



CSA220967

Organización y
Digitalización GSA Ltda

OF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-127732

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA LIBERACION
SOSTENIDA DE FENILEFRINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Diciembre de 2008

641

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127732- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:23:05 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 45**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD****PATENTE PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL****P2008/000212****SOLICITUD DE:**

①

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)****Nombre:** SCHERING CORPORATION**Dirección:** 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.**Nacionalidad o Domicilio:** Estadounidense**Lugar de Constitución:** Estados Unidos**Teléfono:** _____**Fax:** _____**E-mail:** _____**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☐ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** _____**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** CARLOS R. OLARTE**Dirección:** World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799**E-mail:** office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN****C.C.** ☒ **NIT** ☐**C.E.** ☐ **Otro** ☐**Cual** _____**Número** 79.782.747 Btá
TP 74.295**INVENTOR (ES)
(72)****Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/013056Fecha Junio 1, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/143163Fecha Diciembre 13, 2007

⑥

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA LIBERACIÓN
SOSTENIDA DE FENILEFRINA**Clasificación Internacional (51)** A61K 9/20, A61K 9/28, A61K 31/4545,
A61K 31/137**Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 1, 2006

(31) Número de Solicitud

60/810,019

⑨

Comprobante de pago No. 08-Fecha Diciembre 1 de 2008

(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. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-033.682

☐

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. Búsqueda Internacional, Secuencias.

(11)

FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

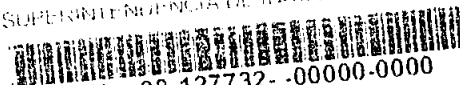
PCT/US2007/013056

Sergio R. ULLOA,
 Rinconada de San Buenaventura #33 Col.,
 Club de Golf Mexico, 14620 Del. Tlapan
 México
 Nacionalidad: Mexicana

Jose de Jesus Mateo VILLACAMPA RAMOS,
 Avenida Division del Norte 833-601,
 Col. Del Valle, 3100 Del. B. Juarez
 Mexico
 Nacionalidad: Mexicana

Luis Javier JUAREZ VARGAS,
 Unidad Habitacional Lindavista-Vallejo,
 Edif 55B Int. 202 Col. Lindavista,
 07720 Del Gustavo A. Madero
 Mexico
 Nacionalidad: Mexicana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127732-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:25:05 Dep. 2020 NULCIREACION
 LRA 11 PATENTEYII Evg 378 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,291
 FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14443601	01/12/2008	4,457,000.00

***** 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 : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

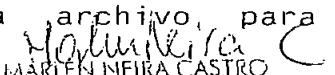
CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

6

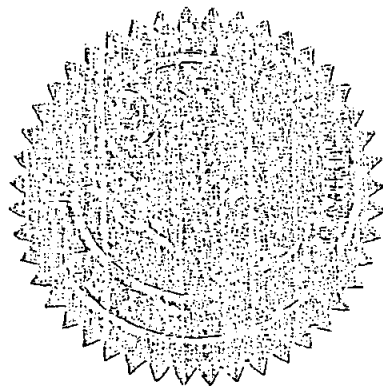
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

Domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially; to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

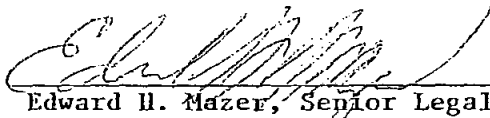
Poder

El suscrito,

domiciliado en
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder

especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

New Jersey 07033-0530, U.S.A.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

MX06475

5/6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application SCHERING CORPORATION is entitled to claim priority of earlier application No. 60/810,019 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from ULLOA, Sergio, R. to SCHERING CORPORATION, dated 10 July 2006 (10.07.2006)
VIII-3-1(i) v),		an assignment from VILLACAMPA RAMOS, Jose de Jesus, Mateo to SCHERING CORPORATION, dated 10 July 2006 (10.07.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from JUAREZ VARGAS, Luis, Javier to SCHERING CORPORATION, dated 10 July 2006 (10.07.2006)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

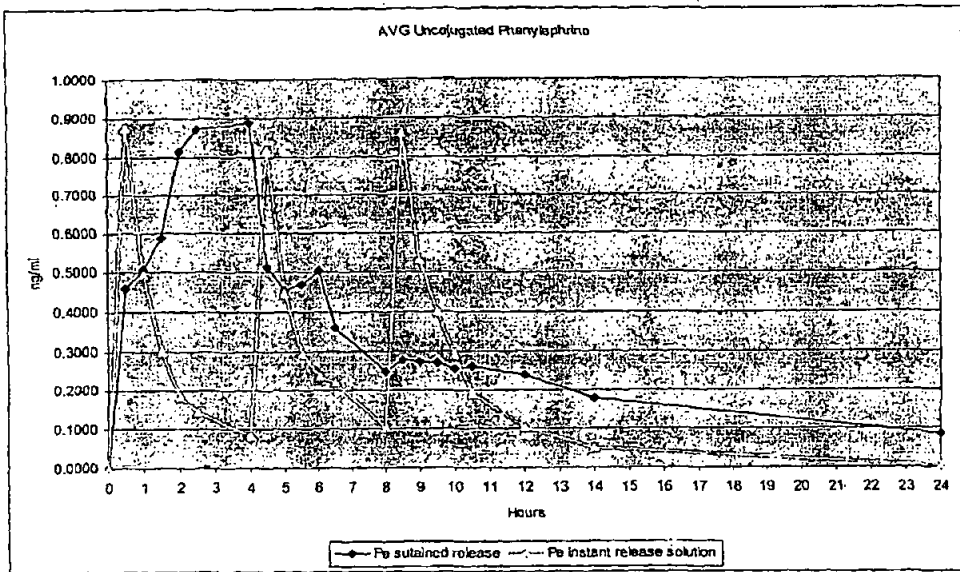
PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143163 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2007/013056
- (22) International Filing Date: 1 June 2007 (01.06.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/810,019 1 June 2006 (01.06.2006) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): ULLOA, Sergio, R. [MX/MX]; Rinconada de San Buenaventura #33 Col., Club de Golf Mexico, 14620 Del. Tlapan (MX). VILLACAMPA RAMOS, Jose de Jesus, Mateo [MX/MX]; Avenida Division del Norte 833-601, Col. Del Valle, 3100 Del. B. Juarez (MX). JUAREZ VARGAS, Luis, Javier [MX/MX]; Unidad Habitacional Lindavista-Vallejo, Edif
- 55B Int. 202 Col. Lindavista, 07720 Del Gustavo A. Madero (MX).
- (74) Agent: BALDWIN, Geraldine, F.; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1-1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR SUSTAINED RELEASE OF PHENYLEPHRINE



(57) Abstract: The invention discloses a pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained-release formulation alone or in combination with another active such as an antihistamine, an analgesic, an antipyretic or a non-steroidal anti-inflammatory agent or a mixture of two or more other actives. In a preferred embodiment, the composition comprises a solid dosage form with hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium as a matrix for sustained release of phenylephrine. Phenylephrine is released over a prolonged period of time by the solid dosage form essentially independent of pH.



