



CSA220953

Organización y
Digitalización CSA Ltda

0205



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-127744

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA QUE CONTIENE FENILEFRINA

SOLICITANTE: SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

DIRECCIÓN: 3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Diciembre de 2008

P2008/000213

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127744-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:27:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYI Eve 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 68

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000213

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING-PLOUGH**
HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

Dirección: 3030 Jackson Avenue, Memphis,
Tennessee 38151 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/US2007/013047

Fecha Junio 1, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/143155

Fecha Diciembre 13, 2007

6

Título (54) FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
SOSTENIDA QUE CONTIENE FENILEFRINA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/22, A61K 9/36, A61K 31/137

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 1, 2006

(31) Número de Solicitud

60/810,021

9

Comprobante de pago No. 08-93,387

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. Adjunto copia auténtica*☐

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.

☒

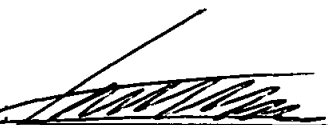
Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

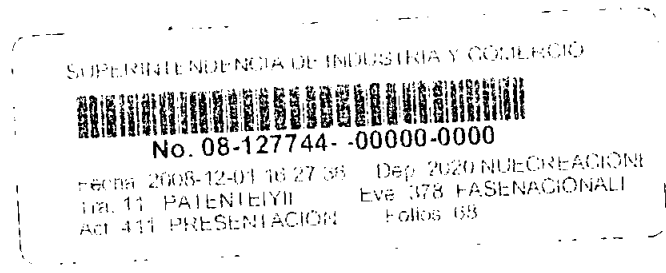
Solicito la concesión de la patente,

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/US2007/013047**

1. **John W. PATTON,**
1676 E. Churchill Downs,
Germantown, Tennessee 38138
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Mohammed KABIR,**
10225 Mays Glade Drive, Lakeland,
Tennessee 38002
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Joseph P. REO**
4325 Cool Springs Cove,
Lakeland, Tennessee 38002
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,287
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

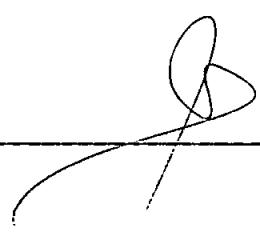
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING- PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.**

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 180346
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John MacCormac

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado por Schering- Plough HealthCare Products, Inc.,
en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por
Edward H. Mazer - Representante Autorizado

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones
de Edward H. Mazer -Representante autorizado de Schering - Plough HealthCare
Products, Inc.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de Representación fechado el
6 noviembre de 2002.

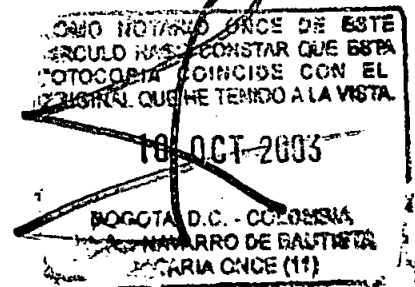
Sello: Marguerite La Corte- Notario público,

Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción del inglés, con copia archivo para confrontar. Bogotá 5 sept. 2003.

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



6

APOSTILLE

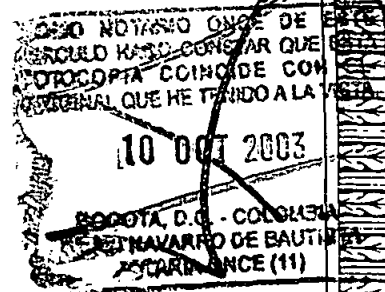
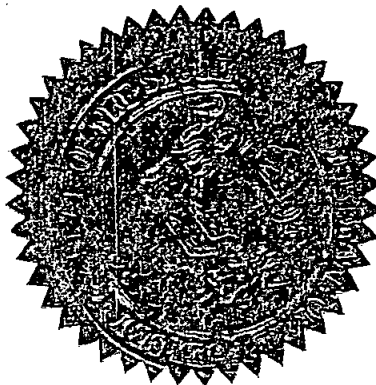
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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. A180346
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-Plough HealthCare Products, Inc.
domiciled in

3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151, 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

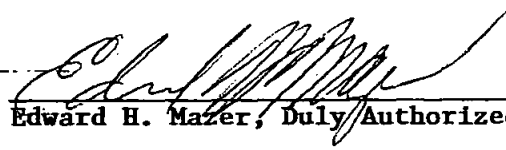
El suscrito,

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.

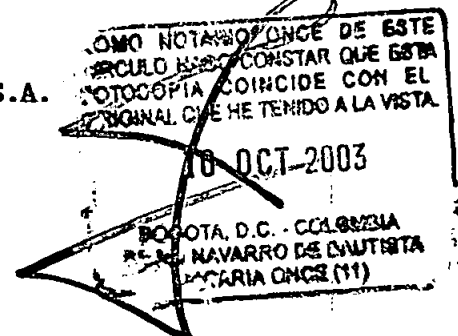
Signature/Firma:


Edward H. Mazer, Duly Authorized Representative

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 **Duly Authorized Representative**
of **Schering-Plough HealthCare**
Products, Inc.

3. That **Schering-Plough HealthCare Products, Inc.**

having its principal place of business located in

3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151, 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 6, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

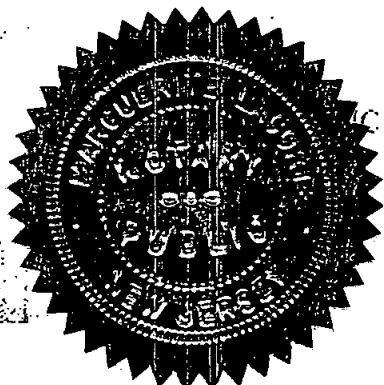
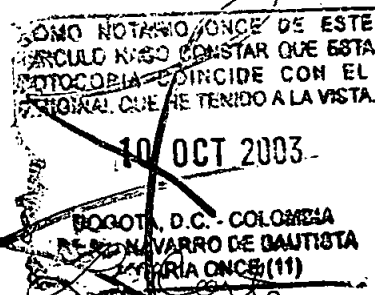
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

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.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir 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):



(Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

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-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/810,021 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from PATTON, John, W. to SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC., dated 25 May 2007 (25.05.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from KABIR, Mohammed to SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC., dated 25 May 2007 (25.05.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from RBO, Joseph, P. to SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC., dated 25 May 2007 (25.05.2007)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143155 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/013047

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/810,021 1 June 2006 (01.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.** [US/US]; 3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PATTON, John, W.** [US/US]; 1676 E. Churchill Downs, Germantown, Tennessee 38138 (US). **KABIR, Mohammed** [US/US]; 10225 Mays Glade Drive, Lakeland, Tennessee 38002 (US). **REO, Joseph, P.** [US/US]; 4325 Cool Springs Cove, Lakeland, Tennessee 38002 (US).

(74) Agent: **GOLDEN, Matthew, J.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-1-6 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).

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

(88) Date of publication of the international search report:
6 November 2008

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM CONTAINING PHENYLEPHRINE

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising phenylephrine in a sustained release oral dosage formulation. Compositions can comprise phenylephrine alone or phenylephrine in combination additional pharmaceutically active substances such as an antihistamine and/or an analgesic.



WO 2007/143155 A3

1
**Sustained Release Pharmaceutical
Dosage Form Containing
Phenylephrine**

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to a sustained release pharmaceutical dosage form containing the decongestant phenylephrine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Phenylephrine and its pharmaceutically acceptable salts are recognized as safe and effective nasal decongestants. 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 PE™ or DayQuil® LiquiCaps). Phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salts as currently formulated is commonly administered every four hours for the relief of nasal congestion due to the short half-life of phenylephrine. Thus, there is a need for sustained release formulations of phenylephrine that can be administered less frequently, for example, once every eight hours, every twelve hours or possibly every twenty four 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 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 hydroxypropylmethylcelluloses. 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. JP

2

2005-60294 discloses stabilized compositions of phenylephrine containing carbinoxamine and various salts.

A decongestant is commonly administered orally in combination with an antihistamine for relieving nasal congestion associated with allergic rhinitis. Antihistamines with long half lives compared to phenylephrine are known. When the decongestant is phenylephrine or its pharmaceutically acceptable salt, and the antihistamine is a long-acting antihistamine, then the dosage form should preferably be designed such that the long acting antihistamine is released in a conventional manner and phenylephrine is released at a sustained rate such that the pharmaceutical composition is suitable for eight hour or longer administration.

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, and in the treatment of chronic idiopathic urticaria in patients six years or older. Loratadine is available in the form of conventional tablets that release loratadine in a conventional manner by the processes of disintegration and dissolution such that loratadine begins to elicit its antihistaminic effect within 1 to 3 hrs and the effect lasts in excess of 24 hrs. The tablets are thus orally administered only once daily. Azatadine is disclosed in Belgian Patent No. 647,043 and in corresponding U.S. Pat. Nos. 3,326,924 and 3,419,565. The elimination half-life is reported to be 9-12 hrs. Terfenadine and fexofenadine are disclosed in U.S. Pat. No. 3,878,217 and have a duration of action of 12 to 24 hrs, and greater than 24 hrs., respectively. Cetirizine disclosed in U.S. Pat. No. 4,525,358; astemizole in U.S. Pat. No. 4,219,559, and levocabastine in U.S. Pat. No. 4,369,184; have a duration of action of 12 to 24 hrs, greater than 24 hrs, and 16 to 24 hrs; respectively.

