terms of the AUC and C_{max} achieved with the test product and reference product. AUC's are areas under serum concentration of Fexofenadine – time curves. Generally, the values for AUC represent a number of values taken from all the subjects in a population and are, therefore, mean values averaged over the entire population. C_{max} , the observed maximum serum concentration of Fexofenadine is likewise an average value. The 90% confidence intervals for the ratios of the log transformed mean values for C_{max} and AUC for the test and reference product (T/R ratio) is a measure of the bioequivalence between the test and reference product. Values between 80 and 125 % for these intervals indicate
- 25 bioequivalence as recommended by the US FDA.

Table 1 indicates the results of the study.

Table 1: Three way crossover bioequivalence study between suspension compositions of Examples 1 and 2 and Allegra® 30 mg tablets

Results for Fasting Study for Suspension (Example 1)			
Parameter	Log Transformed T/R (%)ratio of least square means	90% Confidence Interval of log transformed data	Mean plasma concentration
C _{max}	110.28	88.67 – 137.15	122 ng/ml
AUC _{0-t}	98.22	86.84 – 111.10	580 hr* ng/ml
AUC _{0-inf}	103.51	87.42 – 122.57	626 hr* ng/ml

Results for Fasting Study for Powder for Suspension (Example 2)			
Parameter	Log Transformed T/R (%)ratio of least square means	90% Confidence Interval of log transformed data	Mean plasma concentration
C _{max}	103.09	86.14 – 123.38	110 ng/ml
AUC _{0-t}	96.41	82.95 – 112.06	560 hr* ng/ml
AUC _{0-inf}	97.28	82.41 – 114.84	573 hr* ng/ml

5

The results indicate that both the suspension and the powder for suspension are bioequivalent to Allegra® tablets.

While the foregoing specification teaches the principles of the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, it will be understood that the practice of the invention encompasses all of the casual variations, adaptations, modifications, deletions or additions of procedures and protocols described herein, as come within the scope of the following claims and its equivalents.

10

CLAIMS

1. An oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine.
- 5 2. The suspension composition of claim 1 wherein the Fexofenadine is a mixture of compacted Fexofenadine and plain fexofenadine in a ratio of 0.01: 0.99 to 0.99 to 0.01 having a mean particle size of fexofenadine particles in the range of 10 μ and 250 μ .
- 10 3. The suspension composition of Claim 1 wherein the suspension composition is selected from the group comprising of uncoated pellets for suspension, coated pellets for suspension, uncoated granules for suspension, coated granules for suspension, in the form of a unit dose packet, in the form of a suspension made from a unit dose packet, in the
15 form of a dose sipping device and in the form of an oral suspension per se and combinations of these.
4. The suspension composition of claim 1 is powder for oral suspension selected from the group comprising of uncoated pellets for suspension,
20 coated pellets for suspension, uncoated granules for suspension, coated granules for suspension, in the form of a unit dose packet, in the form of a suspension made from a unit dose packet, in the form of a dose sipping device and in the form of an oral suspension per se and combinations of these.
- 25 5. An oral, pharmaceutical suspension composition of Fexofenadine, which is bioequivalent to a tablet dosage form of fexofenadine marketed under the trade name of Allegra[®].
- 30 6. A method of achieving bioequivalence between a suspension formulation and the commercially tablet formulation of fexofenadine i.e. 'Allegra[®]' by

use of a mixture of compacted Fexofenadine and plain fexofenadine wherein the mixture has a ratio of compacted Fexofenadine to plain fexofenadine of 0.01: 0.99 to 0.99 to 0.01 and having a mean particle size of fexofenadine particles in the range of 10 μ and 250 μ .

5

7. The method of Claim 6 wherein the mixture has a ratio of compacted Fexofenadine to plain fexofenadine of 0.30: 0.70 to 0.70: 0.30.

10

8. An oral, pharmaceutical suspension composition comprising of compacted Fexofenadine and plain Fexofenadine, which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra[®]'.

15

9. A oral suspension formulation of Fexofenadine which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra[®]' and which exhibits a mean AUC_{0 - t} between 300 to 800 hr*ng/ml.

