



0005



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-127736

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES DE LIBERACIÓN PULSADA DE FENILEFRINA Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

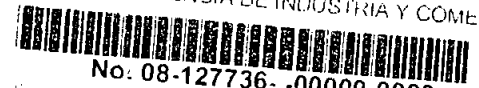
DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Diciembre de 2008



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No: 08-127736-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:24:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000209

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 Bta
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/US2007/013048

Fecha Junio 1, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/143156

Fecha Diciembre 13, 2007

6

**Título (54) FORMULACIONES DE LIBERACIÓN PULSADA DE FENILEFRINA Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICA**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 9/10, A61K 9/16, A61K 9/28,
A61K 31/137

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 1, 2006

(31) Número de Solicitud

60/810,018

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. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btā T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/013048

Sergio R. ULLOA,

Rinconada de San Buenaventura #33 Col.,

Club de Golf Mexico, 14620 Del. Tlapan

México

Nacionalidad: Mexicana

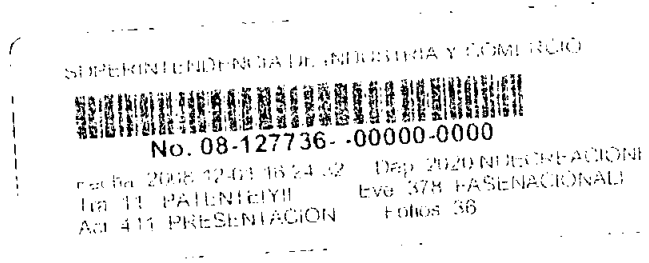
Jose de Jesus Mateo VILLACAMPA RAMOS,

Avenida Division del Norte 833-601,

Col. Del Valle, 3100 Del. B. Juarez

Mexico

Nacionalidad: Mexicana



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,290
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 Marguertie 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
Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

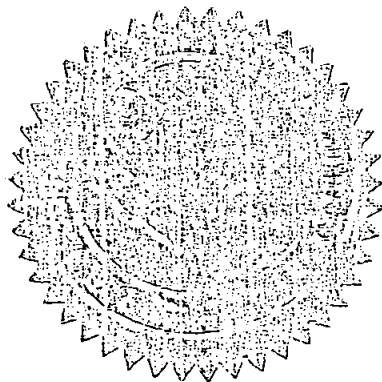
APOSTILLE

(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



A handwritten signature in cursive script, appearing to read "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

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.

3. 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):

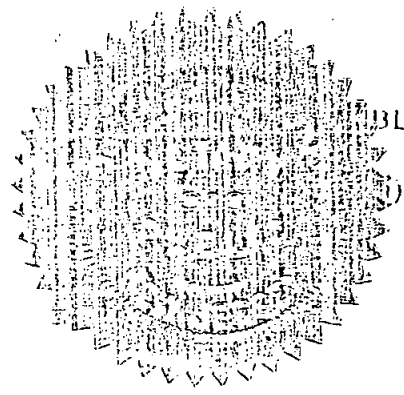
BLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003



MX06473

4/5

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. 60/810,018 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)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143156 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/013048

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/810,018 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, Co. Club de Golf Mexico, Del. Tlalpan, 14620 (MX). **VILLACAMPA RAMOS, Jose de Jesus Mateo** [MX/MX]; Avenida Division del Norte 833-601, Col. Del Valle, Del. B. Juarez, 3100 (MX).

(74) Agent: **BALDWIN, Geraldine, F.**; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, 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).

Declaration under Rule 4.17:

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

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.

(54) Title: **PHENYLPHRINE PULSED RELEASE FORMULATIONS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(57) Abstract: The invention discloses a pulsed-release formulation or a pharmaceutical composition comprising phenylephrine. The pharmaceutical composition comprises an immediate-release component and an enteric-coated component formulated together either in solid form or in a suspension. The enteric-coated component comprises microcrystals seeded with phenylephrine as an active ingredient and coated with a pH sensitive coating to delay release of the phenylephrine. The pharmaceutical composition can further comprise at least one active selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more said actives.

WO 2007/143156 A1

PHENYLEPHRINE PULSED RELEASE FORMULATIONS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIELD OF THE INVENTION

5 The field of the invention is a pulsed-release formulation for a pharmaceutical composition comprising phenylephrine. The pharmaceutical composition comprises an immediate-release component and an enteric-coated component formulated together as a solid form or as a liquid suspension for administration to an individual.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10

Phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts are recognized by those skilled in the art as safe and effective nasal decongestants when administered at frequent intervals. 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
15 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 to six hours for the relief of nasal congestion.