Declaration under Rule 4.17:

- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

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.

Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR SUSTAINED RELEASE OF PHENYLEPHRINE

FIELD OF THE INVENTION

5 The field of the invention is a sustained-release formulation for a pharmaceutical composition comprising phenylephrine as an active ingredient. The composition comprises a solid dosage form such as a tablet with hydroxypropyl methylcellulose as a major component of the tablet and phenylephrine released over a prolonged period of time by the tablet.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts are recognized by those skilled in the art as safe and effective nasal decongestants for humans. Commercially-available formulations include nasal jelly, nasal drops, and nasal spray (i.e. Alconefrin® Nasal Drops or Neo-Synephrine® Nasal Jelly) as well as immediate release oral tablets or gelatin capsules (i.e. Sudafed PETM or DayQuil® LiquiCaps). Due to a short half-life *in vivo*, phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts as currently formulated are commonly administered every four hours for the relief of nasal congestion. Thus, there is a need for sustained release formulations of phenylephrine that can be administered less frequently, for example, every eight or twelve hours.

Sustained release formulations result in a decrease in the frequency of drug administration thereby improving patient compliance. In addition, sustained drug release systems produce constant therapeutic plasma levels of active ingredients as compared to fluctuations seen when multiple doses of a conventional formulation are given. Sustained drug release systems may decrease the severity and frequency of side effects from multiple dosages or from pulsed release systems.

U.S. Pat. No. 4,792,452 discloses a tablet formulation composed of up to about 45% by weight of a pH-dependent salt of alginic acid, up to about 35% by weight of a pH-

independent hydrocolloid gelling agent, binder and excipients. Release of the drug is therefore affected by the varying pH of the gastrointestinal tract. Australian patent application AU-B-56761/86 discloses examples of sustained release formulations for aspirin and theophylline including specific hydroxypropylmethycelluloses. AU-B-56761/86 also describes phenylephrine as one of at least twenty-seven drugs or types of drugs that are typical moisture sensitive drugs.

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition comprising phenylephrine that can be orally administered on a twice-daily basis in a sustained release formulation that delivers the drug in a specific pattern for phenylephrine unaffected by the varying pH of the gastrointestinal tract. An additional object of the invention is to provide a pharmaceutical composition comprising phenylephrine compatible with incorporation of loratadine or desloratadine or other antihistamine.

Yet another object of the invention is to provide a pharmaceutical composition, in solid dosage form, that provides phenylephrine in a sustained release form either alone or in combination with another active such as one or more of an antihistamine, an analgesic, an antipyretic, a non-steroidal anti-inflammatory or a mixture of two or more of the other actives, such that the solid dosage form can be administered to an individual on a once or twice daily basis for relief of symptoms or signs associated with a cold, the flu or an allergy such as allergic rhinitis.

To meet at least one of the above objects, in one embodiment, the invention provides an extended-release pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a hydrophilic polymer matrix or lattice, wherein the hydrophilic polymer matrix or lattice comprises a mixture of hydroxypropyl methylecellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt, wherein the composition further comprises one or more excipients selected from the group of a lubricant, a glidant, an antiadherent agent, and a mixture of two or more thereof, wherein the composition is a solid dosage form, and wherein a single dose of the composition administered to an

individual achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in the individual for about 8 to about 14 hours.

In another embodiment, the invention provides an extended-release pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a hydrophilic polymer matrix or lattice, wherein the hydrophilic polymer matrix or lattice comprises a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt, wherein the composition further comprises one or more excipients selected from the group of a lubricant, a glidant, an antiadherent agent, and a mixture of two or more thereof, wherein the composition is a solid dosage form, and wherein a single dose of the composition administered to an individual achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in the individual for about 8 to about 14 hours; and which composition further comprises one or more actives such as an antihistamine, an analgesic, an antipyretic, a non-steroidal anti-inflammatory or a mixture of two or more such actives. In certain preferred embodiments, the antihistamine is loratadine or desloratadine available in the composition in immediate release form. In certain embodiments of this mode of the invention, the solid dosage form comprises a bi-layer tablet comprising phenylephrine in sustained release form in one of the two layers and either loratadine or desloratadine or an analgesic, antipyretic or an NSAID in immediate release form in the other of the layers.

The invention further provides methods for preparing and using the extended release pharmaceutical compositions. Generally, the method of preparation comprises: preparing an extended-release formulation of phenylephrine comprising incorporating phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a hydrophilic polymer matrix, wherein the hydrophilic polymer matrix comprises a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt, combining the hydrophilic polymer matrix with one or more excipients selected from the group of a lubricant, a glidant, an antiadherent agent, and mixtures of two or more thereof, and compression-pressing the resulting mixture into a solid dosage form, wherein a single dose of the extended-release formulation achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in an individual for at least about 8 to about 14 hours. In certain embodiments, the method further comprises combining one or more additional actives with the mixture prior to compression-pressing.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises dexbrompheniramine maleate and phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt, e.g. Hydrochloride.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

- 5 The invention may be understood by reference to the figure, the detailed description and the illustrative example which follows.

FIG. 1 illustrates the concentration of free phenylephrine (Pe) in blood/plasma after administration of a single dose of an exemplary composition according to the present invention comprising 30 mg of Pe or salt thereof in sustained release form (-●- Pe
10 sustained release) in comparison with the concentration of Pe in blood/plasma concentration after administration of three doses of a standard immediate release formulation comprising 10mg of Pe or salt thereof (-▲- Pe instant release).