It is an object of the present invention to provide an oral sustained release pharmaceutical composition that releases phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof over a period of at least eight hours, preferably at least 12 hours, more preferably at least 24 hours.

It is another object of the invention to provide a pharmaceutical composition that provides for combined administration in a single dose form of a therapeutically effective amount of phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof and an additional therapeutic composition, such as an antihistamine, that has a natural half-life longer than phenylephrine.

3

These and other objectives of the invention are satisfied by the invention described and claimed below, which provides a single dose of phenylephrine to achieve a distribution over at least eight hours. As described in the examples below, one embodiment of the invention has been demonstrated to provide a single dose of phenylephrine that is bioequivalent to two doses of immediate release phenylephrine given at four hour intervals. Additionally, formulations prepared according to the invention are stable, with a shelf life of at least two years. Formulations according to the invention may comprise phenylephrine alone or phenylephrine in combination with additional pharmaceutically active agents, including antihistamines, analgesics, and others.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus, the invention provides a pharmaceutical composition in the form of a solid dosage for oral administration, the composition comprising a core comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release matrix, and further comprising one or more hydrophilic or hydrophobic polymers outside the core.

The invention further provides a pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least eight hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a polymer matrix comprising hydroxypropyl methylcellulose, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 50% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when two doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered. In a preferred embodiment, the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when two doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.

The invention further provides a pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least twelve hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a polymer matrix comprising hydroxypropyl methylcellulose, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 50% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when three doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of

4

phenylephrine is administered. In a preferred embodiment, the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when three doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.

The invention also provides a pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least twenty four hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a polymer matrix comprising hydroxypropyl methylcellulose, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 50% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when six doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered. In a preferred embodiment, the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when six doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 50% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by two doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix. In a preferred embodiment, the composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by two doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 50% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by three doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix. In a preferred embodiment, the composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by three doses

5

of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 50% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by six doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix. In a preferred embodiment, the composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by six doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition exhibits an sustained release of phenylephrine from the composition when contacted with USP simulated intestinal fluid, such that no more than 30 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within one hour, no more than 60 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within four hours, no more than 90 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 8 hours, and at least 99 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 24 hours.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1: Release profile of phenylephrine HCl from a tablet was over a 24 hour time period. The dissolution study was conducted with USP simulated intestinal fluid using an USP Apparatus II stirring set at 50 rpm. At each time interval, a sample of the solution was analyzed to determine the percent of phenylephrine HCl dissolved.

Figure 2: Mean plasma concentration over 24 hours from a bioequivalence study comparing a single dose of 30mg phenylephrine in a tablet according to the invention (Test Product B) to two 10mg phenylephrine immediate release tablets (Reference Product S) dosed four hours apart.

6

Figure 3: Mean plasma concentration over 24 hours on a semi-logarithmic scale from a bioequivalence study comparing a single dose of 30mg phenylephrine in a tablet according to the invention (Test Product B) to two 10mg phenylephrine immediate release tablets (Reference Product S) dosed four hours apart.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a pharmaceutical composition in the form of a solid dosage comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt and one or more sustained release polymers together with excipients to provide a composition that releases phenylephrine over a period of about eight or more hours. The composition according to the invention is bioequivalent to at least two standard release dosage forms given four hours apart when measured by C_{max} and AUC for serum analysis in human subjects. In a preferred embodiment, the invention is bioequivalent to at least three standard release dosage forms given four hours apart when measured by C_{max} and AUC for serum analysis in human subjects. In a further preferred embodiment, the composition according to the invention is bioequivalent to at least six standard release dosage forms given four hours apart when measured by C_{max} and AUC for serum analysis in human subjects.

As used herein in relation to a preferred embodiment, the term bioequivalent is used according to its commonly understood meaning, i.e., a composition exhibiting between 80% and 125% of the C_{max} and AUC for serum analysis in human subjects of a standard release dosage form.

According to one embodiment of the invention, an amount of phenylephrine is formulated for sustained release within a tablet core. As used herein, the term sustained release refers to release of the active agent from the pharmaceutical composition so that it becomes available for bio-absorption in the subject, primarily in the gastrointestinal tract of the subject, over a prolonged period of time, such as about 1 hour to 24 hours or more. In certain embodiments of the composition of the invention, that period of time will be at least about 8 hours, at least about 12 hours, or at least about 24 hours. The term sustained release also encompasses what is otherwise referred to as 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

7

relatively short half life of phenylephrine, therapeutic blood serum concentrations of phenylephrine are primarily a result of release of phenylephrine from the tablet over a prolonged period of time. Formulations according to the invention provide a single dose of phenylephrine to achieve a therapeutic blood serum concentration of phenylephrine in a subject in need thereof for an extended period of time so as to provide for a therapeutic effect of phenylephrine in the subject. In separately preferred embodiments of this invention, phenylephrine is released from the tablet to result in a therapeutic blood serum concentration for at least 8 hours, or at least 12 hours or at least 24 hours from a single dose. 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.

In a preferred embodiment, phenylephrine is used in combination with an additional active ingredient. When phenylephrine is used in combination with an antihistamine, the antihistamines can be of H₁ or H₂ antagonists or other types of histamine release inhibitors. The H₁ antagonists can be sedating or non-sedating, such as diphenhydramine, chlorpheniramine, tripeleminamine, promethazine, clemastine, doxylamine, astemizole, terfenadine, and loratadine, among others. Examples of H₂ antagonists include, but are not limited to, cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine. Examples of histamine-release-inhibitors include, but are not limited to, cromolyn.

If the optional active ingredient(s) used has similar water solubility to phenylephrine, it can be located within the core of the tablet, i.e., within the polymer matrix for controlled release. In additional embodiments, the optional active ingredient(s) has a long half-life compared to phenylephrine and does not require controlled release, but rather is released at a rapid or immediate release while phenylephrine is released at a sustained rate. In such cases, the optional active ingredient(s) can be located outside the core of the tablet.

The core of the tablet can also include additional inactive pharmaceutically acceptable carrier material. The term pharmaceutically acceptable carrier refers to any non-toxic solid, semisolid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type. Suitable pharmaceutical carriers are described in Gennaro et al., (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company. In a preferred embodiment the carrier material comprises solid pharmaceutical excipients such as starch, cellulose, talc, glucose, lactose,

8

sucrose, gelatin, malt, rice, flour, chalk, silica gel, magnesium stearate, sodium stearate, glycerol monostearate, sodium chloride, dried skim milk and the like. In a preferred embodiment, the core of the pharmaceutical composition of the invention further comprises lactose, which may be in any of its pharmaceutically acceptable grades, including for example, β -lactose, anhydrous α -lactose, α -lactose monohydrate. In certain instances it may be important to control the water content of the materials used in the formulation of the pharmaceutical composition, for example to provide long term stability, for example for at least one, two, three or more years, and/or to control microbial growth during long term storage. In those instances, anhydrous forms of carrier materials may be preferred.

The sustained release polymer comprising the core of the tablet is hydroxypropyl methylcellulose. The sustained release polymer may be present in an amount from about 15% to 50%, preferably from about 20% to 40%, more preferably from about 25% to about 35% and even more preferably from about 29% to 31% by weight of the tablet. According to one embodiment of the invention, the sustained release polymer comprises hydroxypropyl methylcellulose in an amount of about 30% by total weight of the tablet. In a preferred embodiment, the sustained release polymers are combined with lactose as a major component of the tablet. For example, for a tablet comprising about 30% by weight hydroxypropyl methylcellulose and about 4 % by weight hydroxypropylcellulose, about 59.5% by weight of the tablet may be lactose.

Examples of hydroxypropyl methylcellulose polymers that may be used in the present invention include those available from Dow Chemical Co. (Michigan, USA) under the brand name Methocel, such as, Methocel K100M CR, Methocel K3, Methocel K15M, and the like. Hydroxypropyl methylcellulose is also known as hypromellose.

As an example of a binder material, hydroxypropylcellulose polymers may be used in the present invention including, for example, those available under the brand names KlucelTM from Aqualon (Delaware, USA) such as Klucel EXFTM, Klucel JFTM, Klucel HFTM, and Nisso HPCTM from Nippon Soda Co., Ltd. (Tokyo, Japan), such as HPC-LTM, HPC-MTM, and the like. Hydroxypropylcellulose can be present in the compositions of the invention in an amount up to about 10%, preferably up to about 7.5%, more preferably up to about 4% of the total weight of the composition. Additional cellulose ethers may be present in the tablet, outside the core, in addition to hydroxypropylcellulose, such as other water soluble or swellable polymers

including sodium carboxymethyl cellulose, xanthan gum, acacia, tragacanth gum, guar gum, karaya gum, alginates, gelatin, albumin and the like.

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. Dosage forms according to the invention may further contain standard excipients, such as disintegrants, glidants, binding agents, and antiadherents.

A sustained release formulation of the present invention may further comprise pharmaceutical additives including, but not limited to: lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, powdered stearic acid, hydrogenated vegetable oils, talc, polyethylene glycol, and mineral oil; colorants such as various FD&C colors; binders such as sucrose, lactose, gelatin, starch paste, acacia, tragacanth, povidone, polyethylene glycol, pullulan and corn syrup; glidants such as colloidal silicon dioxide and talc; surface active agents such as sodium lauryl sulfate, dioctyl sodium sulfosuccinate, triethanolamine, polyoxyethylene sorbitan, poloxalkol, and quarternary ammonium salts; preservatives and stabilizers; excipients such as lactose, mannitol, glucose, fructose, xylose, galactose, sucrose, maltose, xylitol, sorbitol, chloride, sulfate and phosphate salts of potassium, sodium, and magnesium; and/or any other pharmaceutical additives known to those of skill in the art such as microcrystalline cellulose or dicalcium phosphate. Standard tablet excipients may be included in formulations according to the invention.