20

Pulsed delivery formulations result in a decrease in the frequency of drug administration thereby improving patient compliance. Furthermore, pulsed delivery systems may produce
20 more consistent therapeutic plasma levels of active ingredient as compared to multiple doses of a conventional immediate release formulation given at variable times. Thus, pulsed drug delivery systems may decrease the severity and frequency of side effects. As used herein, pulsed-release is synonymous with pulsatile release.

25

SUMMARY OF THE INVENTION

An object of the present invention is to provide a formulation or pharmaceutical composition of phenylephrine that can be administered on a twice-daily basis. An additional object of the

invention is to provide a pharmaceutical composition or a formulation of phenylephrine that can be administered on a twice-daily basis compatible with incorporation of another active ingredient such as one or more of an antihistamine, an analgesic, an anti-pyretic and an NSAID and mixtures of two or other active ingredients. In preferred embodiments, the other
5 active ingredient is desloratadine or loratadine. A further object of the invention is to provide pharmaceutical compositions for administration to patients of all ages including but not limited to children between the ages of 2 to 6.

To meet at least one of the above objects, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising an immediate-release component in a solid form and a delayed-
10 release component in a solid form, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions of the invention further comprise at least one active selected
15 from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more thereof in immediate release form. The pharmaceutical compositions can be prepared and stored in solid (powder) form which can, when desired, be dissolved or suspended in a liquid. In a preferred embodiment, the liquid form of the pharmaceutical composition is a syrup suitable for administration to a child of
20 about 2 to about 6 years on a twice daily basis. The invention also provides methods of making and using the pulsed release formulations and pharmaceutical compositions comprising phenylephrine in immediate and delayed release forms.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to one embodiment of the invention, the active ingredient for the pharmaceutical
25 compositions according to the invention is phenylephrine or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. According to other embodiments of the invention, the active ingredients for the pharmaceutical compositions according to the invention, are phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more of an antihistamine, an analgesic, an anti-pyretic, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
30 or a mixture of two or more thereof.

13
According to the invention, the pharmaceutical compositions of the invention comprise an amount of phenylephrine for immediate-release and an amount of phenylephrine for delayed release. The delayed-release phenylephrine is released from enteric-coated microcrystals seeded with phenylephrine and coated with a pH-sensitive coating. When combined, the immediate-release component and the enteric-coated component allow extended release of phenylephrine in two pulses- a first pulse of phenylephrine upon administration of the formulation to an individual and a second pulse following entry of the microcrystals into the higher pH environment of the intestines.

For purposes of distribution and storage, the immediate-release portion of phenylephrine may be combined in solid form with the delayed-release enteric-coated microcrystals containing a second portion of phenylephrine as a mixture of solids. For example, powdered phenylephrine may be physically mixed with a powder of phenylephrine-containing enteric-coated microcrystals. The combined powder can be packaged for distribution to hospitals or pharmacies, and stored for a prolonged period such as two years. For ease of administration to an individual, a liquid formulation can be made or "reconstituted" by addition of the mixed powder to water or other liquid to yield a suspension or dispersion of particles in a liquid. In one embodiment, the "reconstituted" liquid suspension is administered to an individual within about two weeks from the time the suspension is made or reconstituted. The liquid portion of the suspension may be aqueous or non-aqueous or a mixture of aqueous and non-aqueous as in an emulsion, or may be described as a syrup. Examples of suitable liquids include water, sorbitol, glycerin, or one or more edible oils. In a preferred embodiment, the reconstituted formulation is aqueous.

According to the invention, an amount of phenylephrine is formulated for immediate release. By immediate release is meant that the active agent is available for absorption by the processes of disintegration and dissolution such that the active agent begins to elicit its decongestant effect essentially upon administration. In a preferred embodiment, the immediate-release portion of phenylephrine is dissolved or suspended by the liquid in forming a liquid formulation.