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 15 The active ingredient for the pharmaceutical compositions in extended release form according to one embodiment of the invention is phenylephrine or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. The active ingredients for the pharmaceutical compositions according to other embodiments of the invention are phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt in extended release form and at least one of an antihistamine, an analgesic,
20 anti-pyretic and a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Pharmaceutically-acceptable salts of phenylephrine include phenylephrine hydrochloride. According to the invention, phenylephrine is released in a steady or essentially constant manner rather than in discrete bursts or pulses. Release rates for phenylephrine from the compositions according to the invention are highly dependent on the solubility parameters for the
25 phenylephrine active ingredient. Surprisingly, results for other active ingredients, such as aspirin or theophylline, are not predictive for the particular release rate of phenylephrine in compositions according to the invention.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition can include phenylephrine or a salt thereof and an antihistamine. Long-acting antihistamines selected from one or more of the group consisting of loratadine, desloratadine, azatidine, fexofenadine, terfenadine, cetirizine, astemizole, and levocabastine, or their pharmaceutically acceptable salts can be included. Preferred antihistamines include loratadine and desloratadine. Loratadine is disclosed in U.S. Pat. No. 4,282,233 as a non-sedating antihistamine useful, for example, in alleviation of seasonal allergic rhinitis symptoms such as sneezing and itching. The active metabolite of loratadine is desloratadine, which has a half-life ($t^{1/2}$) of approximately 15 to 19 hours. U.S. Pat. No. 5,595,997 discloses methods and compositions for treating seasonal allergic rhinitis symptoms using desloratadine. Loratadine and desloratadine are available in the form of conventional tablets that release the active agent in a conventional manner. Due to the long half life of loratadine compared to phenylephrine, the loratadine in the formulation according to the invention is preferably available for immediate release. For example, loratadine or desloratadine may be present in an immediate-release polymer coating on the surface of a solid dosage form such as a tablet. Such immediate-release coatings can be a water-soluble polymeric film. Alternatively, loratadine or desloratadine can be present in an immediate release layer composed of immediate release, with phenylephrine in a sustained release layer excipients for tablets, forming a bi-layer tablet.

According to the invention, an amount of phenylephrine is formulated for sustained release. By sustained release is meant that the active agent becomes available for bio-absorption in the gastrointestinal tract over a prolonged period of time, such as about 1 to about 18 hours, preferably about 5 – 12 hours. The term sustained release also encompasses extended release, controlled release, or sustained delivery. The release rate of the active agent is primarily controlled by dissolution of the active agent in gastrointestinal fluid and subsequent diffusion out of the tablet independent of pH, but can also be influenced by physical processes of disintegration and erosion of the tablet. Due to the relatively short half life of phenylephrine, therapeutic blood/plasma concentrations of phenylephrine are primarily a result of release of phenylephrine from the tablet over a prolonged period of time. Pharmaceutical compositions according to the invention achieve a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in an individual for at least about 8 to about 14 hours from a single dose. In some embodiment, phenylephrine is

released from the tablet to result in a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine for at about 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 hours from a single dose. In another preferred embodiment, phenylephrine is released from the tablet to result in a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine for at least about 12 hours from a single
5 dose, more preferably at about 12 hours. The release rate from the tablet is independent of pH, but is highly dependent on the solubility profile for phenylephrine. Active agents other than phenylephrine have different release rates than phenylephrine, and therefore are not predictive for compositions according to the invention.

As used herein, the term a "therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine"
10 means concentration equal to at least about 50%, preferably at least about 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} of phenylephrine obtained when three doses of a standard or conventional immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine or salt thereof is administered to a human subject.

According to the present invention, the solid dosage form comprises one or more
15 hydrophilic polymers. The hydrophilic polymers that may be used in the present invention include cellulose ethers such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, or other water soluble or swellable polymers and the like. A preferred hydrophilic polymer is hydroxypropyl methylcellulose. Examples of hydroxypropyl methylcellulose polymers that may be used in the present invention include those available from Dow
20 Chemical Co. under the brand name Methocel™, such as, Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel K4M and the like.

Due to the high water-solubility of phenylephrine, use of hydroxypropyl methyl cellulose by itself results in unsatisfactorily rapid diffusion and release of active agent. Combined with the above-listed hydrophilic polymer may be an additional hydrophilic polymer, such
25 as a polyacrylate polymer or an acrylic acid copolymer or sodium carboxymethyl cellulose. A preferred polymer for use in combination with hydroxypropyl methylcellulose is carboxymethyl cellulose sodium salt. Although not intending to be limited to any particular mechanism of action, it is thought that the combination of polymers forms a matrix or lattice with active ingredient distributed within the matrix. The combination of
30 anionic carboxymethyl cellulose sodium salt and nonionic hydroxypropyl methylcellulose may provide for stronger crosslinking of the matrix, resulting in higher viscosity and a

lower diffusion rate through the matrix for phenylephrine's particular solubility profile. The combination of hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt unexpectedly allows for the design of a release profile that is specific and particular for phenylephrine.

5 The dosage forms according to the invention are solid, and may take any customary form for oral administration, such as a tablet, a pill, a capsule, and the like. A preferred example of the solid dosage form is a compressed tablet. The tablet may form a matrix for the release of the active ingredients. Dosage forms according to the invention may further contain standard excipients, such one or more of as a disintegrant, glidant, binding agent,
10 and antiadherent. Standard excipients include talc, stearic acid, calcium stearate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, sodium lauryl sulphate, and the like. A preferred antiadherent is crosslinked insoluble polyvinylpyrrolidone available under the tradename Kollidon CL-M™ (BASF). Kollidon CL-M is preferably present in an amount from about 0.1 to about 10% by weight of the solid dosage form. In a preferred
15 embodiment, Kollidon CL-M has a particle size distribution of about 90% of particles less than 20 microns and about 99% of particles less than 400 microns, and a specific surface area from about 3 to about 6 meters squared per gram.

It will be appreciated that the pharmaceutical compositions of the invention may also contain any one or more other additives or excipients conventionally used in the
20 formulation of pharmaceutical compositions.

The subject to which the composition according to the invention is to be administered is not restricted. The dosage of phenylephrine varies depending on the size and age of the patient, the severity of the symptoms, and the like. The administration is preferably carried out by adjusting the dosage based on the subject's response, and is preferably administered
25 once or twice daily. The dosage may be present in one of several different amounts of phenylephrine such as 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg and 30 mg, all of them contained in the sustained release matrix, preferably administered once or twice daily.

The dosage of antihistamine such as loratadine or desloratadine may be preset in different amounts such as 1 – 20 mg; preferably 2.5 mg, 5 mg, or 10 mg.

The dosage of analgesic and/or antipyretic such as aspirin, acetaminophen, etc. will be known to those skilled in the art and can be in the range of 80 mg to 500 mg.

The dosage of NSAID will be known to those skilled in the art and can be in the range of 80 mg to 500 mg.

5 EXAMPLE

The following non-limiting example is shown in order that the invention may be more readily understood.

Formulation Example 1

A sustained-release tablet can be obtained with the following components (by weight):

10	phenylephrine hydrochloride:	5 to 30%
	hydroxypropyl methylcellulose:	20 to 70%
	carboxymethyl cellulose sodium:	5 to 50%
	Kollidon CL-M:	0.1 to 10%
	colloidal silicon dioxide:	0.05 to 5%
15	magnesium stearate:	0.5 to 2%

The above ingredients are mixed until a uniform mixture is obtained and tableted under compression pressure using a punch to make shaped tablets. Hardness, friability, and active agent release rates are determined in the usual manner.