Optionally, the blend of phenylephrine, sustained release polymer, and excipients may be converted into granules by conventional means. For example, a wet granulation process including alcohol may be used. In one embodiment, tablets are manufactured by dry blending and granulating of the active ingredient with excipients, addition of anti-oxidant agents, chelating agents, moisture scavenging agents, or other stabilization aids such as magnesium stearate, and control of moisture levels in the granulated/compressed product to prevent phenylephrine degradation, use of a coated phenylephrine salt or use of a combination manufacturing process which separates phenylephrine salt from a wet granulation process and incorporates the active ingredient into the process by dry granulation or mixing. Direct compression and other conventional methods may be used to form tablets. Optionally, the blend or the granulated blend may be compressed into a core and coated with a polymeric film.

Stability and degradation analyses can be performed according to International Conference on Harmonization (ICH) standards as described in "Impurities in New Drug Products" guidelines to simulate two or more years of shelf life. For example, stability testing can be performed at 40 degrees Celsius / 75% relative humidity for a 3-month time period. Standard pharmaceutical storage conditions are known in the art. Compositions according to the invention can be assayed to meet all ICH guidelines for active pharmaceutical assay with degradant levels which are below reporting limits, preferably below identification limits, most preferably below qualification limits.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition exhibits an sustained release of phenylephrine from the composition when contacted with USP simulated intestinal fluid. In this aspect of the invention, the pharmaceutical composition is formulated such that when tested in in vitro methods that simulate in vivo conditions, the pharmaceutical composition can be analyzed to demonstrate a sustained release of phenylephrine from the composition. In one embodiment, the pharmaceutical composition will provide a sustained release for a period of at least 8 hours such that a determination can be made that less than the total amount of phenylephrine has been dissolved in the USP simulated intestinal fluid over that time period. In additional embodiments, the time period is at least 12 hours, at least 16 hours, at least 20 hours or at least 24 hours.

In a preferred embodiment the composition exhibits sustained release of phenylephrine such that no more than 30 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within one hour of contact with the USP simulated intestinal fluid, no more than 60 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within four hours, no more than 90 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 8 hours, and at least 99 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 24 hours.

The subject to whom the composition according to the invention is to be administered is not restricted. 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 various factors taken into account by those of ordinary skill in the art, which include the subject's age, weight, prior dose response, and is preferably administered once or twice daily.

EXAMPLES

The present invention is illustrated by the following examples. Alternatives will be apparent to those skilled in the art and are considered to be within the scope of the invention, and therefore the examples are not to be construed to restrict the invention.

Example 1: Tablet formulation.

A tablet was made with the following components:

lactose monohydrate	297.5 mg
Methocel K100M CR ¹	150.0 mg
phenylephrine HCl	30.0 mg
Klucel EXF ²	20.0 mg
magnesium stearate	2.5 mg
	total: 500.0 mg

¹: hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) 2208, 19-24% methoxyl content, 7-12% hydroxypropyl content.

²: hydroxypropylcellulose.

Phenylephrine HCl was passed through a 30 mesh screen. Lactose monohydrate, Methocel K100M CR, phenylephrine HCl, and Klucel EXF were charged into a blender and blended until uniform. A portion of half of the magnesium stearate was passed through a 30 mesh screen and added to blender with uniform mixture, and blended for an additional 1-3 minutes. The resulting mixture was granulated with a roller/compactor, sized with a mill, and blended for an additional 1-3 minutes. The remaining portion of magnesium stearate was passed through a 30 mesh screen and blended with the mixture for 1-3 minutes. The mixture was

12

compressed into tablets. In an alternate procedure, the entire portion of magnesium stearate is passed through a 30 mesh screen and charged to the mixture in the blender in a single step. The mixture is blended for 1-3 minutes and the resulting granules are compressed into a tablet.

Example 2: Tablet dissolution profile.

The release profile of phenylephrine HCl from a tablet according to Example 1 was studied over a 24 hour time period. The dissolution study was conducted with USP simulated intestinal fluid using an USP Apparatus II stirring set at 50 rpm. At each time interval, a sample of the solution was analyzed to determine the percent of Phenylephrine HCl dissolved. Figure 1 presents the data graphically.

Table 1 – Dissolution Profile

Time (Hours)	Percent Dissolved
1	28.5
2	42.7
4	61.5
8	83.3
12	94.5
16	99.7
24	103.2

Example 3: Bioequivalence study.

Bioequivalence was studied according to accepted guidelines (see Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations*, Center for Drug Evaluation and Research, March 2003; see also Food and Drug Administration, *Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence*, Center for Drug Evaluation and Research, January 2001). The study compared a single dose of 30 mg phenylephrine in a tablet according to the invention to two 10 mg phenylephrine immediate release tablets (Sudafed PE™ Nasal Decongestant Tablets 10 mg) dosed four hours apart. Twenty-four healthy volunteers were enrolled in the study. On study day 1, subjects were dosed at random with a single oral dose of either the test tablet or two doses of the comparison tablet. Following a three day washout period, subjects returned

13

and were dosed with the alternative treatment per randomization. Drug administration was assisted with 240 mL of ambient temperature water.

During each study period, 29 blood samples (6 mL each) were collected from each subject at the following time points: within one hour prior to dosing (0 hour) and after dose administration at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 5.25, 5.5, 5.75, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, and 24 hours. Overall, phenylephrine was well tolerated as either a single, oral dose of a 30 mg 8 hour extended release tablet or as two 10 mg immediate release tablets consecutively dosed four (4) hours apart when administered under fasting conditions. Figures 2 and 3 present the results graphically. A summary of the statistical analysis is presented in Tables 2-4.

Table 2 - Summary of Ln-Transformed Pharmacokinetic Parameters

Phenylephrine	Ln-Transformed C _{max}	Ln-Transformed AUC _{0-t}	Ln-Transformed AUC _{0-∞}
Test Product Geometric Mean	82.83	329.98	392.00
Reference Product Geometric Mean	89.28	356.81	450.68
% Ratio	92.77	92.48	86.98
90% Confidence Intervals	(86.22, 99.82)	(86.6, 98.76)	(80.84, 93.59)

Table 3 - Summary of Pharmacokinetic Parameters

Phenylephrine	C _{max}	AUC ₀₋₁	AUC _{0-∞}
Test Product Least Squares Mean	86.26	346.94	412.34
Reference Product Least Squares Mean	92.04	363.35	469.51
% Ratio	93.72	95.48	87.82
90% Confidence Intervals	(87.22, 100.22)	(89.79, 101.17)	(80.29, 95.35)

Table 4 - Summary of Pharmacokinetic Parameters (continued)

Phenylephrine	T _{max} *	k _e	t _{1/2}	C _t
Test Product Least Squares Mean	NA	0.3500	2.09	5.80
Reference Product Least Squares Mean	NA	0.4802	1.60	5.88
% Ratio	NA	72.89	129.99	98.67
90% Confidence Intervals	NA	(60.05, 85.72)	(109.4, 150.58)	(97.55, 99.79)

*The p-value for T_{max} (<0.0001) is based on the Wilcoxon Rank Sum Test

The 90% confidence intervals about the ratio of the test geometric mean to the reference geometric mean are within the 80% and 125% limits for the pharmacokinetic parameters C_{max}, AUC₀₋₁, and AUC_∞ of the ln-transformed data.

15

Relevant parameters are understood as follows:

- $C_{\max}$ Peak drug concentration obtained directly from the data without interpolation.
- $T_{\max}$ Time to peak drug concentration obtained directly from the data without interpolation.
- C_t The last measured plasma concentration; the last concentration above the lower LOQ following a dose.
- $\lambda_z(k_{\text{elim}})$ Terminal or elimination rate constant determined from the slope of the drug concentration-time curve using linear regression on terminal data points of the curve.
- AUC_{0-t} Area under the concentration-time curve from zero to time t, calculated by the trapezoidal rule, where t is the last time point with measurable concentration.
- $AUC_{0-\infty}$ Area under the concentration-time curve from time zero to time infinity, calculated by the following:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$$

Where C_t is the last measurable drug concentration and λ_z is the terminal or elimination rate constant.

- $t_{1/2}$ Terminal or elimination half-life of the drug, calculated from the equation:

$$t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$$

Example 4 - Dual release phenylephrine sustained release tablet.

The following example provides a pharmaceutical formulation comprising phenylephrine in two parts, the first part comprising an immediate release formulation and the second part comprising between about 18 – 22 mg phenylephrine in a zero order, or near zero order, sustained release formulation. The immediate released layer could be as active coating or an

16

immediate released layer of a two or three layered tablet. The zero or near zero order sustained release portion could be as core tablet or as a layer of a two or three layered tablet.

Accordingly, the composition can comprise the following sustained release portion and immediate release portions.