A second amount of phenylephrine in the pharmaceutical compositions according to the invention is incorporated in an enteric-coated microcrystal which can be suspended in the liquid formulation. The term microcrystal is not intended to be limiting, and includes particles, microparticles, beads, microbeads, powders, granules, pellets, micropellets, non-

pareil seeds, and microcapsules. A preferred embodiment includes micro-repetabs. Micro-repetab technology is described in U.S. Patent Nos. 5,178,878 and 5,607,697, the entire disclosures of which are incorporated herein by reference in their entireties. The microcrystals can be formed from standard pharmaceutical ingredients such as one or more of
5 lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxy methyl cellulose, starch, starch derivatives, sugar, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, and the like. The microcrystals may further contain one or more standard excipients in the art such as calcium, dicalcium phosphate, calcium sulfate, disintegrants, glidants, magnesium stearate, matrix-forming agents, acacia, butylparaben, carnauba wax, rosin, and the like. The microcrystals preferably
10 have an average particle size of about 200 to about 300 microns. In one embodiment, about 90% or more of the microcrystals have a particle size between about 200 to about 300 microns. In other less preferred embodiments, the particles may be in the range of 100 – 500 microns.

Methods of forming microcrystals containing an active pharmaceutical agent are known in
15 the art. For example, the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof may be incorporated into the core of the microcrystal, or the active agent(s) may be coated on the surface of the microcrystal as a dusting powder. In one embodiment, the enteric-coated microcrystal contains from about 90% to about 70% combined coating and core material by weight and from about 10% to about 30% by weight active ingredient(s). In a preferred
20 embodiment, the microcrystal contains about 80% by weight combined coating and core material and about 20% by weight active ingredient(s).

A wide variety of conventional enteric coatings may be employed to coat the phenylephrine-containing microcrystals, including, for example: cellulose acetate phthalate; hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP); hydroxypropyl cellulose acetyl succinate; polyvinyl
25 acetate phthalate; acrylate copolymers, ammonio-containing acrylate copolymers, and copolymerized methacrylic acid/methacrylic acid methyl esters, such as Eudragit L 12.5, Eudragit L 100 55, Eudragit S 100, and Eudragit RS; and mixtures thereof. Such copolymers are available as aqueous dispersions of copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low (substitution) content of quaternary ammonium groups present as salts, (e.g.,
30 quaternary ammonium chlorides). Eudragit RL 30D and Eudragit RS 30D are available as 30% aqueous dispersions. The enteric coating may further contain one or more conventional

plasticizers, pigments and/or dispersants, including, for example, polyethylene glycols, triacetin, triethyl citrate, Citroflex and dibutyl sebacate.

One or more viscosity-modifying agents may be included in the formulation to maintain uniformity. In addition, one or more viscosity-modifying agents may prevent caking or separation upon storage. Viscosity-modifying agents may include polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropylmethylcellulose, and mixtures thereof.

The pharmaceutical compositions may include a buffer system to reduce dissolution of the enteric coating on the microcrystals. In one embodiment, the pharmaceutical composition is buffered to a pH of about 3 to about 4. A preferred buffer system is citric acid and sodium citrate.

Pharmaceutical compositions according to the present invention may further comprise one or more additives. Additives include stabilizing agents (sodium edetate, etc.), tonicity agents (sodium chloride, glycerin, mannitol, etc.), pH adjustors (hydrochloric acid, citric acid, sodium hydroxide, etc.), and suspending agents (methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, etc.). Examples of particularly useful additives include sweeteners such as Sucralose, sucrose, saccharin, etc., preservatives such as sodium benzoate, and food coloring. It will be appreciated that the pharmaceutical compositions of the invention may also contain any one or more other additives conventionally used in the formulation of pharmaceutical compositions.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical compositions include an antihistamine. Long-acting antihistamines selected from the group consisting of loratadine, desloratadine, azatidine, fexofenadine, terfenadine, cetirizine, astemizole, and levocabastine, or their pharmaceutically acceptable salts are suitable for the pharmaceutical compositions of the invention. 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 present invention is preferably available for immediate release. For example, loratadine or desloratadine may be present in solution or dissolution in the carrier liquid.

The subject to which the composition according to the invention is to be administered is not restricted. In a preferred embodiment, the formulation is administered to a child between the ages of about 2 to about 6. The dosage 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 once or twice daily.

EXAMPLE

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

Formulation Example 1

A suspension can be obtained by "reconstitution" of the following in water:

desloratadine or loratadine powder:	2.5 mg
phenylephrine:	2.5 mg
enteric-coated phenylephrine ¹ :	12.5 mg
citric acid and sodium citrate:	to adjust pH to 3-4
polyvinylpyrrolidone (PVP):	viscosant, as needed to maintain uniformity
Sucralose:	sweetener, as needed
sodium benzoate:	preservative, as needed
FD&C color:	coloring, as needed
water:	to 5 mL

¹: micro-cellulose particles seeded with phenylephrine and coated with Eudragit RS® with a loading rate of 20% active ingredient (i.e. 2.5 mg phenylephrine out of 12.5 mg particles).