The above-described sustained release tablet comprising 30 mgs of Phenylephrine was administered to a human subject and the concentration of free phenylephrine in blood/plasma was determined. For comparison, three doses of 10mgs of phenylephrine in conventional immediate release formulation were administered to a human subject and the concentration of free Phenylephrine in blood/plasma was determined. Results are illustrated in FIG. 1. As shown in Fig. 1, administration of an exemplary pharmaceutical composition of the present invention comprising phenylephrine in sustained release form achieved a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine for at least about 8 hours.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises dexbrompheniramine maleate and phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt, e.g. Hydrochloride.

From the above description, one can ascertain the essential characteristics of the present invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various uses and conditions.

CLAIMS

1. An extended-release pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a hydrophilic polymer matrix or lattice, wherein the hydrophilic polymer matrix or lattice comprises a mixture of
5 hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt, wherein the composition further comprises one or more excipients selected from the group of a lubricant, a glidant, an antiadherent agent, and a mixture of two or more thereof, wherein the composition is a solid dosage form, and wherein a single dose of the composition achieves a therapeutic blood/plasma concentration of
10 phenylephrine in an individual for about 8 to about 14 hours.
2. The composition according to claim 1, further comprising one or more actives selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, an anti-pyretic and a non-steroidal anti-inflammatory agent in immediate release form.
3. The composition according to claim 1, further comprising loratadine or
15 desloratadine in immediate release form.
4. An extended release pharmaceutical composition comprising a bi-layer tablet, one layer comprised of a sustained release matrix comprising a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and carboxy-methyl cellulose sodium salt administered with phenylephrine or a salt thereof and the other layer comprised of
20 an immediate release layer containing another active selected from one or more of an antihistamine, an analgesic, an antipyretic and a non-steroidal anti-inflammatory agent, wherein a single administered dose of the composition achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in an individual for about 8 to about 14 hours.
- 25 5. The composition according to claim 4, wherein the other active is loratadine or desloratadine.
6. The composition according to claim 1, wherein the phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt is present in about 5 to about 30% by weight of the solid dosage form.

- 7. The composition according to claim 1, wherein the hydroxypropyl methylcellulose is present in about 20 to about 70% by weight of the solid dosage form.
- 8. The composition according to claim 1, wherein the carboxymethyl cellulose sodium salt is present in about 5 to about 50% by weight of the solid dosage form.
- 5 9. The composition according to claim 1, wherein the antiadherent agent is polyvinylpyrrolidone in an amount from about 0.1 to about 10% by weight of the solid dosage form.
- 10. The composition according to claim 9, wherein the polyvinylpyrrolidone has a particle size distribution of about 90% of particles less than 20 microns and about
10 99% of particles less than 400 microns.
- 11. The composition according to claim 9, wherein the polyvinylpyrrolidone has a specific surface area from about 3 to about 6 meters squared per gram.
- 12. The composition according to claim 1, further comprising a water-soluble polymeric film coating.
- 15 13. The composition according to claim 12, wherein the water-soluble polymeric film contains loratadine or desloratadine.
- 14. A method of preparing an extended-release formulation of phenylephrine comprising incorporating phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a hydrophilic polymer matrix, wherein the hydrophilic polymer matrix
20 comprises a mixture of hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium salt, combining the hydrophilic polymer matrix with one or more excipients selected from the group of a lubricant, a glidant, an antiadherent agent, and mixtures of two or more thereof, and compression-pressing the resulting mixture into a solid dosage form, wherein a single dose of the extended-release
25 formulation achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine in an individual for about 8 to about 14 hours.

15. The method according to claim 14, wherein a single dose of the extended-release formulation achieves a therapeutic blood serum concentration of phenylephrine for about 12 hours.
- 5 16. A method of treating the symptoms of cold, flu, or allergies in an individual comprising administering a composition according to claim 1 to a person.
17. The method according to claim 16, wherein a single dose of the composition achieves a therapeutic blood/plasma concentration of phenylephrine for about 12 hours.
- 10 18. The method according to claim 16, wherein phenylephrine in the composition is released from the solid dosage form in gastrointestinal fluid at a pH-independent rate.

1/1

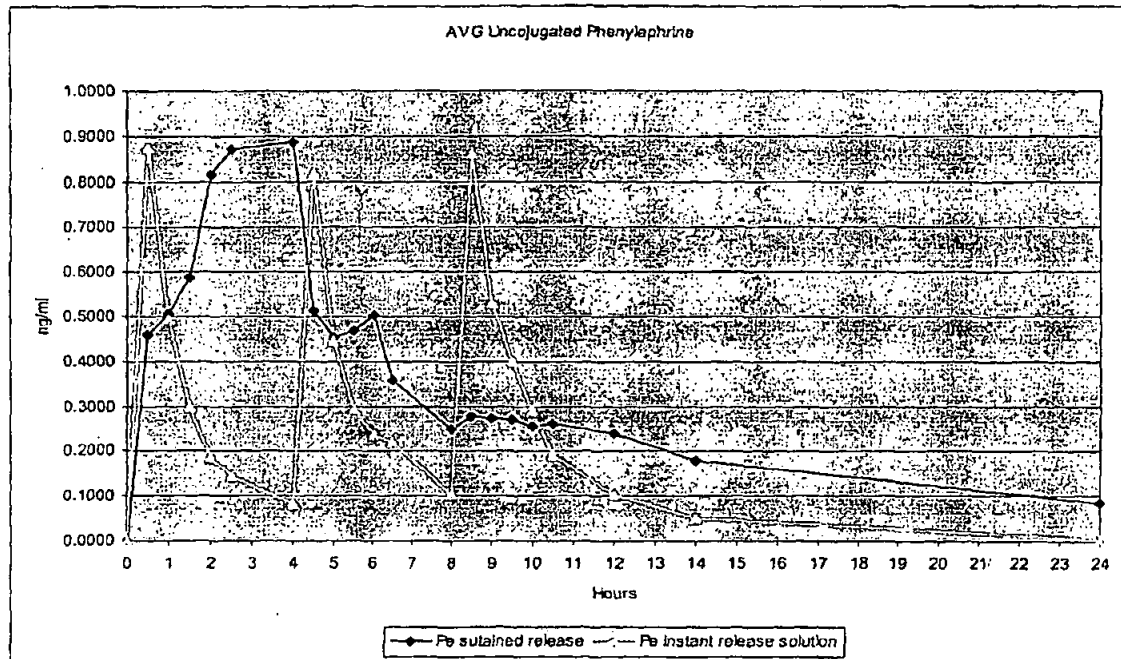


FIGURE 1

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FENILEFRINA

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención es una formulación de liberación sostenida para una composición farmacéutica que comprende fenilefrina como ingrediente activo. La composición comprende una forma de dosis sólida tal como un comprimido con hidroxipropil metilcelulosa como componente principal del comprimido y fenilefrina liberada durante un período de tiempo prolongado por medio del comprimido.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fenilefrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico son reconocidas por aquellos expertos en el arte como anticongestivos nasales seguros y efectivos para humanos. Las formulaciones comercialmente disponibles incluyen jalea nasal, gotas nasales, y atomizador nasal (p.ej. Alconefrin® Nasal Drops o Neo-Synephrine® Nasal Jelly) como así también comprimidos orales o cápsulas de gelatina de liberación inmediata (p.ej. Sudafed PETM o DayQuil® LiquiCaps). Debido a un corto período de vida media *in vivo*, la fenilefrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico tal como se formulan en la actualidad por lo general se administran cada cuatro horas para el alivio de la congestión nasal. De este modo, existe la necesidad de formulaciones de fenilefrina de liberación sostenida que puedan administrarse con menos frecuencia, por ejemplo, cada ocho o doce horas.