Sustained released portion:

Component	Weight Percent Ranges
Phenylephrine Hydrochloride	1 - 50
Microcrystalline Cellulose NF	0 - 60
Carboxymethylcellulose Sodium or Calcium salt	10 - 60
Hydroxypropylcellulose	20 - 40
Silicon Dioxide Colloidal	0 - 2
Magnesium Stearate	0.2- 2.0

Three part Immediate released coating:**Part A: Seal Coat:**

Component	Target Weight (g/tablet)	Target Weight Percentages in solution (w/w)
Water USP	0.00	0.00
Polyethylene Glycol 3350	1.67	2.28%
Methocel E-5 Premium LV	8.33	11.36%
Totals	10.00	13.64%

17

Part B: Active Coat. (Assuming 10 mg PE in coating)

Component	Target Weight (g/tablet)	Target Weight Percentages in solution (w/w)
Water USP	0.00	0.00
Polyethylene Glycol 3350	3.65	1.35%
Methocel E-5 Premium LV	14.60	5.38%
Loratadine	5.00	1.84%
Opaspray Blue K-1-4108*	8.20	3.02%
Phenylephrine HCl 150 mesh	10.00	3.69%
Totals	41.45	15.28%

Additional information for Active Coat (B): Potential Ranges for PE

Component	Target Weight (g/tablet)	Target Weight Percentages in solution (w/w)
Phenylephrine HCl 150 mesh	8.00	3.10%
Phenylephrine HCl 150 mesh	12.00	4.22%

Part C: Seal Coat:

Component	Target Weight (g/tablet)	Target Weight Percentages in solution (w/w)
Water USP	0.00	0.00
Polyethylene Glycol 400	0.75	2.27%
Methocel E-5 Premium LV	3.75	11.37%
Totals	4.50	13.64%

18

The results presented in the Examples and Figures are non-limiting. 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. A pharmaceutical composition in the form of a solid dosage for oral administration, the composition comprising a core comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release matrix and further comprising one or more hydrophilic or hydrophobic polymers outside the core.
2. The composition of claim 1, wherein the sustained release matrix comprises hydroxypropyl methylcellulose.
3. The composition according to claim 1, wherein the core displays increased resistance to disintegration and erosion in the gastrointestinal tract to allow for sustained release of the phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for at least an 8 hour time period.
4. The composition according to claim 1, wherein the core displays increased resistance to disintegration and erosion in the gastrointestinal tract for sustained release of the phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for at least a 12 hour time period.
5. The composition according to claim 1, wherein the core displays increased resistance to disintegration and erosion in the gastrointestinal tract for sustained release of the phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for at least a 24 hour time period.
6. The composition according to claim 1, wherein the hydrophilic or hydrophobic polymers are selected from the group consisting of water soluble cellulosic ethers, polyethylene oxide, and mixtures thereof.
7. The composition according to claim 1, further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients.
8. The composition of claim 5, wherein the water soluble cellulosic ether is selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and mixtures thereof.

9. The composition of claim 1, wherein the hydrophobic polymer is crosslinked acrylic acid.
10. The composition of claim 1, wherein the phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof comprises approximately 1 to 25% of the tablet weight, and the hydroxypropyl methylcellulose comprises approximately 10 to 50% of the tablet weight.
11. The composition of claim 1, wherein the composition is stable under standard pharmaceutical storage conditions for at least two years.
12. A pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least eight hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when two doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.
13. A pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least twelve hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a sustained release polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when three doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.
14. A pharmaceutical composition formulated for sustained release of therapeutically effective phenylephrine dose for at least twenty four hours after a single dose is administered to a human subject, the composition comprising phenylephrine within a polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or C_{max} in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or C_{max} obtained when six doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered.
15. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition

when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by two doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.

16. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by three doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.
17. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a sustained release polymer matrix, wherein said composition when administered once to a subject exhibits a mean AUC and/or C_{max} which is at least 80% of the mean AUC and/or C_{max} exhibited by six doses of a pharmaceutical composition containing 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix.
18. The pharmaceutical composition of any of claims 12-17 wherein the sustained release polymer matrix comprises hydroxypropyl methylcellulose.
19. The composition of claim 1 comprising an additional therapeutic agent.
20. The composition of claim 19 wherein the additional therapeutic agent is located outside the core.
21. The composition of claim 18 wherein the additional therapeutic agent is chosen from the group consisting of an antihistamine, an analgesic and combinations thereof.
22. The composition of claim 19 wherein the antihistamine is chosen from the group consisting of diphenhydramine, chlorpheniramine, tripeleminamine, promethazine, clemastine, doxylamine, astemizole, terfenadine, loratadine, cimetidine, famotidine, nizatidine, ranitidine, cromolyn and combinations thereof.
23. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition exhibits an sustained release of phenylephrine from the composition when contacted with USP simulated intestinal fluid.

24. The pharmaceutical composition of claim 23 that provides a sustained release for a period of at least 8 hours such that a determination can be made that less than the total amount of phenylephrine has been dissolved in the USP simulated intestinal fluid over said time period.
25. A pharmaceutical composition comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition exhibits an sustained release of phenylephrine from the composition when contacted with USP simulated intestinal fluid, such that no more than 30 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within one hour, no more than 60 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within four hours, no more than 90 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 8 hours, and at least 99 percent of the phenylephrine or pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the pharmaceutical composition within about 24 hours.
26. The composition of claim 25 comprising an additional therapeutic agent.
27. The composition of claim 26 wherein the additional therapeutic agent is chosen from the group consisting of an antihistamine, an analgesic and combinations thereof.
28. The composition of claim 27 wherein the antihistamine is chosen from the group consisting of diphenhydramine, chlorpheniramine, tripeleminamine, promethazine, clemastine, doxylamine, astemizole, terfenadine, loratadine, cimetadine, famotidine, nizatidine, ranitidine, cromolyn and combinations thereof.