20

10. A oral suspension formulation of Fexofenadine, which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra[®]' and which exhibits a mean C_{max} between 70 to 200 ng/ml.

25

11. An oral suspension formulation of Fexofenadine which is bioequivalent to the commercially available fexofenadine tablet formulation, marketed under the brand name 'Allegra[®]' and which exhibits a mean AUC_{0 - inf} between 300 to 800 hr*ng/ml.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IN2006/000277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/445 A61K9/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/066974 A (ETHYPHARM SA [FR]; CHENEVIER PHILIPPE [CA]; MARECHAL DOMINIQUE [CA]) 12 August 2004 (2004-08-12) claims 1-17 page 4, line 1 - page 12, line 28 tables 1,2 examples 1,2	1-11
X	WO 03/041683 A2 (ETHYPHARM SA [FR]; FAHAM AMINA [CA]; MARECHAL DOMINIQUE [CA]; CHENEVIE) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1-36 examples 7-9 page 4 - page 14	1-11
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 December 2006		Date of mailing of the international search report 04/01/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schifferer, Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IN2006/000277

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004066974 A	12-08-2004	AU 2004208512 A1	12-08-2004
		CA 2514570 A1	12-08-2004
		EP 1587496 A1	26-10-2005
		MX PA05008193 A	25-05-2006
WO 03041683 A2	22-05-2003	AT 335483 T	15-09-2006
		CA 2466580 A1	22-05-2003
		CN 1592622 A	09-03-2005
		EP 1458387 A2	22-09-2004
		HU 0402293 A2	28-02-2005
		JP 2005513008 T	12-05-2005
		KR 20050044512 A	12-05-2005
		US 2005053654 A1	10-03-2005
		US 2003099700 A1	29-05-2003

COMPOSICIONES DE FEXOFENADINA EN SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA ORAL

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona con composiciones de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral. La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de estas composiciones de fexofenadina en suspensión y el uso de estas composiciones en suspensión en poblaciones de pacientes que incluyen poblaciones pediátricas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La fexofenadina es un antialergénico sintético muy conocido cuyo nombre químico es ácido $(\pm)$ -4-[1-hidroxi-4-[4(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]- α,α -dimetil bencenacético. Es un metabolito de la terfenadina y un antihistamínico con actividad antagonista selectiva del receptor H1 periférico.

 La fexofenadina se dio a conocer en la Patente de los Estados Unidos Núm. 4,254,129. Es muy activa administrada por vía oral. Se encuentra disponible en el comercio principalmente como tableta o cápsula para administración oral, con el nombre comercial Allegra[®]. El producto Allegra[®] está indicado en el tratamiento de rinitis alérgica estacional y manifestaciones cutáneas simples de urticaria idiopática crónica en adultos y niños de 6 años o mayores. Mientras que las cápsulas se formulan para que tengan un contenido de 60 mg de fexofenadina, las tabletas contienen 30, 60 ó 180 mg clorhidrato de fexofenadina.

 Aun cuando se han propuesto varias composiciones farmacéuticas para administración oral, todavía existe la necesidad de una

formulación de fexofenadina comercialmente aceptable para administración oral que sea práctica y para el paciente y tenga su aceptación, en especial en el caso de los niños o los ancianos ya que estas poblaciones de pacientes tienen dificultades para tragar las tableta, incluso con líquidos. Sin embargo, es sabido que las formulaciones en suspensión tienen mayor biodisponibilidad que las formas farmacéuticas orales sólidas. Por otra parte, la bioequivalencia entre estas formulaciones y las formas farmacéuticas comerciales disponibles de fexofenadina tiene suma importancia.

De manera inesperada hemos descubierto que la fexofenadina se puede formular en la forma de composiciones en suspensión, que son bioequivalentes a las formulaciones comerciales disponibles de fexofenadina. Por otra parte, también hemos encontrado sorpresivamente que estas composiciones pueden hacerse bioequivalentes mediante la manipulación cuidadosa del tamaño de partícula y la estructura de las partículas del principio activo, evitando así la necesidad de usar sustancias que mejoran la biodisponibilidad, por ejemplo, los inhibidores de p-glicoproteínas como los que se exponen en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,451,815. Se prevé que estas formulaciones satisfagan la necesidad que existe de formas farmacéuticas amigables para el paciente, sobre todo en las poblaciones de pacientes pediátricas y geriátricas.