The above ingredients are mixed until a uniform suspension is obtained and administered to a patient within 15 days of mixing.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component in a solid form and a delayed-release component in a solid form, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further
5 wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical composition comprising an immediate-release component and a delayed-release component suspended or dissolved in a liquid, wherein the immediate-release component comprises phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further
10 wherein the delayed-release component comprises microcrystals coated with an enteric coating and seeded with phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The composition according to claim 2, wherein the liquid is aqueous.
4. The composition according to claim 2, further comprising buffer.
5. The composition according to claim 4, wherein the buffer comprises citric acid and
15 sodium citrate.
6. The composition according to claim 4, wherein the pH of the composition is about 3 to about 4.
7. The composition according to claim 2, further comprising a viscosity-modifying agent.
- 20 8. The composition according to claim 7, wherein the viscosity-modifying agent is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, and mixtures thereof.
9. The composition according to claim 2, wherein the immediate-release component further comprises loratadine or desloratadine.
- 25 10. The composition according to claim 2, wherein the average particle size of the microcrystals is from about 200 microns to about 300 microns.

11. The composition according to claim 2, wherein greater than about 90% of the microcrystals have a particle size from about 200 microns to about 300 microns.
12. The composition according to claim 2, wherein the coated microcrystals contain about 10% to about 30% by weight phenylephrine.
- 5 13. The composition according to claim 12, wherein the coated microcrystals contain about 20% by weight phenylephrine.
14. The composition according to claim 2, wherein the microcrystals are formed from one or more ingredients selected from the group consisting of starch, lactose, talc, polyvinylpyrrolidone, cellulose, methylcellulose and mixtures of two or more thereof.
- 10 15. The composition according to claim 2, wherein the microcrystals contain cellulose.
16. The composition according to claim 2, wherein the enteric coating is formed from one or more polymers selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl cellulose acetyl succinate, cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, ammoniomethacrylate copolymers, and mixtures of two or more thereof.
- 15 17. The composition according to claim 16, wherein the enteric coating includes one or more polymers selected from the group consisting of ammoniomethacrylate copolymers.
18. The composition according to claim 2, wherein the composition comprises about 2.5 mg/5mL of phenylephrine in the immediate-release component and about 2.5 mg/5mL in the delayed-release component.
- 20 19. The composition according to claim 1 or 2, further comprising at least one active selected from the group consisting of an antihistamine, an analgesic, anti-pyretic, non-steroidal anti-inflammatory and mixtures of two or more said actives.
20. A method of preparing a composition according to claim 2, comprising mixing phenylephrine-containing enteric-coated microcrystals, bulk phenylephrine, and a liquid.
- 25 21. A method of treating the symptoms of cold, flu, or allergies in an individual comprising administering to said individual a composition according to claim 1 or 2 on a twice daily dosing schedule.

FORMULACIONES DE LIBERACIÓN PULSADA DE FENILEFRINA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención es una formulación de liberación pulsada para una composición farmacéutica que comprende fenilefrina. La composición farmacéutica comprende un componente de liberación inmediata y un componente con recubrimiento entérico formulados juntos como una forma sólida o como una suspensión líquida para la administración a un individuo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La fenilefrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico están reconocidas por los expertos en el arte como descongestivos nasales seguros y efectivos cuando se administran a intervalos frecuentes. Las formulaciones disponibles en el mercado incluye jaleas nasales, gotas nasales y aerosoles nasales (es decir, gotas nasales Alconefrin® o jalea nasal Neo-Synephrine®) además de comprimidos orales o cápsulas de gelatina de liberación inmediata (es decir, Sudafed PETM o DayQuil® LiquiCaps). Debido a la corta vida media *in vivo*, la fenilefrina y sus sales aceptables para uso farmacéutico formuladas habitualmente se administran comúnmente cada cuatro a seis horas para el alivio de la congestión nasal.