FIGURE 1
Dissolution Profile of a Tablet

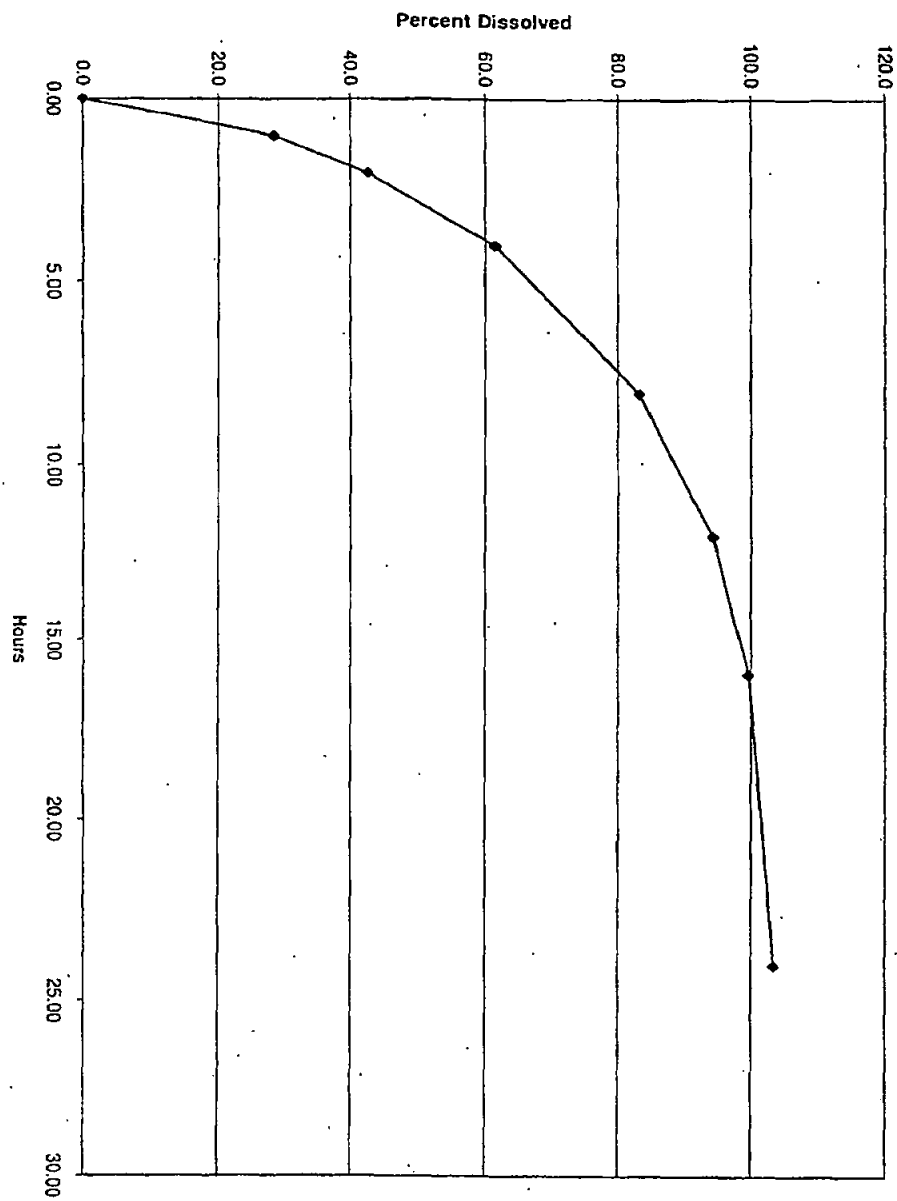


FIGURE 2
Mean Plasma Concentration (0 – 24

N=24

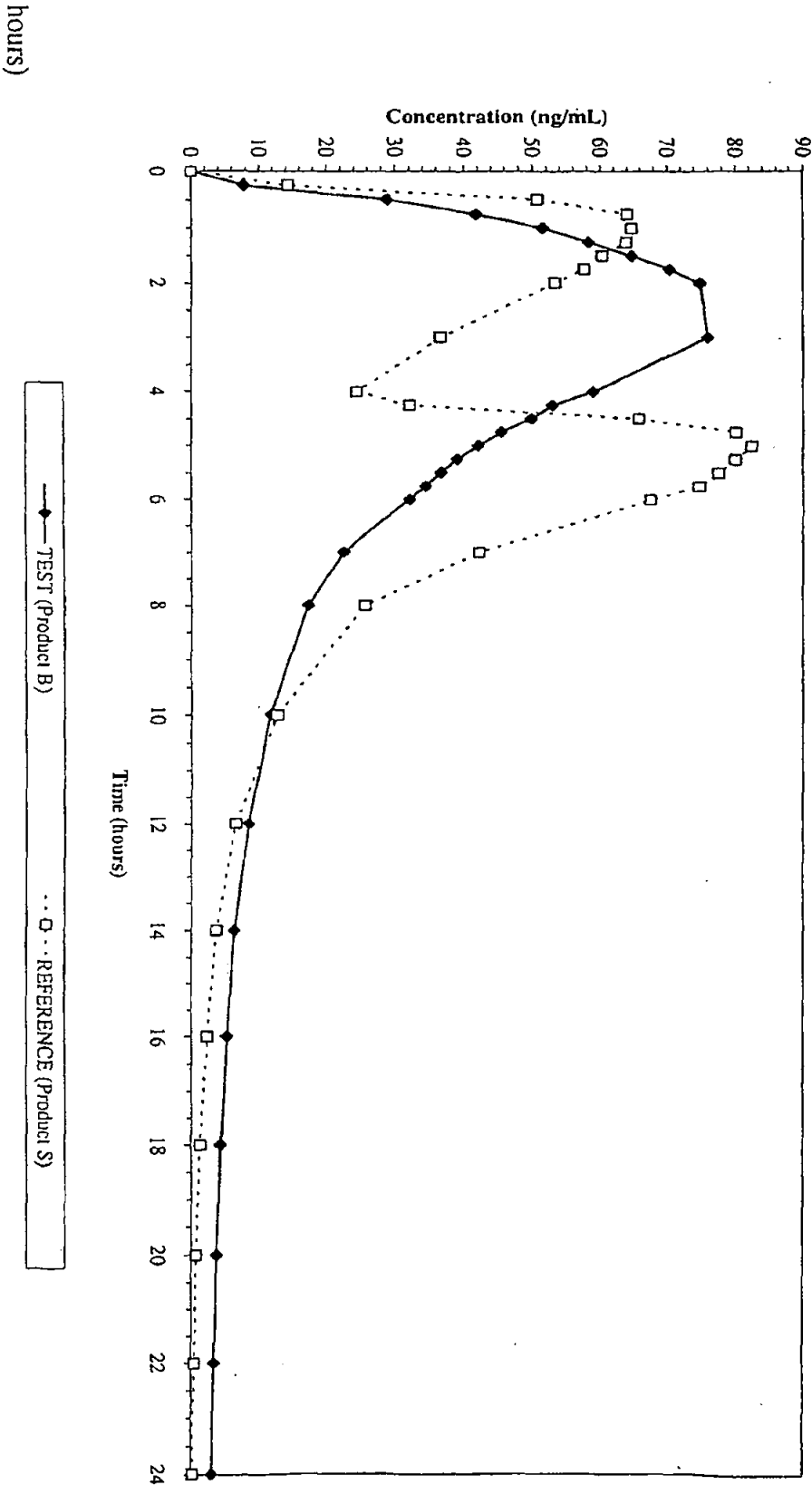
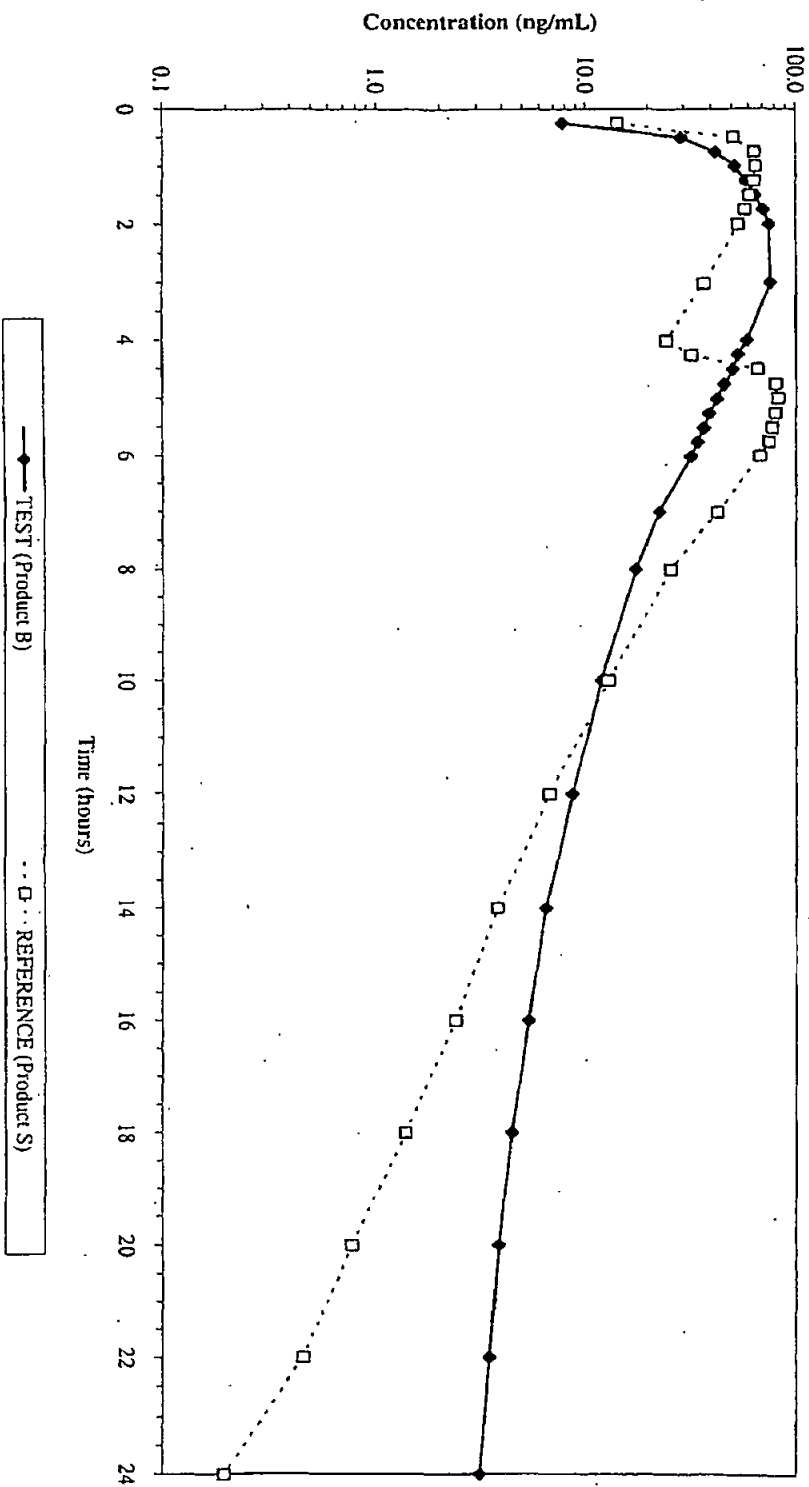


FIGURE 3
Mean Plasma Concentration (0 – 24 hours) Semi-Logarithmic Scale

N=24



FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE CONTIENE FENILEFRINA

5 CAMPO DEL INVENTO

Este invento se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida que contiene el descongestionante fenilefrina.

10 FUNDAMENTO DEL INVENTO

La fenilefrina y sus sales farmacéuticamente aceptables se reconocen como descongestionantes seguros y efectivos. Las formulaciones comercialmente disponibles incluyen jalea nasal, gotas nasales, y atomizador nasal (es decir, Gotas Nasales Alconefrin® o Jalea Nasal Neo- Synephrine®) así como también tabletas orales de liberación intermedia o capsulas de
15 gelatina (LiquiCaps Sudafed PE™ o DayQuil®). La fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como comúnmente se formula, se administra comúnmente cada cuatro horas para el alivio de la congestión nasal debido a la vida media corta de la fenilefrina. Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones de liberación sostenida de fenilefrina que se pueden administrar con menor frecuencia, por ejemplo, una vez cada ocho horas, cada doce horas o
20 posiblemente cada veinticuatro horas.

Las formulaciones de liberación sostenida producen una disminución en la frecuencia de administración del fármaco mejorando así el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Además, los sistemas de liberación farmacéutica sostenida producen niveles terapéuticos de plasma constantes de ingredientes activos en comparación con fluctuaciones observadas cuando
25 se suministran múltiples dosis de una formulación convencional. La liberación farmacológica sostenida puede disminuir la severidad y frecuencia de los efectos secundarios que resultan de múltiples dosis o de sistemas de liberación pulsada.

La patente americana No. 4,792,452 divulga una formulación de tableta compuesta de hasta 45% aproximadamente por peso de una sal de ácido algínico dependiente de pH, hasta 35%
30 aproximadamente por el peso de un agente gelante hidrocóloide independiente de pH, aglomerante y excipiente. Por lo tanto la liberación del fármaco es afectada por el pH variable del tracto gastrointestinal. La solicitud de patente australiana AU- B- 56761/86 divulga ejemplos de

formulaciones de liberación sostenida para aspirina y teofilina incluyendo hidroxipropilmetilcelulosas específicas. AU- B- 56761/86 describe de igual forma la fenilefrina como uno de por lo menos 27 fármacos o tipos de fármacos que son fármacos típicos sensibles a humedad. La patente japonesa JP 2005- 60294 divulga composiciones estabilizadas de fenilefrina que contienen carbinoxamina y varias sales.