OBJETIVOS DE LA INVENCION

Un objetivo de la invención es proporcionar una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral, que sea bioequivalente a una forma farmacéutica en tableta comercializada con el nombre comercial

Allegra®

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de fexofenadina en suspensión oral que sea bioequivalente a la formulación de fexofenadina comercialmente disponible en forma de tableta, comercializada con el nombre comercial 'Allegra®' y que presente una AUC_{0-t} media en el intervalo de 300 a 800 hr*ng/ml.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación de fexofenadina en suspensión oral que sea bioequivalente a la formulación de fexofenadina comercialmente disponible en forma de tableta, comercializada con el nombre comercial 'Allegra®' y que presente una AUC_{0-inf} media en el intervalo de 300 a 800 hr*ng/ml.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una formulación de fexofenadina en suspensión oral, que sea bioequivalente a la formulación de fexofenadina comercialmente disponible en forma de tableta, comercializada con el nombre comercial 'Allegra®' y que presente una C_{max} media en el intervalo de 70 a 200 ng/ml.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición en suspensión farmacéutica oral que contiene fexofenadina compactada y fexofenadina simple, que sea bioequivalente a la formulación de fexofenadina comercialmente disponible en forma de tableta, comercializada con el nombre comercial 'Allegra®'.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene una mezcla de fexofenadina como tal y partículas de fexofenadina compactadas que tienen un tamaño de partícula tal que la media de tamaño de partícula de las partículas de fexofenadina está en el intervalo entre 10 μ y 250 μ que cuando se administra en humanos manifiesta un valor C_{max} para la fexofenadina que es prácticamente

equivalente al valor $C_{\max}$ obtenido cuando una dosis equivalente de una formulación oral de fexofenadina en forma de tableta comercializada con el nombre comercial de "Allegra[®]", se administra en humanos.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con composiciones de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral. La forma farmacéutica en suspensión tiene la propiedad de enmascarar el sabor del principio activo y también de disponerlo en una forma lo más adecuada posible para que se
10 disuelva lo más rápido posible para brindarle al paciente la máxima comodidad, en especial a los pacientes ancianos y a los niños.

El término "fexofenadina" cubre la fexofenadina en su forma de racemato o en la un solo enantiómero, en la forma de base libre o en la forma de sal de adición con ácido del racemato o uno de sus enantiómeros. Una sal
15 de adición con ácido se puede preparar en la forma convencional a partir de la base libre y viceversa. Ejemplos de sales de adición con ácido adecuadas incluyen el clorhidrato, el lactato y el ascorbato. Se prefiere la fexofenadina en la forma de una sal de clorhidrato.

El término "composición en suspensión" incluye dentro de su
20 alcance, aunque no de manera limitativa, las composiciones seleccionadas a partir del grupo formado por *pellets* para suspensión que pueden estar o no recubiertos, gránulos para suspensión, presentados en forma de bolsa con una dosis unitaria (en la técnica, algunas veces llamada "*sachet*"), en forma de suspensión obtenida a partir de una bolsa de dosis unitaria, en forma de
25 polvo para suspensión oral, en forma de un dispositivo dosificador para sorber y en forma de una suspensión oral como tal (suspensión líquida) y combinaciones de estas presentaciones, por ejemplo, *pellets* recubiertos

contenidos en un dispositivo dosificador para sorber o en un *sachet*. Cabe señalar que cuando se trate de una bolsa de dosis unitaria, es probable que si se reconstituye conforme a las instrucciones, esté principalmente en forma de suspensión, aunque el grado de suspensión respecto solución depende de varios factores, como el pH. En la presente, el uso del término "suspensión" comprende líquidos que contienen fexofenadina parcialmente en suspensión y parcialmente en solución.