Las formulaciones de liberación sostenida tienen como resultado una disminución en la frecuencia de administración del fármaco mejorando así la conformidad del paciente. Además, los sistemas de liberación sostenida producen niveles terapéuticos constantes en plasma de los ingredientes activos comparados con las fluctuaciones vistas cuando se administran dosis múltiples de

una formulación convencional. Los sistemas de liberación sostenida pueden disminuir la severidad y frecuencia de los efectos secundarios de las dosis múltiples o de sistemas de liberación por pulso.

La Patente Estadounidense No. 4.792.452 describe una formulación de comprimido compuesta por hasta cerca de un 45% por peso de una sal de ácido algínico dependiente del pH, hasta cerca de un 35% por peso de un agente solidificante hidrocoloidal, ligantes y excipientes. La liberación del fármaco de esta manera está afectada por el pH variable del tracto gastrointestinal. La solicitud de patente australiana AU-B-56761/86 describe ejemplos de formulaciones de liberación sostenida para la aspirina y teofilina incluyendo hidroxipropilmetilcelulosas específicas. La solicitud AU-B-56761/86 también describe a la fenilefrina como uno de los al menos veintisiete fármacos que son fármacos típicos sensibles a la humedad.

SINTESIS DE LA INVENCION

Un propósito de la presente invención es proveer una composición farmacéutica que comprende fenilefrina que puede administrarse en forma oral dos veces por día en una formulación de liberación sostenida que suministra el fármaco en una forma específica para la fenilefrina no afectada por el pH variable del tracto gastrointestinal. Un objetivo adicional de la invención es proveer una composición farmacéutica que comprende fenilefrina compatible con la incorporación de loratadina o desloratadina u otro antihistamínico.

Aún otro propósito de la invención es suministrar una composición farmacéutica, en forma de dosis sólida, que suministre fenilefrina en una forma de liberación sostenida ya sea sola o en combinación con otro principio activo tal como uno o más de un antihistamínico, un analgésico, un antipirético, un anti-inflamatorio no esteroide o una mezcla de dos o más de los otros principios activos, de modo tal que la forma de dosis sólida pueda administrarse a un

individuo una o dos veces por día para aliviar los síntomas o signos asociados al resfrío, gripe, o una alergia tal como rinitis alérgica.

A fin de lograr al menos uno de los propósitos anteriores, en una realización, la invención provee una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo en una matriz o red polimérica hidrofílica, donde la matriz o red polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetil celulosa sódica, donde la composición comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo de un lubricante, un deslizante, un agente antiadherente, y una mezcla de dos o más de los mismos, donde la composición es una forma de dosis sólida, y donde una única dosis de la composición administrada a un individuo logra una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas.

En otra realización, la invención provee una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma en una matriz o red polimérica hidrofílica, donde la matriz o red polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetil celulosa sódica, donde la composición comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo de un lubricante, un deslizante, un agente antiadherente, y una mezcla de dos o más de los mismos, donde la composición es una forma de dosis sólida, y donde una única dosis de la composición administrada a un individuo logra una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas; y cuya composición además comprende uno o más principios activos tales como un antihistamínico, un analgésico, un antipirético, un anti-inflamatorio no esteroide o una mezcla de dos o más de tales principios

activos. En ciertas realizaciones preferidas, el antihistamínico es loratadina o desloratadina disponible en la composición en una forma de liberación inmediata. En ciertas realizaciones de esta forma de la invención, la forma de dosis sólida comprende un comprimido de dos capas que comprende fenilefrina en forma de liberación sostenida en una de las dos capas y ya sea loratadina o desloratadina o un analgésico, antipirético o un AINE en forma de liberación inmediata en otra de las capas.

La invención además provee métodos para preparar y utilizar las composiciones farmacéuticas de liberación extendida. En general, el método de preparación comprende: preparar una formulación de liberación extendida de fenilefrina que comprende la incorporación de fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo en una matriz polimérica hidrofílica, donde la matriz polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetil celulosa sódica, la combinación de la matriz polimérica hidrofílica con uno o más excipientes seleccionados del grupo de un lubricante, un deslizante, un agente antiadherente, y mezclas de dos o más de los mismos, y la presión-compresión de la mezcla resultante hasta lograr una forma de dosis sólida, donde una única dosis de la formulación de liberación extendida alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante al menos aproximadamente 8 hasta aproximadamente 14 horas. En ciertas realizaciones, el método además comprende la combinación de uno o más principios activos adicionales con la mezcla antes de la presión-compresión.

En una realización, la composición farmacéutica comprende maleato de dexbromofeniramina y fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico, p.ej. clorhidrato.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención puede entenderse con referencia a la figura, la descripción detallada y el ejemplo ilustrativo que se encuentra a continuación.

La FIG. 1 ilustra la concentración de fenilefrina libre (Pe) en sangre/plasma luego de la administración de una única dosis de una composición ejemplar conforme a la presente invención que comprende 30 mg de Pe o una sal de la misma en forma de liberación sostenida (-●- liberación sostenida de Pe) en comparación con la concentración de Pe en sangre/plasma luego de la administración de tres dosis de una formulación de liberación inmediata estándar que comprende 10 mg de Pe o una sal de la misma (-▲- liberación instantánea de Pe).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El ingrediente activo para las composiciones farmacéuticas en forma de liberación prolongada de acuerdo con una realización de la invención es fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma. Los ingredientes activos para las composiciones farmacéuticas de acuerdo con otras realizaciones de la invención son fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico en una forma de liberación prolongada y al menos uno de una antihistamínico, un analgésico, un antipirético y un antiinflamatorio no esteroide (AINE). Las sales aceptables para uso farmacéutico de la fenilefrina incluyen clorhidrato de fenilefrina. Conforme la invención, la fenilefrina es liberada de un modo continuo o esencialmente constante, más que en leves irrupciones o pulsaciones. Las velocidades de liberación para la fenilefrina a partir de las composiciones según la invención, dependen en gran medida de los parámetros de solubilidad del principio activo fenilefrina. Sorprendentemente, los resultados para otros ingredientes activos, tales como aspirina o teofilina, no permiten

predecir la particular velocidad de liberación de la fenilefrina en composiciones según la invención.