Las formulaciones de liberación pulsada producen una disminución de la frecuencia de administración del fármaco y de este modo mejoran el cumplimiento del tratamiento del paciente. Además, los sistemas de liberación pulsada pueden producir niveles plasmáticos más consistentes del componente activo en comparación con las dosis múltiples de una formulación de liberación inmediata convencional dada a tiempos variables. De este modo, los sistemas de liberación pulsada pueden disminuir la gravedad y frecuencia de los efectos secundarios.

Como se usa en la presente memoria, la liberación por pulsos es sinónimo de liberación pulsada.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación o composición farmacéutica de fenilefrina que se pueda administrar sobre la base de dos veces diarias. Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición farmacéutica o una formulación de fenilefrina que se pueda administrar sobre la base de dos veces diarias compatible con la incorporación de otro componente activo tal como uno o más de una antihistamina, un analgésico, un antipirético y un NSAID y mezclas de dos u otros componentes activos. En realizaciones preferidas, el otro componente activo es desloratadina o loratadina. Un objeto adicional de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para la administración a pacientes de todas las edades que incluyen pero sin limitación a niños entre las edades de 2 a 6.

Para cumplir con por lo menos uno de los objetos anteriores, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un componente de liberación inmediata en forma sólida y un componente de liberación retardada en forma sólida, donde el componente de liberación inmediata comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma y además donde el componente de liberación retardada comprende microcristales recubiertos con una cubierta entérica y sembrados con fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención además comprenden por lo menos un componente activo seleccionado del grupo que consiste en un antihistamínico, un analgésico, un antipirético, un anti-inflamatorio no esteroide y mezclas de dos o más de los mismos en una forma de liberación inmediata. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar y conservar en forma sólida

(polvo) que, cuando se desea, se puede disolver o suspender en un líquido. En una realización preferida, la forma líquida de la composición farmacéutica es un jarabe adecuado para la administración a un niño de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 años sobre una base de dos veces diarias. La invención también proporciona métodos de preparación y uso de las formulaciones de liberación pulsada y las composiciones farmacéuticas que comprenden fenilefrina en formas de liberación inmediata y retardada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con una realización de la invención, el componente activo para las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención es fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma. De acuerdo con otras realizaciones de la invención, los componentes activos de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma en combinación con uno o más de un antihistamínico, un analgésico, un antipirético, un anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) o una mezcla de dos o más de los mismos.

De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad de fenilefrina para la liberación inmediata y una cantidad de fenilefrina para la liberación retardada. La fenilefrina para la liberación retardada se libera de los microcristales con cubierta entérica sembrada con fenilefrina y recubierta con una cubierta sensible al pH. Cuando se combina, el componente de liberación inmediata y el componente de la cubierta entérica permiten la liberación extendida de la fenilefrina en dos pulsos – un primer pulso de fenilefrina después de la administración de la formulación a un individuo y un segundo pulso después de la entrada de los microcristales en el ambiente de pH más alto de los intestinos.

Para los propósitos de distribución y conservación, la porción de liberación inmediata de la fenilefrina puede estar combinada en forma sólida con los microcristales con cubierta entérica de liberación retardada que contienen una segunda porción de fenilefrina como una mezcla de sólidos. Por ejemplo, la fenilefrina en polvo se puede mezclar físicamente con un polvo de los microcristales con cubierta entérica que contienen fenilefrina. El polvo combinado se puede envasar para la distribución en hospitales o farmacias y almacenar durante un período prolongado, tal como dos años. Para la facilidad de administración a un individuo, se puede preparar o "reconstituir" una formulación líquida por adición del polvo mixto al agua u otro líquido para producir una suspensión o dispersión de partículas en un líquido. En una realización, la suspensión líquida "reconstituida" se administra a un individuo aproximadamente dentro de dos semanas desde el momento en que se preparó o reconstituyó la suspensión líquida. La porción líquida de la suspensión puede ser acuosa o no acuosa, o una mezcla de acuosa y no acuosa como una emulsión, o se puede describir como un jarabe. Los ejemplos de líquidos adecuados incluyen agua, sorbitol, glicerina o uno o más aceites comestibles. En una realización preferida, la formulación reconstituida es acuosa.

De acuerdo con la invención, se formula una cantidad de fenilefrina para la liberación inmediata. Por liberación inmediata se entiende que el agente activo está disponible para la absorción por los procesos de desintegración y disolución de modo que el agente activo comienza a estimular su efecto descongestivo esencialmente después de la administración. En una realización preferida, la porción de liberación inmediata de la fenilefrina se disuelve o suspende con el líquido para formar una formulación líquida.