De preferencia, las composiciones en suspensión farmacéutica oral que contienen fexofenadina se presentan en forma de polvo para suspensión y en forma de una suspensión líquida.

Para los fines de la presente invención, la fexofenadina se puede usar como tal o se puede moler, micronizar o compactar (por ejemplo, por compactación con rodillo o comprimiéndola como tableta en una tableteadora) antes de utilizarla. La fexofenadina obtenida por estos diferentes procesos también se puede combinar en una composición. En una modalidad preferida, la fexofenadina como tal se combina con fexofenadina compactada en una relación que varía de 0.01 a 0.99 y 0.99 a 0.01. En otra modalidad preferida, la fexofenadina como tal se combina con fexofenadina compactada en una relación que varía de 0.2 a 0.8 y 0.8 a 0.2. En otra modalidad preferida, la fexofenadina como tal se combina con fexofenadina compactada en una relación que varía de 0.3 a 0.7 y 0.7 a 0.3.

La mezcla de fexofenadina como tal combinada con fexofenadina compactada en la relación anterior, tiene un tamaño de partícula medio de las partículas de fexofenadina en el intervalo de 10 μ a 250 μ . Este tamaño de partícula se puede obtener por los métodos comunes conocidos para los expertos en la técnica y pueden incluir métodos tales como molienda en seco, molienda en húmedo, cristalización controlada

micronización.

En el sentido que se utiliza en la presente, el término tamaño de partícula medio significa que "50% de partículas están entre 10 μ y 250 μ " y se puede representar también como d50 de partículas de fexofenadina que
5 están entre 10 μ y 250 μ . Cabe señalar que la representación dx significa que X% de partículas tienen un diámetro menor que el diámetro D especificado.

Para los fines de esta invención, el tamaño de partícula de las partículas de fexofenadina se determina mediante la técnica de dispersión luminosa (Malvern Mastersizer Hydro 2000S).

10 La composición en suspensión farmacéutica oral, también puede incluir en forma adicional, al menos un excipiente, dependiendo de la forma farmacéutica, por ejemplo, si es en *pellets* o como gránulos para suspensión, etc. El excipiente puede ser uno o más de uno y seleccionarse a
15 partir del grupo formado por diluyentes, aglutinantes, disgregante, estabilizantes, humectantes, edulcorante, agentes espesantes, agentes dispersantes, estabilizadores de pH, saborizantes, intensificadores de sabor, conservadores, colorantes, antiespumantes, lubricantes y auxiliares de fluidez, y lo similar. Un excipiente puede hacer más de una función.

Se pueden usar diluyentes que incluyen, entre otros, manitol,
20 sacarosa, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, xilitol, sorbitol, celulosa microcristalina y lo similar.

Se pueden usar aglutinantes que incluyen, entre otros, alquilcelulosas como metil celulosa, hidroxialquilcelulosas como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución e hidroxipropil
25 metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o mezclas de las mismas, almidón de maíz pregelatinizado o polivinilpirrolidona.

Se pueden usar disgregantes que incluyen, entre otros,

crospovidona, almidón glicolato sódico, almidones como el almidón de maíz y el almidón sometido a secado, croscarmelosa sódica y productos de celulosa como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y lo similar.

5 También se pueden usar estabilizantes como los ácidos orgánicos. El ácido orgánico puede ser ácido cítrico, ácido tartárico y lo similar.

Los agentes humectantes adecuados pueden incluir, entre otros, surfactantes, ya sea solos o en mezclas. Ejemplos de surfactantes
10 incluyen, entre otros, polisorbatos, lauril sulfato de sodio, poloxámeros y lo similar.

Los edulcorantes adecuados incluyen, entre otros, edulcorantes naturales como los azúcares, por ejemplo, fructosa, glucosa, sacarosa, alcoholes de azúcar como manitol, sorbitol o mezclas de los mismos y
15 edulcorantes artificiales como sacarina sódica, ciclamato de sodio y aspartame.

Los agentes espesantes adecuados funcionan como agentes de suspensión e incluyen, entre otros, gomas de hidrocoloides que sirvan para estos fines, cuyos ejemplos incluyen goma xanthana, goma guar, goma
20 de algarrobo, goma de tragacanto, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa y los similar o sus mezclas.