En una realización preferida, la composición farmacéutica puede incluir fenilefrina o una sal de la misma y un antihistamínico. Pueden incluirse antihistamínicos de acción prolongada seleccionados de uno o más del grupo que consiste en loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetiricina, astemizol y levocabastina, o sus sales aceptables para uso farmacéutico. Los antihistamínicos incluyen loratadina y desloratadina. Se describe loratadina en la Patente Estadounidense N° 4.282.233 como un antihistamínico no sedante útil, por ejemplo, para aliviar síntomas de rinitis alérgica estacional, como estornudos y prurito. El metabolito activo de loratadina es desloratadina, que presenta una vida media ($t^{1/2}$) de aproximadamente 15 a 19 horas. En la Patente Estadounidense No. 5.595.997 se describen métodos y composiciones para tratar síntomas de rinitis alérgica estacional utilizando desloratadina. La loratadina y la desloratadina están disponibles en forma de comprimidos convencionales que liberan el principio activo de un modo convencional. Debido a la prolongada vida media de loratadina en comparación con la fenilefrina, de preferencia se dispone de loratadina en la formulación según la invención para la liberación inmediata. Por ejemplo, puede estar presente la loratadina o desloratadina en un recubrimiento polimérico de liberación inmediata en la superficie de una forma de dosificación sólida tal como un comprimido. Tales recubrimientos de liberación inmediata pueden ser una lámina polimérica soluble en agua. De modo alternativo, pueden estar presentes loratadina o desloratadina en una capa de liberación inmediata compuesto de liberación inmediata, con fenilefrina en una capa de excipientes de liberación sostenida para comprimidos, formando un comprimido bi-capa.

Conforme la invención, se formula una cantidad de fenilefrina para liberación sostenida. Se entiende por liberación sostenida, que el principio activo se torna disponible para la bio-absorción en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo prolongado, tal como aproximadamente 1 a aproximadamente 18 horas, de preferencia aproximadamente 5-12 horas. El término, liberación sostenida también incluye la liberación extensa, la liberación controlada o la liberación sostenida. La velocidad de liberación del principio activo es controlada en principio por la disolución del principio activo en el fluido gastrointestinal y la posterior difusión a partir del comprimido, en forma independiente del valor del pH, pero también puede estar afectada por procesos físicos de desintegración y erosión del comprimido. Debido al tiempo medio relativamente corto de vida media de la fenilefrina, las concentraciones terapéuticas de fenilefrina en sangre/plasma son en principio un resultado de la liberación de fenilefrina del comprimido durante un período prolongado de tiempo. Las composiciones farmacéuticas según la invención alcanzan una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo por al menos aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas a partir de una dosis individual. En una realización, la fenilefrina es liberada del comprimido para alcanzar una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma por aproximadamente 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 horas a partir de una dosis individual. En otra forma de realización preferida, la fenilefrina es liberada del comprimido para alcanzar una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma por al menos aproximadamente 12 horas a partir de una dosis individual, de mayor preferencia durante aproximadamente 12 horas. La velocidad de liberación del comprimido es independiente del pH, pero depende en gran medida del perfil de solubilidad de la fenilefrina. Los principios activos diferentes de la fenilefrina presentan velocidades de liberación distintas de las de

fenilefrina, y por lo tanto no pueden tomarse en cuenta para composiciones de acuerdo con la invención.

Como se utiliza aquí, el concepto una "concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma" equivale a una concentración igual a como mínimo aproximadamente 50%, de preferencia como mínimo aproximadamente 80% a 125% del AUC y/o C_{max} de fenilefrina obtenidos, cuando se administran tres dosis de una formulación de liberación convencional o estándar, que comprenden 10 mg de fenilefrina o una sal de la misma, a un individuo.

Conforme la presente invención, la forma de dosificación sólida comprende uno o más polímeros hidrofílicos. Los polímeros hidrofílicos que pueden usarse en la presente invención incluye éteres de celulosa, tal como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, u otros polímeros solubles o hinchables en agua y similares. Un polímero hidrofílico preferido es hidroxipropil metilcelulosa. Los ejemplos de polímeros de hidroxipropil metilcelulosa que pueden usarse en la presente invención incluyen aquellos que pueden obtenerse de Dow Chemical Co. bajo el nombre de marca registrada Methocel™, tal como Methocel K15M, Methocel K100M, Methocel K4M y similares.

Debido a la elevada solubilidad en agua de la fenilefrina, del uso en sí mismo de hidroxipropil metilcelulosa resulta una difusión y liberación demasiado rápidas del principio activo. Puede combinarse con los polímeros hidrofílicos que se mencionaron previamente, un polímero hidrofílico adicional, tal como un polímero de poliacrilato o un copolímero de ácido acrílico o de carboximetil celulosa sódica. Un polímero de preferencia para usar en combinación con hidroxipropil metilcelulosa es sal carboximetil celulosa sódica. Aunque no existe la intención de estar limitado por cualquier mecanismo de acción en particular, se conoce que la combinación de polímeros forman una matriz o una red con el ingrediente activo distribuido en la matriz. La combinación de sal de carboximetil

celulosa sódica aniónica e hidroxipropil metilcelulosa no iónicos puede proveer un entrecruzado de la matriz más fuerte, de lo que resulta una viscosidad más elevada y una inferior velocidad de difusión a través de la matriz para el perfil particular de solubilidad de la fenilefrina. La combinación de hidroxipropil metilcelulosa y sal de carboximetil celulosa sódica permite de modo inesperado, un diseño de un perfil de liberación específico y particular para la fenilefrina.

Las formas de dosificación según la invención son sólidas, y pueden adoptar cualquier forma usual para la administración oral, tal como un comprimido, una píldora, una cápsula y similares. Un ejemplo preferido de la forma de dosificación sólida es un comprimido obtenido por compresión. El comprimido puede formar una matriz para la liberación de los ingredientes activos. Las formas de dosificación según la invención pueden además contener excipientes estándar, tales como uno o más de desintegrantes, deslizantes, agentes aglutinantes y antiadherentes. Los excipientes estándar incluyen talco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, dióxido de sílica coloidal, laurilsulfato de sodio y similares. Un antiadherente preferido es polivinilpirrolidona no soluble entrecruzados que puede obtenerse bajo el nombre comercial de Kollidon CL-M™ (BASF). Kollidon CL-M, de preferencia está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de la forma de dosificación sólida. En una realización preferida, Kollidon CL-M tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximadamente 90% de partículas inferiores a 20 micrones y aproximadamente 99% de partículas inferiores a 400 micrones, y un área superficial específica de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 m² por gramo.