Un descongestionante comúnmente se administra de manera oral en combinación con una antihistamina para aliviar la congestión nasal asociada con la rinitis alérgica. Se conocen antihistaminas con vida media larga en comparación con la fenilefrina. Cuando el descongestionante es fenilefrina o su sal farmacéuticamente aceptable, y la antihistamina es una antihistamina de acción prolongada, entonces la forma de dosificación preferiblemente se debe diseñar de forma tal que la antihistamina de acción prolongada sea liberada de una forma convencional y la fenilefrina sea liberada a una tasa sostenida tal que la composición farmacéutica sea adecuada durante 8 horas o una administración más larga.

La loratadina se divulga en la Patente americana No. 4.282.233 como una antihistamina no sedativa útil por ejemplo, para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica tales como estornudos y comezón, y en el tratamiento de urticaria idiopática crónica en pacientes de seis años de edad o mayores. La loratadina está disponible en forma de tabletas convencionales que liberan loratadina en una forma convencional mediante los procesos de desintegración y disolución tal que la loratadina comienza a producir su efecto antihistamínico dentro de 1 a 3 horas y el efecto dura hasta 24 horas. Por lo tanto, las tabletas se administran de manera oral solamente una vez al día. La azatadina se divulga en la Patente belga No. 647.043 y en las patentes americanas correspondientes No. 3.326.924 y 3.419.565. La vida media de eliminación se reporta como 9- 12 horas. La terfenadina y fexofenadina se divulgan en la patente americana No. 3.878.217 y tiene un periodo de acción de 12 a 24 horas, y mayor a 24 horas, respectivamente. La cetirizina divulgada en la patente americana No. 4.369.184, tiene un periodo de acción de 12 a 24 horas, mayor a 24 horas, y entre 16 y 24 y horas respectivamente.

Un objetivo del presente invento es proporcionar una composición farmacéutica de liberación sostenida que libere fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante un periodo de al menos ocho horas, preferiblemente al menos 12 horas, más preferiblemente al menos 24 horas.

Otro objetivo del presente invento es proporcionar una composición farmacéutica que sostenga administración combinada en una forma de dosificación unitaria de una cantidad terapéuticamente efectiva de fenilefrina o una sal farmaceuticamente aceptable de la misma y una composición terapéutica adicional, tal como una antihistamina, que tenga una vida media natural mayor que la fenilefrina.

Estos y otros objetivos del invento se logran mediante el invento descrito y reivindicado a continuación, el cual proporciona una dosis unitaria de fenilefrina para lograr una distribución durante al menos ocho horas. Como se describe en los ejemplos más adelante, se ha demostrado una realización del invento para proporcionar una dosis única de fenilefrina que sea bioequivalente a dos dosis de fenilefrina de liberación inmediata suministrada a intervalos de cuatro horas. Adicionalmente, las formulaciones preparadas según el invento son estables, con una vida en almacenamiento de al menos dos años. Las formulaciones según el invento pueden comprender fenilefrina sola o fenilefrina en combinación con agentes farmaceuticamente activos adicionales, incluyendo antihistaminas, analgésicos, y otros.

RESUMEN DEL INVENTO

Por lo tanto, el invento proporciona una composición farmacéutica en la forma de una dosificación sólida para administración oral, la composición comprendiendo un núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmaceuticamente aceptable de la misma en una matriz de liberación sostenida, y comprendiendo adicionalmente uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos fuera del núcleo.

El invento proporciona además una composición farmacéutica formulada para la liberación sostenida de dosis de fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos ocho horas después de administrar una dosis única a un sujeto humano, la composición que comprende fenilefrina dentro de una matriz polimérica que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 50% y 125% de la AUC y/o C_{max} obtenida cuando se administran dos dosis de una formulación de liberación inmediata estándar que comprenden 10 mg de fenilefrina.

El invento además proporciona una composición farmacéutica formulada para liberación sostenida de una dosis de fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos doce horas

después de administrar una única dosis a un sujeto humano, la composición que comprende fenilefrina dentro de una matriz polimérica comprendiendo hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 50% y 125% de la AUC y/o C_{max} obtenidas cuando se administran tres dosis de una formulación de liberación inmediata estándar comprendiendo 10 mg de fenilefrina.

El invento también proporciona una composición farmacéutica formulada para la liberación sostenida de una dosis de fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos veinticuatro horas después de administrar una única dosis a un sujeto humano, la composición que comprende fenilefrina dentro de una matriz polimérica comprendiendo

hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 50% y 125% de la AUC y/o C_{max} obtenidas cuando se administran seis dosis de una formulación de liberación inmediata estándar comprendiendo 10 mg de fenilefrina. En una realización preferida, la composición exhibe una AUC y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 80% y 125% de la AUC y/o C_{max} obtenidas cuando se administran seis dosis de una formulación de liberación inmediata que comprende 10 mg de fenilefrina.

El invento también proporciona una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha composición cuando se administra una vez a un sujeto, exhibe una AUC promedio y/o C_{max} que es al menos 50% de la AUC promedio y/o C_{max} exhibidas por dos dosis de una composición farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida. En una realización preferida, la composición cuando se administra una vez a un sujeto exhibe una AUC y/o C_{max} que es al menos 80% de la AUC y/o C_{max} promedio exhibidas por dos dosis de una composición farmacéutica que contienen 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.

El invento proporciona además una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha composición cuando se administra una vez a un sujeto, exhibe una AUC promedio y/o C_{max} que es al menos 50% de la AUC promedio y/o C_{max} exhibidas por tres dosis de una composición farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica

de liberación sostenida. En una realización preferida, la composición cuando se administra una vez a un sujeto exhibe una AUC y/o $C_{\max}$ que es al menos 80% de la AUC y/o $C_{\max}$ promedio exhibidas por tres dosis de una composición farmacéutica que contienen 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.

5 El invento también proporciona una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha composición cuando se administra una vez a un sujeto, exhibe una AUC promedio y/o $C_{\max}$ que es al menos 50% de la AUC promedio y/o $C_{\max}$ exhibidas por seis dosis de una composición farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida. En una realización preferida, la composición cuando se administra una vez a un sujeto exhibe una AUC y/o $C_{\max}$ que es al menos 80% de la AUC y/o $C_{\max}$ promedio exhibidas por seis dosis de una composición farmacéutica que contienen 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.

15 El invento además proporciona una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición exhibe una formulación de liberación sostenida de fenilefrina a partir de la composición cuando se coloca en contacto con fluido intestinal simulado USP, tal que no mas de 30% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica dentro de una hora, no mas de 60% de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica dentro de cuatro horas, no mas de 90% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica dentro de ocho horas aproximadamente, y al menos 99% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica dentro de las 24 horas.

25

BREVE DESCRIPCION DE LAS ILUSTRACIONES

Figura 1: Perfil de liberación de HCl de fenilefrina desde una tableta se realizó durante un periodo de 24 horas. El estudio de disolución se realizó con fluido intestinal simulado USP utilizando un juego de agitación USP Apparatus II a 50 rpm. En cada intervalo de tiempo, se analizó una muestra de la solución para determinar el porcentaje de HCl de fenilefrina disuelto.

30

Figura 2: Concentración de plasma promedio durante 24 horas a partir de un estudio de bioequivalencia comparando una única dosis de 30 mg de fenilefrina en una tableta según el invento (Producto de Prueba B) con dos tabletas de liberación inmediata de fenilefrina de 10 mg (Producto de Referencia S) suministradas cada cuatro horas.

Figura 3: Concentración de plasma promedio durante 24 horas sobre una escala semi-logarítmica a partir de un estudio de bioequivalencia comparando una única dosis de 30 mg de fenilefrina en una tableta según el invento (Producto de Prueba B) con dos tabletas de liberación inmediata de fenilefrina de 10 mg (Producto de Referencia S) suministradas cada cuatro horas.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento proporciona una composición farmacéutica en la forma de una dosificación sólida comprendiendo fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más polímeros de liberación sostenida junto con excipientes para proporcionar una composición que libere fenilefrina durante un periodo de ocho o más horas aproximadamente. La composición según el invento es bioequivalente con al menos dos formas de dosificación de liberación estándar suministradas a intervalo de cuatro horas cuando se midió mediante C_{max} y AUC para análisis sérico en sujetos humanos. En una realización preferida, el invento es bioequivalente con al menos tres formas de dosificación de liberación estándar suministradas a intervalos de cuatro horas cuando se midió mediante C_{max} y AUC para análisis sérico en sujetos humanos. En una realización preferida, la composición según el invento es bioequivalente con al menos seis formas de dosificación de liberación estándar suministradas a intervalos de cuatro horas cuando se midió mediante C_{max} y AUC para análisis sérico en sujetos humanos.

Como se utiliza en la presente en relación con una realización preferida, el término bioequivalente se utiliza según su significado común, es decir una composición que exhibe entre 80% y 125% de C_{max} y AUC para análisis sérico en sujetos humanos de una forma de dosificación de liberación estándar.