Los agentes dispersantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio coloidal y surfactantes, en donde el surfactante se usa solo o mezclado
25 con uno o más surfactantes. También se pueden usar combinaciones de dióxido de silicio coloidal con uno o más surfactantes.

La composición en suspensión farmacéutica oral, también

puede contener un agente estabilizador de pH que mantenga un pH deseado durante la reconstitución, como se mencionó antes. El término "agente estabilizador de pH" abarca amortiguadores y agentes modificadores de pH. Los agentes estabilizadores de pH adecuados incluyen fosfato tribásico de sodio, carbonato de sodio anhidro, glicina, ácido cítrico y lo similar o sus mezclas.

Los agentes saborizantes son muy conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, los saborizantes frutales. Se prefieren los saborizantes Frescofort Flavour Permaseal, Grenadine Flavour Permaseal y Tutti Frutti Flavour o combinaciones de los mismos.

Los agentes intensificadores de sabor incluyen, entre otros, cloruro de sodio, glicina, ácido cítrico, ácido tartárico y lo similar y mezclas de los mismos.

Los conservadores adecuados incluyen, entre otros, ácido benzoico y ácido sórbico y sus sales, metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, y lo similar.

Los agentes colorantes adecuados incluyen, entre otros, pigmentos de dióxido de titanio, lacas colorantes y pigmentos de óxido de hierro.

Los agentes antiespumantes incluyen, entre otros, una emulsión de simeticona y lo similar.

También se pueden usar lubricantes y auxiliares de fluidez, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, silicato de calcio y dióxido de silicio coloidal, entre otros.

Todos estos excipientes se pueden usar en las proporciones conocidas para los expertos en la técnica. Las composiciones en suspensión oral se pueden preparar según métodos que son muy conocidos para los

expertos en la técnica.

Por ejemplo, el polvo para las formulaciones en suspensión se puede preparar mediante un proceso que consta de las siguientes etapas: compactar la fexofenadina, y mezclar la fexofenadina sin compactar con la fexofenadina compactada y uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo formado por diluyentes, aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, humectantes, edulcorantes, agentes espesantes, agentes dispersantes, estabilizadores de pH, saborizantes, intensificadores de sabor, conservadores, agentes colorantes, lubricantes y auxiliares de fluidez, y lo similar.

En caso de que sea aplicable, el polvo para suspensión oral se puede reconstituir utilizando agua potable o jugos como jugo de manzana, jugo de fresa, jugo de naranja o utilizando preparaciones gasificadas o carbonatadas. Como alternativa, para la suspensión como tal, además de agua, se pueden usar vehículos de los muy conocidos para los expertos en la técnica, como propilenglicol, glicerina, sorbitol, glucosa líquida y lo similar, en las proporciones conocidas para los expertos en la técnica.

La aplicación de la invención se puede apreciar a través de los siguientes ejemplos, no limitativos:

Ejemplo 1: Clorhidrato de fexofenadina en suspensión 30 mg/5

ml

S.No.	Ingredientes	Ingredientes % p/v
1.	Clorhidrato de fexofenadina	(0.60%) (Compactada 0.18 %) (Simple 0.42 %)
2.	Dióxido de silicio coloidal	0.40
3.	Solución de sorbitol	10.0
4.	Glicerina	25.0
5.	Sacarosa	40.0
6.	Metilparabeno sódico	0.15
7.	Propilparabeno sódico	0.05
8.	Goma xanthana	0.28
9.	Sabor <i>tutti frutti</i> Code	0.25% v/v
10.	Ácido cítrico monohidratado	c.b.p. ajustar pH (0.06%)
11.	Emulsión de simeticona 30%	0.15
12.	Sunset Yellow (FD&C Yellow no.6)	0.01
13.	Agua purificada	c.b.p. 100%
14.	Estearato de magnesio	0.0018%

5

Resumen del proceso de fabricación:

1. El colorante Sunset Yellow se disolvió en una cierta cantidad de agua purificada y la goma xanthana se dispersó en esta solución. La solución de sorbitol y la glicerina se adicionaron entonces a esta solución manteniéndola en agitación.