Una segunda cantidad de fenilefrina de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se incorpora en un microcristal con recubrimiento

entérico que se puede suspender en la formulación líquida. El término microcristal no pretende ser limitante, e incluye a partículas, micropartículas, esferas, microesferas, polvos, gránulos, pellets, micropellets, semillas de non-pareil y microcápsulas. Una realización preferida incluye micro-grageas. La tecnología de micro-grageas se describe en las Patentes Estadounidenses Nos. 5.178.878 y 5.607.697, cuyas descripciones completas están incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los microcristales se pueden formar a partir de componentes farmacéuticos estándares tales como uno o más de lactosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa sódica, almidón, derivados de almidón, azúcar, polivinilpirrolidona, crospovidona y similares. Los microcristales también pueden contener uno o más excipientes estándares en el arte tal como calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, desintegrantes, deslizantes, estearato de magnesio, agentes formadores de matriz, acacia, butilparabeno, cera carnauba, resina y similares. Los microcristales preferentemente tienen un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 micrones. En una realización, aproximadamente el 90% o más de los microcristales tienen un tamaño promedio de partícula entre aproximadamente 200 a aproximadamente 300 micrones. En otras realizaciones menos preferidas, las partículas pueden estar en el rango de 100-500 micrones.

Los métodos de formación de microcristales que contienen un agente farmacéutico activo son conocidos en el arte. Por ejemplo, la fenilefrina o sal aceptable para uso farmacéutico de la misma se puede incorporar en el núcleo del microcristal o los agente(s) activo(s) se pueden recubrir en la superficie del microcristal como un polvo secante. En una realización, el microcristal con recubrimiento entérico contiene de aproximadamente 90% a aproximadamente 70% de recubrimiento combinado y material del núcleo en peso y de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de los componente(s)

activo(s). En una realización preferida, el microcristal contiene aproximadamente 80% en peso de recubrimiento combinado y material del núcleo y aproximadamente 20% en peso de los componente(s) activo(s).

Una amplia variedad de recubrimientos entéricos convencionales se pueden emplear para recubrir los microcristales que contienen fenilefrina, que incluyen, por ejemplo: acetato ftalato de celulosa; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP); acetil succinato de hidroxipropil celulosa; acetato ftalato de polivinilo; copolímeros de acrilato, copolímeros de acrilato que contienen amonio, y metil ésteres de ácido metacrílico/ácido metacrílico copolimerizados, tales como Eudragit L 12.5, Eudragit L 100 55, Eudragit S 100 y Eudragit RS; y las mezclas de los mismos. Tales copolímeros están disponibles como dispersiones acuosas de los copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido (sustitución) de grupos amonio cuaternario presentes como sales, (por ej., cloruros de amonio cuaternario). Eudragit RL 30D y Eudragit RS 30D están disponibles como dispersiones acuosas al 30%. El recubrimiento entérico puede contener adicionalmente uno o más plastificantes, pigmentos y/o dispersantes convencionales, que incluyen, por ejemplo polietilenglicoles, triacetina, citrato de trietilo, Citroflex y sebacato de dibutilo.

Se pueden incluir uno o más agentes modificadores de la viscosidad en la formulación para mantener la uniformidad. Además, uno o más agentes modificadores de la viscosidad pueden impedir la aglomeración o separación durante el almacenado. Los agentes modificadores de la viscosidad pueden incluir polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las mismas.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir un sistema buffer para reducir la disolución del recubrimiento entérico de los microcristales. En una realización, la composición farmacéutica está buferizada a un pH de

aproximadamente 3 a aproximadamente 4. Un sistema buffer preferido es ácido cítrico y citrato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también pueden comprender uno o más aditivos. Los aditivos incluyen a los agentes estabilizantes (edetato de sodio, etc.), agentes de tonicidad (cloruro de sodio, glicerina, manitol, etc.), reguladores de pH (ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido de sodio, etc.), y agentes de suspensión (metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etc.). Los ejemplos de aditivos particularmente útiles incluyen edulcorantes tales como sucralosa, sacarosa, sacarina, etc., conservantes tales como benzoato de sodio y colorante de alimentos. Se apreciará que las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener uno o más aditivos diferentes usados convencionalmente en la formulación de las composiciones farmacéuticas.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas incluyen un antihistamínico. Los antihistamínicos de acción prolongada seleccionados del grupo que consiste en loratadina, desloratadina, azatidina, fexofenadina, terfenadina, cetirizina, astemizol, y levocabastina o sus sales aceptables para uso farmacéutico son adecuados para las composiciones farmacéuticas de la invención. Los antihistamínicos preferidos incluyen loratadina y desloratadina. La loratadina se describe en la Patente Estadounidense No. 4.282.233 como un antihistamínico no sedante útil, por ejemplo, para el alivio de los síntomas de rinitis alérgica estacional tales como estornudo y picazón. El metabolito activo de la loratadina es la desloratadina, que presenta una vida media ($t^{1/2}$) de aproximadamente 15 a 19 horas. La Patente Estadounidense No. 5.595.997 describe métodos y composiciones para tratar los síntomas de rinitis alérgica estacional mediante desloratadina. La loratadina y desloratadina están disponibles en forma de comprimidos convencionales que liberan el agente activo en forma