Según una realización del invento, una cantidad de fenilefrina es formulada para liberación sostenida dentro de un núcleo de tableta. Como se utiliza en la presente, el término liberación sostenida se refiere a la liberación del agente activo desde la composición farmacéutica de tal manera que se vuelve disponible para bioabsorción en el sujeto, principalmente en el tracto gastrointestinal del sujeto, durante un periodo prolongado de tiempo, tal como entre 1 y 24 horas

aproximadamente o más. En ciertas realizaciones de la composición del invento, ese periodo de tiempo será de al menos 8 horas aproximadamente, al menos 12 horas aproximadamente, o al menos 24 horas aproximadamente. El término liberación sostenida incluye lo que de otra manera se conocía como liberación extendida, liberación controlada, o liberación sostenida. La tasa de liberación del agente activo se controla principalmente mediante la disolución del agente activo en el fluido gastrointestinal y su difusión subsiguiente fuera de la tableta independiente de pH, pero también se puede influenciar por procesos físicos de desintegración y erosión de la tableta. Debido a la vida media relativamente corta de la fenilefrina, las concentraciones séricas terapéuticas de fenilefrina son principalmente resultado de la liberación de fenilefrina desde la tableta durante un periodo de tiempo prolongado. Las formulaciones según el invento proporcionan una dosis única de fenilefrina para lograr una concentración sérica terapéutica de fenilefrina en un sujeto en necesidad de la misma durante un periodo de tiempo extendido a fin de proporcionar un efecto terapéutico de la fenilefrina en el sujeto. En realizaciones preferidas de este invento, la fenilefrina es liberada a partir de la tableta para resultar en una concentración sérica terapéutica de fenilefrina durante al menos 8 horas, o al menos 12 horas o al menos 24 horas a partir de una dosis única. La tasa de liberación desde la tableta es independiente de pH, pero es altamente dependiente del perfil de solubilidad para la fenilefrina. Agentes activos diferentes a la fenilefrina tienen diferentes tasas de liberación con relación a la fenilefrina, y por lo tanto no son predictivos para las composiciones según el invento.

En una realización preferida, la fenilefrina se utiliza en combinación con un ingrediente activo adicional. Cuando la fenilefrina se utiliza en combinación con una antihistamina, las antihistaminas pueden ser antagonistas H1 o H2 u otros tipos de inhibidores de liberación de histaminas. Los antagonistas H1 pueden ser sedativos o no sedativos, tales como difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prometazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, y loratadina, entre otros. Ejemplos de antagonistas H2 incluyen, pero no están limitados a, cimetadina, famotadina, nizatidina, y ranitidina. Ejemplos de inhibidores de liberación de histamina incluyen, pero no están limitados a cromolina.

Si el ingrediente activo opcional utilizado tiene solubilidad en agua similar a la fenilefrina, éste se puede localizar dentro del núcleo de la tableta, es decir, dentro de la matriz polimérica para una liberación controlada. En realizaciones adicionales, el ingrediente activo opcional utilizado tiene una vida media larga en comparación con la fenilefrina y no requiere

liberación controlada, pero en cambio se libera a una tasa de liberación rápida o inmediata mientras la fenilefrina se libera a una tasa sostenida. En tales casos, el ingrediente(s) activo opcional se puede localizar fuera del núcleo de la tableta.

El núcleo de la tableta también puede incluir un material vehículo farmacéuticamente aceptable inactivo. El término vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a cualquier sólido no tóxico, relleno semisólido o líquido, diluyente, material encapsulador o formulación auxiliar de cualquier tipo. Vehículos farmacéuticos apropiados se describen en Gennaro, (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company. En una realización preferida el material vehículo comprende excipientes farmacéuticos sólidos tales como almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada seca, y similares. En una realización preferida, el núcleo de la composición farmacéutica del invento además comprende lactosa, la cual puede estar en cualquiera de sus grados farmacéuticamente aceptables, incluyendo por ejemplo, β - lactosa, α - lactosa anhidra, monohidrato de α - lactosa. En ciertas instancias puede ser importante controlar el contenido de agua de los materiales utilizados en la formulación de la composición farmacéutica, por ejemplo proporcionar estabilidad de largo plazo, por ejemplo durante al menos uno, dos, tres o más años, y/o para controlar el crecimiento microbiano durante almacenamiento prolongado. En aquellas instancias, se pueden preferir formas anhidras de materiales transportadores.

El polímero de liberación sostenida que comprende el núcleo de la tableta es hidroxipropilmetilcelulosa. El polímero de liberación sostenida puede estar presente en una cantidad entre 15% y 50%, preferiblemente entre 20 y 40%, más preferiblemente entre 25% y 35% aproximadamente y aún más preferiblemente entre 29% y 31% aproximadamente por peso de la tableta. Según una realización del invento, el polímero de liberación sostenida comprende hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 30% aproximadamente por peso total de la tableta. En una realización preferida, los polímeros de liberación sostenida se combinan con lactosa como un componente principal de la tableta. Por ejemplo, para una tableta que comprende 30% aproximadamente por peso de hidroxipropilmetilcelulosa y 4% por peso de hidroxipropilmetilcelulosa, 59.5% por peso aproximadamente de la tableta puede ser lactosa.

Ejemplos de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa que se pueden utilizar en el presente invento incluyen aquellos disponibles en Dow Chemical Co. (Michigan, USA) bajo la marca

Methocel, tal como, Methocel K100M CR, Methocel K3, Methocel K15M, y similares. La hidroxipropilmetilcelulosa también se conoce como hipromelosa.

Como un ejemplo de un material aglomerante, los polímeros de hidroxipropilcelulosa se pueden utilizar en el presente invento incluyendo, por ejemplo, aquellos disponibles bajo las
 5 marcas Klucel™, Klucel JF™, Klucel HF™, y Nisso HPC™ de Nipón Soda Co., Ltd. (Tokio, Japón), tal como HPC- L™, HPC- M™, y similares. La hidroxipropilmetilcelulosa puede estar presente en las composiciones del invento en una cantidad de hasta 10% aproximadamente, preferiblemente hasta 7.5% aproximadamente, más preferiblemente hasta 4% aproximadamente del peso total de la composición. Éteres de celulosa adicionales pueden estar presentes en la
 10 tableta, fuera del núcleo, además de la hidroxipropilcelulosa, tal como otros polímeros solubles en agua o expandibles incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, acacia, goma tragacanto, goma guar, goma de karaya, alginatos, gelatina, albúmina y similares.

Las formas de dosificación según el invento son sólidas, y pueden tomar cualquier forma habitual para administración oral, tal como un tableta, una píldora, una cápsula, y similares. Un
 15 ejemplo preferida de la forma de dosificación sólida es una tableta comprimida. Las formas de dosificación según el invento pueden además contener excipientes estándares, tales como desintegrantes, deslizantes, agentes aglomerantes, y antiadherentes.

Una formulación de liberación sostenida del presente invento además puede comprender aditivos farmacéuticos incluyendo, pero sin limitar a: lubricantes tales como estearato de
 20 magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico en polvo, aceites vegetales hidrogenados, talco, glicol de polietileno, y aceite mineral; colorantes tales como varios colores FD&C; aglomerantes tales como sacarosa, lactosa, gelatina, pasta de almidón, acacia, tragacanto, povidona, glicol de polietileno, pululana y miel de maíz; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y talco; agentes tensoactivos tales como laurilsulfato sódico, sulfosuccinato de dioctilo y
 25 sodio, trietanolamina, sorbitan de polioxietileno, poloxalkol, y sales de amonio cuaternario; preservativos y estabilizadores, excipientes tales como lactosa, manitol, glucosa, fructosa, xilosa, galactosa, sacarosa, maltosa, xilitol, sorbitol, cloruro, sulfato y sales de fosfato de potasio, sodio, y magnesio; y/o cualquier otro aditivo farmacéutico conocido por aquellos con experiencia en el estado de la técnica tales como celulosa microcristalina o fosfato de dicalcio. También se pueden
 30 incluir excipientes de tabletas estándares en las formulaciones según el invento.

Opcionalmente, la mezcla de fenilefrina, polímero de liberación sostenida, y excipientes se puede convertir en gránulos mediante medios convencionales. Por ejemplo, se puede utilizar un proceso de granulación en húmedo incluyendo alcohol. En una realización, las tabletas se fabrican mediante mezclado y granulación en seco de los ingredientes activos con excipientes, la adición de agentes anti- oxidantes, agentes quelantes, agentes de expulsión de humedad, u otras ayudas de estabilización tales como estearato de magnesio, y control de niveles de humedad en el producto granulado/comprimido para prevenir degradación de fenilefrina, utilización de una sal de fenilefrina recubierta o uso de un proceso de fabricación de combinación el cual separa la sal de fenilefrina desde un proceso de granulación en húmedo e incorpora el ingrediente activo en el proceso mediante granulación en seco o mezclado. La compresión directa y otros métodos convencionales se pueden utilizar para formar tabletas. Opcionalmente, la mezcla o la mezcla granulada se pueden comprimir en un núcleo y recubrir con una película polimérica.

Los análisis de estabilidad y degradación se pueden realizar según estándares de la Conferencia Internacional sobre Harmonización (ICH por su sigla en ingles) como se describe en pautas de “Impurezas en Nuevos Productos Farmacológicos” para simular dos o más años de vida en almacenamiento. Por ejemplo, la prueba de estabilidad se puede realizar a 40 grados centígrados /humedad relativa del 75% durante un periodo de 3 meses. Las condiciones de almacenamiento farmacéutico estándar se conocen en el estado de la técnica. Las composiciones según el invento se pueden probar para evaluar si cumplen con todas las pautas ICH para ensayo farmacéutico activo con niveles degradantes los cuales están por debajo de los límites de reporte, preferiblemente por debajo de límites de identificación, más preferiblemente por debajo de límites de calificación.