10

2. En una cantidad adicional de agua purificada se

disolvieron el metilparabeno sódico, el propilparabeno sódico y la sacarosa. Esta solución se filtró y se adicionó al mucílago de goma xanthana de la etapa 1 mientras se mantuvo agitación continua.

3. El dióxido de silicio coloidal se dispersó en la mezcla de la etapa 2 mientras se mantuvo agitación continua.

4. La emulsión de simeticona al 30% se dispersó en una cantidad adicional de agua purificada y se adicionó a la mezcla de la etapa 3.

5. 70% de la fexofenadina se pasó a través de un tamiz malla #100 S.S. (*stainless steel* o acero inoxidable) y se adicionó a la mezcla de la etapa 4 mientras se mantuvo agitación continua.

6. El clorhidrato de fexofenadina se mezcló con estearato de magnesio y se tamizó a través de un tamiz malla #40 S.S. y se compactó utilizando un compactador de rodillo o se comprimió en forma de tableta en una máquina tableteadora. Los productos compactados o comprimidos resultantes se molieron y se tamizaron para recolectar partículas que pasaron a través de un tamiz malla # 60 S.S. y se retuvieron en un tamiz malla # 100 S.S. Estos gránulos se adicionaron lentamente y con agitación a la mezcla anterior.

7. El volumen se aforó hasta 95% del volumen total con agua purificada y se agitó durante 15 minutos.

8. La suspensión se pasó a través de un tamiz malla # 20 S.S.

9. El pH de la suspensión se ajustó a un pH de 4.5 a 5.5 con ácido cítrico.

10. El saborizante se adicionó al producto obtenido a partir de las etapas anteriores mientras se mantuvo agitación continua.

11. Se aforó con agua purificada y se agitó durante 15

minutos.

Ejemplo 2: Clorhidrato de fexofenadina en polvo para suspensión 30 mg/5 ml

5

Ser. No.	Ingrediente	Cantidad en g/20 g de polvo para suspensión
1	Clorhidrato de fexofenadina*	0.30 g
2	Estearato de magnesio	0.003 g
3	Agua purificada (que se evapora)	-
4	Sunset Yellow	0.0075 g
5	Goma xanthana	0.20 g
6	Metilparabeno sódico	0.075 g
7	Propilparabeno sódico	0.025 g
8	Manitol	3.0 g
9	Sacarosa	15.74 g
10	Dióxido de silicio coloidal	0.25 g
11	Ácido cítrico monohidratado	0.05 g
12	Sabor <i>tutti-frutti</i>	0.30 g
13	Aspartame	0.05 g
	TOTAL	20.0 g

*Compactada API:

Procedimiento para reconstitución: reconstituir 20 g hasta 50 ml con agua purificada.

Resumen del procedimiento de fabricación:

5 1. El clorhidrato de fexofenadina compactada se preparó mezclando el estearato de magnesio y el clorhidrato de fexofenadina, y sometiendo la mezcla por compactación con un compactador de rodillo o por compresión en forma de tableta en una máquina tableteadora, moliendo el producto compactado o comprimido mediante un molino *Multi Mill* o un
10 granulador oscilante y utilizando un tamiz 1 mm/0.5mm. El material molido se tamizó a través de un tamiz malla #60 S.S. y se recolectó el material retenido en un tamiz malla #100 S.S.

 2. La sacarosa, goma xanthana, el manitol, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico y Aerosil 200 se tamizaron a través de un
15 tamiz malla #40 S.S. y se mezclaron muy bien con el clorhidrato de fexofenadina de la etapa 1 en una mezcladora adecuada.

 3. El colorante Sunset Yellow se disolvió en agua purificada junto con el ácido cítrico monohidratado. Esta solución se adicionó a la mezcla en polvo y se granuló bien.