convencional. Debido a la vida media prolongada de la loratadina en comparación con fenilefrina, la loratadina de la formulación de acuerdo con la presente invención está con preferencia disponible para la liberación inmediata. Por ejemplo, la loratadina o desloratadina puede estar presente en solución o disolución del vehículo líquido.

El sujeto al que se administra la composición de acuerdo con la invención no está restringido. En una realización preferida, la formulación se administra a un niño entre las edades de aproximadamente 2 a aproximadamente 6. La dosis varía de acuerdo con el tamaño y edad del paciente, la gravedad de los síntomas y similares. La administración con preferencia se realiza por el ajuste de la dosificación sobre la base de la respuesta del paciente y con preferencia se administra una o dos veces por día.

EJEMPLO

El siguiente ejemplo no limitante se muestra con el fin de que la invención sea comprendida con más facilidad.

Ejemplo de la formulación 1

Una suspensión se puede obtener por "reconstitución" de lo siguiente en agua:

Polvo de desloratadina o loratadina:	2,5 mg
fenilefrina:	2,5 mg
fenilefrina con recubrimiento entérico ¹ :	12,5 mg
ácido cítrico y citrato de sodio:	para ajustar el pH a 3-4
polivinilpirrolidona (PVP):	agente de viscosidad, según sea necesario para mantener la uniformidad
Sucralosa:	edulcorante, según sea necesario

Benzoato de sodio:	conservante, según sea necesario
Color FD&C:	colorante, según sea necesario
agua:	a 5 ml

¹: partículas de micro-celulosa sembradas con fenilefrina y recubiertas con Eudragit RS® con una tasa de carga del 20% del componente activo (es decir, 2,5 mg de fenilefrina cada 12,5 mg de partículas).

Los componentes anteriores se mezclan hasta que se obtiene una suspensión uniforme y se administra a un paciente dentro de los 15 días de la mezcla.

A partir de la descripción anterior, se pueden establecer las características esenciales de la presente invención y, sin apartarse del espíritu y alcance del mismo, se pueden realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

Habiendo así 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 que comprende un componente de liberación inmediata en una forma sólida y un componente de liberación retardada en forma sólida, donde el componente de liberación inmediata comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma y además donde el componente de liberación retardada comprende microcristales recubiertos con una cubierta entérica y sembrados con fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma.
2. Una composición farmacéutica que comprende un componente de liberación inmediata y un componente de liberación retardada suspendido o disuelto en un líquido, donde el componente de liberación inmediata comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma y además donde el componente de liberación retardada comprende microcristales recubiertos con una cubierta entérica y sembrados con fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde el líquido es acuoso.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que además comprende un buffer.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el buffer comprende ácido cítrico y citrato de sodio.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, donde el pH de la composición es aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además un agente modificador de la viscosidad.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, donde el agente modificador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las mismas.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde el componente de liberación inmediata además comprende loratadina o desloratadina.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde el tamaño de partícula promedio de los microcristales es de aproximadamente 200 micrones a aproximadamente 300 micrones.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde más de aproximadamente 90% de los microcristales tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 200 micrones a aproximadamente 300 micrones.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde los microcristales recubiertos contienen aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de fenilefrina.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde los microcristales recubiertos contienen aproximadamente 20% en peso de fenilefrina.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde los microcristales se forman a partir de uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en almidón, lactosa, talco, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa y mezclas de dos o más de los mismos.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde los microcristales contienen celulosa.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde la cubierta entérica se forma a partir de uno o más polímeros seleccionados del grupo que

consiste en ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetil succinato de hidroxipropil celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de amoniometacrilato y mezclas de dos o más de los mismos.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 16, donde la cubierta entérica incluye uno o más de los polímeros seleccionados del grupo que consiste en copolímeros de amoniometacrilato.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, donde la composición comprende aproximadamente 2,5 mg/5ml de fenilefrina en el componente de liberación inmediata y aproximadamente 2,5 mg/5ml en el componente de liberación retardada.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además por lo menos un componente activo seleccionado del grupo que consiste en un antihistamínico, un analgésico, antipirético, anti-inflamatorio no esteroide y mezclas de dos o más de dichos componentes activos.