Ha de notarse que las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener uno o más de cualesquiera otros aditivos o excipientes que se utilizan habitualmente en la formulación de composiciones farmacéuticas.

No existe restricción respecto del sujeto al que se administrará la composición según la invención. La dosificación de fenilefrina varía dependiendo del peso y edad del paciente, la gravedad de los síntomas y similares. La administración se realiza de preferencia ajustando la dosis según la respuesta del individuo, y de preferencia se administra una o dos veces al día. La dosificación puede estar presente en una de muchas cantidades diferentes de fenilefrina, tal como 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg, estando todas estas contenidas en la matriz de liberación sostenida, y de preferencia se administran una o dos veces al día.

La dosificación del antihistamínico tal como loratadina o desloratadina puede estar predeterminada en diferentes cantidades, tales como 1-20 mg; de preferencia 2,5 mg, 5 mg, o 10 mg.

La dosificación de analgésicos y/o antipiréticos tales como aspirina, acetaminofeno etc. será conocida por los especialistas en el arte y puede ubicarse en el rango de 80 mg a 500 mg.

La dosificación del AINE será conocida por los especialistas en el arte y puede ubicarse en el rango de 80 mg a 500 mg.

EJEMPLO

Se muestra el siguiente ejemplo no limitante a fin de permitir una mejor comprensión de la invención.

Ejemplo de formulación 1

Puede obtenerse un comprimido de liberación sostenida con los siguientes componentes (en peso):

clorhidrato de fenilefrina :	5 a 30%
hidroxipropil metilcelulosa:	20 a 70%
carboxi-metilcelulosa sódica:	5 a 50%
Kollidon CL-M:	0,1 a 10%

dióxido de silicio coloidal:	0,05 a 5%
estearato de magnesio:	0,5 a 2%

Se mezclan los ingredientes anteriores hasta obtener una mezcla uniforme y se forman los comprimidos mediante presión de compresión utilizando un punzón para alcanzar una determinada forma de comprimidos. Se determinan del modo usual la dureza, la desintegración y la velocidad de liberación del principio activo.

El comprimido de liberación sostenida que se describió previamente, que comprende 30 mg de fenilefrina se administró a un individuo y se determinó la concentración de fenilefrina libre en sangre/plasma. A los efectos de realizar una comparación, se administraron tres dosis de 10 mg de fenilefrina en una formulación convencional de liberación inmediata a un individuo y se determinó la concentración de fenilefrina libre en sangre/plasma. Los resultados se representan en la FIG. 1. Como se muestra en la Fig. 1, la administración a modo de ejemplo de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende fenilefrina en la forma de liberación sostenida, alcanzó una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma de fenilefrina durante al menos aproximadamente 8 horas.

En una realización, la composición farmacéutica comprende maleato de dexbromofeniramina y fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico, p. ej. clorhidrato.

A partir de la descripción anterior se pueden confirmar las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del espíritu y del alcance de la misma, pueden realizarse diferentes cambios y modificaciones de la invención para adaptar la misma a sus diferentes usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma en una matriz o red polimérica hidrofílica, donde la matriz o red polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y sal de carboximetil celulosa sódica, donde la composición comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo de un lubricante, un deslizante, un agente antiadherente, y una mezcla de dos o más de los mismos, donde la composición es una forma de dosificación sólida, y donde una dosis individual de la composición alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en un antihistamínico, un analgésico, un antipirético y un agente anti-inflamatorio no esteroide en una forma de liberación inmediata.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además loratadina o desloratadina en una forma de liberación inmediata.

4. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende un comprimido bi-capa, una capa compuesta por una matriz de liberación sostenida que comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y sal de carboximetil celulosa sódica administrada con fenilefrina o una sal de la misma y la otra capa compuesta por una capa de liberación inmediata que contiene otro principio activo seleccionado de uno o más de un antihistamínico, un analgésico, un antipirético y un agente anti-inflamatorio no esteroide, donde una dosis

individual administrada de la composición alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el otro principio activo es loratadina o desloratadina.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico está presente en aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso de la forma de dosificación sólida.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la hidroxipropil metilcelulosa está presente en aproximadamente 20 a aproximadamente 70% en peso de la forma de dosificación sólida.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal de carboximetil celulosa sódica está presente en aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso de la forma de dosificación sólida.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente antiadherente es polivinilpirrolidona en una proporción de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso de la forma de dosificación sólida.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, donde la polivinilpirrolidona tiene una distribución de tamaño de partícula de aproximadamente 90% de partículas inferiores a 20 micrones y aproximadamente 99% de partículas inferiores a 400 micrones.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, donde la polivinilpirrolidona tiene una área superficial específica de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 m² por gramo.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un recubrimiento de película polimérica soluble en agua.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde la lámina polimérica soluble en agua contiene loratadina o desloratadina.

14. Un método para preparar una formulación de liberación prolongada de fenilefrina que comprende incorporar fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma en una matriz polimérica hidrofílica, donde la matriz polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y sal de carboximetil celulosa sódica, combinar la matriz polimérica hidrofílica con uno o más excipientes seleccionados del grupo de un lubricante, un deslizante, un agente antiadherente, y mezclas de dos o más de los mismos, y presionar por compresión la mezcla resultante para obtener una forma de dosificación sólida, donde una dosis individual de la formulación de liberación prolongada alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma en un individuo durante aproximadamente 8 a aproximadamente 14 horas.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde una dosis individual de la formulación de liberación prolongada alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma durante aproximadamente 12 horas.

16. Un método para tratar los síntomas del resfrío, gripe o alergias en un individuo que comprende administrar una composición de acuerdo con la reivindicación 1 a una persona.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde una dosis individual de la composición alcanza una concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma durante aproximadamente 12 horas.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde la fenilefrina de la composición es liberada de la forma de dosificación sólida al fluido gastrointestinal a una velocidad independiente del pH.

p.p.de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

La invención describe una composición farmacéutica que comprende fenilefrina en una formulación de liberación sostenida sola o en combinación con otro principio activo, tal como un antihistamínico, un analgésico, un antipirético o un agente anti-inflamatorio no esteroide o una mezcla de otros dos o más principios activos. En una realización preferida, la composición comprende una forma de dosificación sólida con hidroxipropil metilcelulosa y carboxi-metilcelulosa sódica como matriz para la liberación sostenida de fenilefrina. La fenilefrina es liberada durante un período prolongado de tiempo por la forma de dosificación sólida de un modo esencialmente independiente del pH.