20 4. Los gránulos se secaron en un secador adecuado a una temperatura de 50 a 60°C y se tamizaron a través de un tamiz malla #40 S.S. Los gránulos retenidos en tamiz malla #40 S.S. se molieron en un molino *multi mill* utilizando un tamiz de 1 mm/0.5 mm, se tamizaron a través de un tamiz malla #40 S.S. y se mezclaron con los gránulos previamente
25 tamizados.

 5. El saborizante y el aspartame se tamizaron a través de un tamiz malla #40 S.S. y se mezclaron con el polvo anteriormente tamizado,

en una mezcladora adecuada.

Estudio de bioequivalencia

Se realizó un estudio trilateral de grupos cruzados para
5 determinar bioequivalencia, en el que se utilizaron las composiciones en
suspensión de los Ejemplos 1 y 2 las tabletas Allegra® 30 mg como
referencia.

El estudio se llevó a cabo con nueve voluntarios en estado de
ayuno. El estudio se monitoreó en términos de los valores de ABC (área bajo
10 la curva) y C_{max} obtenidos con el producto de prueba y el producto de
referencia. Los valores de ABC son las áreas bajo la curva de concentración
sérica de fexofenadina contra tiempo. En general, los valores para el ABC
representan varios de los valores obtenidos a partir de todos los individuos
en una población y por lo tanto son valores medios promediados entre la
15 población total. El valor C_{max} , la concentración sérica máxima observada de
fexofenadina es también un valor promedio. Los intervalos de confianza de
90% para la relación de valores medios de C_{max} y ABC transformados a
escala logarítmica, para el producto de prueba y el producto de referencia
(relación T/R) es una medida de la bioequivalencia entre el producto de
20 prueba y el producto de referencia. Los valores entre 80 y 125% para estos
intervalos indican la bioequivalencia recomendada por la Administración de
Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US FDA).

El Cuadro 1 presenta los resultados del estudio.

Cuadro 1: Estudio trilateral de grupos cruzados para determinar la bioequivalencia entre las composiciones en suspensión de los Ejemplos 1 y 2 y las tabletas Allegra® 30 mg

Resultados del estudio en ayunas para suspensión (Ejemplo 1)			
Parámetro	Relación (%) T/R logarítmica de las medias por mínimos cuadrados	Intervalo de confianza de 90% de datos en escala logarítmica	Concentración plasmática media
C _{MAX}	110.28	88.67 – 137.15	122 ng/ml
AUC _{0-t}	98.22	86.84 – 111.10	580 hr* ng/ml
AUC _{0-inf}	103.51	87.42 – 122.57	626 hr* ng/ml

5

Resultados del estudio en ayunas para el polvo para suspensión (Ejemplo 2)			
Parámetro	Relación (%) T/R logarítmica de las medias por mínimos cuadrados	Intervalo de confianza de 90% de datos en escala logarítmica	Concentración plasmática media
C _{MAX}	103.09	86.14 – 123.38	110 ng/ml
AUC _{0-t}	96.41	82.95 – 112.06	560 hr* ng/ml
AUC _{0-inf}	97.28	82.41 – 114.84	573 hr* ng/ml

Los resultados indican que tanto la suspensión como el polvo para suspensión son bioequivalentes a las tabletas Allegra®.

Aun cuando la especificación anterior expone los principios de la presente invención, con los ejemplos presentados con fines ilustrativos, se entiende que la práctica de la invención abarca en su totalidad las casuales variaciones, adaptaciones, modificaciones, cancelaciones o adiciones de los procedimientos y protocolos aquí descritos, ya que quedan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral.

5 2. La suspensión según la reivindicación 1, en donde la fexofenadina es una mezcla de fexofenadina compactada y fexofenadina simple, en una relación de 0.01:0.99 a 0.99 a 0.01 con un tamaño de partícula medio de las partículas de fexofenadina en el intervalo de 10 μ y 250 μ .

10 3. La composición en suspensión según la reivindicación 1, en donde la composición en suspensión se selecciona a partir del grupo formado por *pellets* para suspensión sin recubrir, *pellets* para suspensión recubiertos, gránulos sin recubrir para suspensión, gránulos recubiertos para suspensión, presentados en forma de bolsa con una dosis unitaria, en forma
15 de suspensión obtenida a partir de una bolsa de dosis unitaria, en forma de polvo para suspensión oral, en forma de un dispositivo dosificador para sorber y en forma de una suspensión como tal, y combinaciones de éstos.