20. Un método de preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende mezclar microcristales con cubierta entérica que contienen fenilefrina, fenilefrina a granel y un líquido.

21. Un método de tratamiento de los síntomas del resfrío, gripe o alergias en un individuo que comprende administrar a dicho individuo una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en un esquema de dosificación de dos veces diarias.

22. Un método de tratamiento de los síntomas del resfrío, gripe o alergias en un niño entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6 años de edad que comprende administrar una composición de acuerdo con la reivindicación 2 a un niño entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6 años de edad en un esquema de dosificación de dos veces diarias.

RESUMEN

La invención describe una formulación de liberación pulsada o una composición farmacéutica que comprende fenilefrina. La composición farmacéutica comprende un componente de liberación inmediata y un componente con recubrimiento entérico formulados conjuntamente ya sea en forma sólida o en una suspensión. El componente de la cubierta entérica comprende microcristales sembrados con fenilefrina como componente activo y recubierto con una cubierta sensible al pH para retardar la liberación de la fenilefrina. La composición farmacéutica puede comprender además por lo menos un componente activo seleccionado del grupo que consiste en un antihistamínico, un analgésico, un antipirético, un anti-inflamatorio no esteroide y mezclas de dos o más de dichos componentes activos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

34

International application No
PCT/US2007/013048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/08 A61K9/10 A61K9/16 A61K9/28 A61K31/137

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/266032 A1 (SRINIVASAN VISWANATHAN [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) paragraphs [0007], [0008], [0017], [0024], [0067]	1-19
X	WO 00/50015 A (YUHAN CORP [KR]) 31 August 2000 (2000-08-31) claim 1	1, 16
X	US 2001/011102 A1 (WEINSTEIN ROBERT E [US] ET AL) 2 August 2001 (2001-08-02) paragraphs [0013], [0021]; example 3	1, 16
A	EP 0 396 404 A1 (SCHERING CORP. [US]) 7 November 1990 (1990-11-07) page 2, line 33 - line 50; claims 1, 9	1-22



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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2007

Date of mailing of the international search report

30/10/2007

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

Giese, Hans-Hermann

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/013048

Box 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 21-22 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 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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/013048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005266032	A1	01-12-2005	NONE
WO 0050015	A	31-08-2000	AT 253354 T 15-11-2003
		AU 2697100 A 14-09-2000	
		CN 1341014 A 20-03-2002	
		DE 60006362 D1 11-12-2003	
		DE 60006362 T2 26-08-2004	
		EP 1154762 A1 21-11-2001	
		ES 2204517 T3 01-05-2004	
		HK 1043945 A1 08-02-2005	
		JP 2002537323 A 05-11-2002	
		JP 3645816 B2 11-05-2005	
		US 6251427 B1 26-06-2001	
US 2001011102	A1	02-08-2001	NONE
EP 0396404	A1	07-11-1990	AU 628986 B2 24-09-1992
		AU 5664890 A 29-11-1990	
		CA 2054752 A1 04-11-1990	
		DE 69006628 D1 24-03-1994	
		DE 69006628 T2 26-05-1994	
		DK 396404 T3 14-03-1994	
		EP 0471009 A1 19-02-1992	
		ES 2062355 T3 16-12-1994	
		HK 184896 A 11-10-1996	
		JP 6006536 B 26-01-1994	
		JP 4501425 T 12-03-1992	
		WO 9013295 A1 15-11-1990	
		US 4990535 A 05-02-1991	



No. 08-127736-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:24:32 Dep: 2020 NUECREACION
Tia: 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 36



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 04 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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 38

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	8 127736
	Solicitud internacional	PCT/US2007/013048
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7439
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 ENE. 2009

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

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-127736

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **603** DE

FECHA **30 DE ABRIL DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **31 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☒ X ☐

NO ☐