1/1

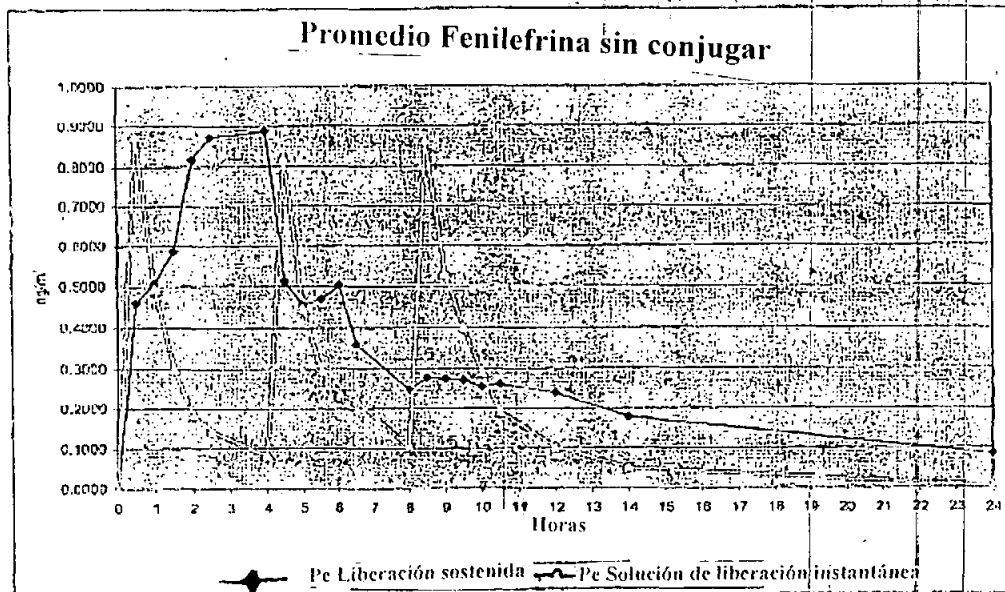


FIGURA 1

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 December 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143163 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/013056

(22) International Filing Date: 1 June 2007 (01.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/810,019 1 June 2006 (01.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ULLOA, Sergio, R. [MX/MX]; Rinconada de San Buenaventura #33 Col., Club de Golf Mexico, 14620 Del. Tlapan (MX). VILLACAMPA RAMOS, Jose de Jesus, Mateo [MX/MX]; Avenida Division del Norte 833-601, Col. Del Valle, 3100 Del. B. Juarez (MX). JUAREZ VARGAS, Luis, Javier [MX/MX]; Unidad Habitacional Lindavista-Vallejo, Edif

55B Int. 202 Col. Lindavista, 07720 Del Gustavo A. Madero (MX).

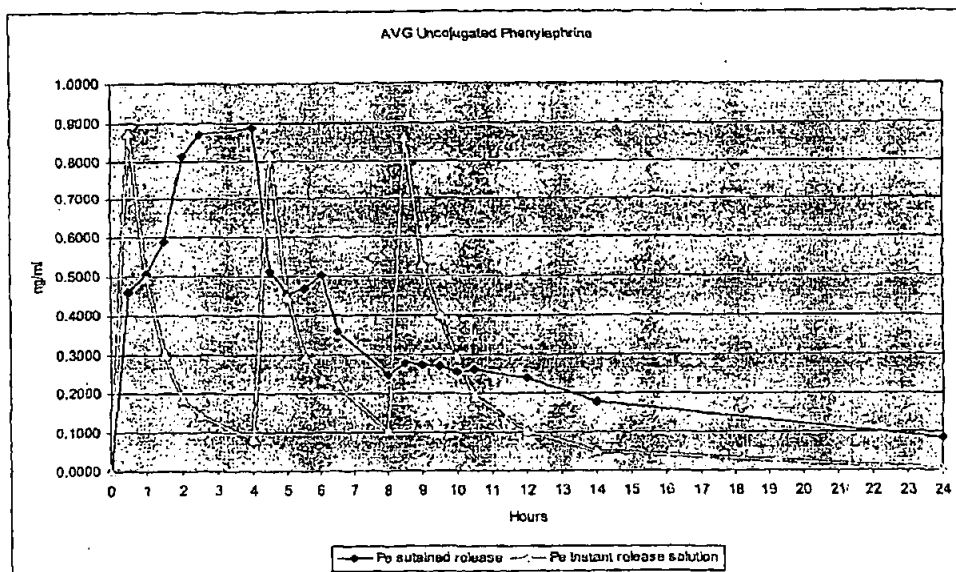
(74) Agent: BALDWIN, Geraldine, F.; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1-1990, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR SUSTAINED RELEASE OF PHENYLEPHRINE



(57) Abstract: The invention discloses a pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained-release formulation alone or in combination with another active such as an antihistamine, an analgesic, an antipyretic or a non-steroidal anti-inflammatory agent or a mixture of two or more other actives. In a preferred embodiment, the composition comprises a solid dosage form with hydroxypropyl methylcellulose and carboxymethyl cellulose sodium as a matrix for sustained release of phenylephrine. Phenylephrine is released over a prolonged period of time by the solid dosage form essentially independent of pH.



Declaration under Rule 4.17:

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

Published:

— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
24 July 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/013056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/28 A61K31/137 A61K31/4545		
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, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/057205 A1 (SRINIVASAN VISWANATHAN [US] ET AL) 16 March 2006 (2006-03-16) example 15	1-18
X	US 2005/266032 A1 (SRINIVASAN VISWANATHAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) examples 3,8	1-18
A	WO 2005/120465 A (WYETH CORP [US]; BERLIN ROGER [US]; RAMSEY PETER [US]; USAYAPANT ARUNY) 22 December 2005 (2005-12-22) claim 5	1-18
☐ 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 May 2008		Date of mailing of the international search report 03/06/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Boulois, Denis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/013056

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

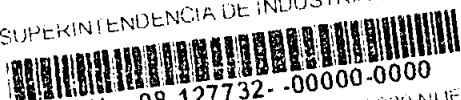
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/013056

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006057205	A1	16-03-2006	NONE	
US 2005266032	A1	01-12-2005	NONE	
WO 2005120465	A	22-12-2005	AU 2005251733 A1	22-12-2005
			CA 2568443 A1	22-12-2005
			CN 101065112 A	31-10-2007
			EP 1755561 A2	28-02-2007
			JP 2008501692 T	24-01-2008



No. 08-127732-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:23:05 Dep. 2020 NUECREACION:
Ita 11 PATENTE/II Eje. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 45



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Marta Bz
01 DIC/08

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

47

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

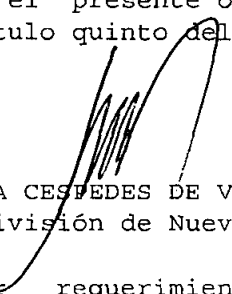
REFERENCIA	Radicación No.	8 127732
	Solicitud internacional	PCT/US2007/013056
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0601

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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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 CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ENE. 2009
adpall