4. La composición en suspensión según la reivindicación 1, es un polvo para suspensión oral seleccionado a partir del grupo formado por
20 *pellets* para suspensión sin recubrir, *pellets* para suspensión recubiertos, gránulos sin recubrir para suspensión, gránulos recubiertos para suspensión, presentados en forma de bolsa con una dosis unitaria, en forma de suspensión obtenida a partir de una bolsa de dosis unitaria, en forma de un dispositivo dosificador para sorber y en forma de una suspensión como tal, y
25 combinaciones de éstos.

5. Una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral, que es bioequivalente a una forma farmacéutica en tableta

de fexofenadina comercializada con el nombre comercial Allegra®.

6. Un método para lograr la bioequivalencia entre una formulación en suspensión y la formulación en tableta de fexofenadina, es decir, Allegra®, mediante el uso de una mezcla de fexofenadina compactada y fexofenadina simple, en donde la mezcla tiene una relación entre la fexofenadina compactada y fexofenadina simple de 0.01:0.99 a 0.99 a 0.01 y un tamaño de partícula medio de las partículas de fexofenadina en el intervalo de 10 μ y 250 μ .

7. El método según la reivindicación 6, en donde la mezcla tiene una relación entre la fexofenadina compactada y fexofenadina simple de 0.30:0.70 a 0.70:0.30.

8. Una composición en suspensión farmacéutica oral que contiene fexofenadina compactada y fexofenadina simple, que es bioequivalente a la formulación en tableta de fexofenadina disponible en el comercio, comercializada con el nombre comercial Allegra®.

9. Una formulación de fexofenadina en suspensión oral que es bioequivalente a la formulación en tableta de fexofenadina disponible en el comercio, comercializada con el nombre comercial Allegra® y que presenta una AUC_{0-t} media en el intervalo de 300 a 800 hr*ng/ml.

10. Una formulación de fexofenadina en suspensión oral que es bioequivalente a la formulación en tableta de fexofenadina disponible en el comercio, comercializada con el nombre comercial Allegra® y que presente una C_{max} entre 70 y 200 ng/ml.

11. Una formulación de fexofenadina en suspensión oral que es bioequivalente a la formulación en tableta de fexofenadina disponible en el comercio, comercializada con el nombre comercial Allegra® y que presenta una AUC_{0-inf} media en el intervalo de 300 a 800 hr*ng/ml.

RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral. La fexofenadina es una mezcla de fexofenadina compactada y fexofenadina simple en una relación de 0.01: 0.99 a 0.99 a 0.01 con un tamaño de partícula medio de las partículas de fexofenadina en el intervalo de 10 μ a 250 μ . Una composición de fexofenadina en suspensión farmacéutica oral, que es bioequivalente a una forma farmacéutica en tableta de fexofenadina comercializada con el nombre comercial Allegra[®]. La bioequivalencia entre una formulación en suspensión y la formulación comercial en forma de tableta de fexofenadina, es decir, 'Allegra[®]', se logra mediante el uso de una mezcla de fexofenadina compactada.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ____		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) LUPIN LIMITED			
(72) Inventor(es) SURYA KUMAR JAYANTHI, NITIN S. DESHMUKH, HIMADRI SEN			
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	703/KOL/2005	05/08/2005	IN
(85) Fecha inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional	
(36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/02/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 03/08/2006		N° publicación: WO 2007/017905 A1	
No. de solicitud PCT/IN2006/000277			
(34) Título: COMPOSICIONES DE FEXOFENADINA EN SUSPENSION FARMACEUTICA ORAL			



No. 08-021660- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 15:33:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	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 presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()		

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

EZQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma responsable: _____

Fecha: _____

48

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA
Apoderado(a) y/o Representante de
LUPIN LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	08 21660
	Solicitud internacional	PCT/IN2006/000277
	Fecha inicio fase nacional	05/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4201

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 28 MAR. 2008
adpall