El invento además proporciona una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición exhibe una liberación sostenida de fenilefrina desde la composición cuando entra en contacto con fluido intestinal simulado USP. En este aspecto del invento, la composición farmacéutica es formulada tal que cuando se prueba en métodos in vitro que simulan condiciones in vivo, la composición farmacéutica se puede analizar para demostrar una liberación sostenida de fenilefrina a partir de la composición. En una realización, la composición farmacéutica proporcionará una liberación sostenida durante un periodo de al menos 8 horas tal que se puede realizar una determinación que menos de la cantidad total de fenilefrina se ha disuelto en el fluido intestinal simulado durante ese

periodo de tiempo. En realizaciones adicionales, el periodo de tiempo es al menos de 12 horas, al menos de 16 horas, al menos de 20 horas o al menos de 24 horas.

En una realización preferida la composición exhibe liberación sostenida de fenilefrina tal que no más de 30% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma sea liberada desde la composición farmacéutica dentro de un hora de contacto con el fluido intestinal simulado USP, no más de 60% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada desde la composición farmacéutica dentro de cuatro horas, no más de 90% de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada desde la composición farmacéutica dentro de 8 horas aproximadamente, y al menos 99% por ciento de la fenilefrina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada desde la composición farmacéutica dentro de 24 horas aproximadamente.

El sujeto a quien la composición según el invento se le va a administrar no es restringido. La dosificación varía dependiendo del tamaño y la edad del paciente, la severidad de los síntomas, y similares. La administración preferiblemente se realiza ajustando la dosificación en base en varios factores tomados en cuenta para aquellos con experiencia en el estado de la técnica, en los que se incluye la edad del sujeto, peso, respuesta de dosis anterior, y se administra preferiblemente una o dos veces al día.

EJEMPLOS

El presente invento se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Las alternativas serán manifiestas a aquellos con experiencia en el estado de la técnica y se considerarán dentro del alcance del invento, y por lo tanto los ejemplos no se deben considerar como una restricción del invento.

25 Ejemplo 1: Formulación de la tableta

Una tableta se preparó con los siguientes componentes:

Monohidrato de lactosa	297.5 mg
Metocel K100M CR ¹	150.0 mg
HCl de fenilefrina	30.0 mg
30 Klucel EXK ²	20.0 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg

Total: 500.0 mg

¹: hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) 2208, contenido de metoxilo 19- 24%, contenido de hidroxipropilo 7- 12%.

²: hidroxipropilcelulosa.

- 5 El HCl de fenilefrina se pasó a través de un tamiz de 30 mesh. Se cargó monohidrato de lactosa, Metocel K100M CR, HCl de fenilefrina y Klucel EXF en una mezcladora y se mezcló hasta alcanzar uniformidad. Se pasó una porción de la mitad del estearato de magnesio a través de un tamiz de 30 mesh y se agregó a la mezcladora con la mezcla uniforme, y se mezcló durante 1- 3 minutos adicionales. La mezcla resultante se granuló con un rodillo/compactador, y se
- 10 dimensionó con un molino, y se mezcló durante 1- 3 minutos adicionales. La porción restante de estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de 30 mesh y se mezcló con la mezcla durante 1- 3 minutos. La mezcla se comprimió en tabletas. En un procedimiento alterno, la porción entera de estearato de magnesio se pasó a través de un tamiz de 30 mesh y se cargo a la mezcla en el mezclador en un único paso. La mezcla se mezcló durante 1- 3 minutos y los gránulos resultantes
- 15 se comprimieron en una tableta.

Ejemplo 2: Perfil de disolución de Tabletetas

- El perfil de liberación de HCl de fenilefrina desde una tableta según el Ejemplo 1 se estudió durante un periodo de tiempo de 24 horas. El estudio de disolución se realizo con fluido
- 20 intestinal simulado USP utilizando un juego de agitación USP Apparatus II a 50 rpm. En cada intervalo de tiempo, se analizó una muestra de la solución para determinar el porcentaje de HCl de Fenilefrina disuelto.

Tabla 1 – Perfil de Disolución

Tiempo (horas)	Porcentaje Disuelto
1	28.5
2	42.7
4	61.5
8	83.3
12	94.5
16	99.7

24	103.2
----	-------

Ejemplo 3: Estudio de Bioequivalencia.

La bioequivalencia se estudio según las pautas aceptadas (ver Administración de Alimentos y Fármacos, *Guía para la Industria: Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para Productos Farmacéuticos Administrados de Manera Oral – Consideraciones Generales*, Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos, Marzo 2003; ver también Administración de Alimentos y Fármacos, *Enfoques Estadísticos para Establecer Bioequivalencia*, Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos, Enero 2001). El estudio comparó una dosis única de fenilefrina de 30 mg en una tableta según el invento con dos tabletas de liberación inmediata de fenilefrina de 10 mg (Tabletas de descongestionante nasal Sudafed PE™ de 10 mg) administradas a intervalos de cuatro horas. Veinticuatro voluntarios sanos participaron en el estudio. El día de estudio 1, se administró de manera aleatoria a los pacientes una única dosis oral de la tableta de prueba o dos dosis de la tableta de comparación. Después de un periodo de lavado de tres días, los sujetos retornaron y se les administró el tratamiento alternativo según aleatorización. La administración farmacéutica fue asistida con 240 mL de agua a temperatura ambiente.

Durante cada periodo de estudio, se recolectaron 29 muestras de sangre (6 mL cada una) de cada sujeto en los siguientes puntos de tiempo: una hora antes de la dosificación y después de la administración de la dosis en 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2.3, 4, 4.25, 4.5, 4.75, 5, 5.25, 5.5, 5.75, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, y 24 horas. Por lo general, la fenilefrina fue bien tolerada ya sea como una única dosis oral de una tableta de liberación extendida de 8 horas de 30 mg o como dos tabletas de liberación inmediata de 10 mg administradas de manera consecutiva a intervalos de cuatro horas cuando se administran bajo condiciones de ayuno. Las figuras 2 y 3 presentan los resultados de manera grafica. Un resumen de los análisis estadísticos se presenta en las Tablas 2- 4.

Tabla 2 – Resumen de Parámetros Farmacocinéticos Ln- Transformados

Fenilefrina	C_{max} Ln-Transformada	AUC_{0-1} Ln-Transformada	$AUC_{0-\infty}$ Ln-Transformada

Media geométrica de producto de prueba	82.83	329.98	392.00
Media geométrica de producto de referencia	89.28	356.81	450.68
% Proporción	92.77	92.48	86.98
Intervalos de Confianza del 90%	(86.22, 99.82)	(86.6, 98.76)	(80.84, 93.59)

Tabla 3- Resumen de los parámetros farmacocinéticos

Fenilefrina	C_{max}	AUC₀₋₁	AUC_{0-∞}
Media de cuadrados mínimos de producto de prueba	86.26	346.94	412.34
Media de cuadrados mínimos de producto de referencia	92.04	363.35	469.51
% Proporcional	92.77	92.48	87.82
Intervalos de Confianza del 90%	(87.22, 100.22)	(89.79, 101.17)	(80.29, 95.35)

Tabla 4- Resumen de los parámetros farmacocinéticos

Fenilefrina	T_{max}[*]	k_e	t_{1/2}	C^t
Media de los cuadrados mínimos del producto de prueba	NA	0.3500	2.09	5.80

Media de cuadrados mínimos del producto de referencia	NA	0.4802	1.60	5.88
% Proporcional	NA	72.89	129.99	98.67
Intervalos de Confianza del 90%	NA	(60.05, 85.72)	(109.4, 150.58)	(97.55, 99.79)

*El valor p para T_{max} (<0.0001) se basa en la prueba de los signos de Wilcoxon

Los intervalos de confianza de 90% respecto a la proporción de la media geométrica de prueba a la media geométrica de referencia están dentro de los límites de 80% y 125% para los parámetros farmacocinéticos C_{max} , AUC_{0-t} , y AUC_{∞} de los datos ln- transformados.

5

Los parámetros pertinentes se entienden como sigue:

k: concentración farmacológica máxima obtenida directamente de los datos sin interpolación.

10 T_{max} : tiempo para la concentración farmacológica máxima obtenido directamente de los datos sin interpolación.

C_t : la última concentración de plasma medida; la última concentración por encima de la LOQ inferior después de una dosis.

15

$\lambda_z(K_{elim})$: constante de tasa Terminal o de eliminación determinada a partir de la inclinación de la curva concentración de fármaco- tiempo utilizando regresión lineal sobre puntos de datos terminales de la curva.

20 AUC_{0-t} : Área bajo la curva concentración- tiempo desde cero a tiempo t, calculada bajo la regla trapezoidal, donde t es el último punto de tiempo con concentración medible.

$AUC_{0-\infty}$ Área bajo la curva desde tiempo cero hasta infinito, calculada mediante:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$$

Donde C_t es la última concentración farmacéutica medible y λ_z es la constante de tasa terminal o de eliminación.

$T_{1/2}$ vida media terminal o de eliminación del fármaco, calculada mediante la ecuación:

$$t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$$

Ejemplo 4 – Tableta de liberación sostenida de fenilefrina de liberación dual

El siguiente ejemplo proporciona una formulación farmacéutica que comprende fenilefrina en dos partes, la primera parte comprende una formulación de liberación inmediata y la segunda parte comprende entre 18 – 22 mg de fenilefrina en una formulación de liberación sostenida de orden cero o casi cero. La capa liberada inmediata podría ser como recubrimiento activo o una capa liberada inmediata de una tableta de dos o tres capas. La porción de liberación sostenida de orden cero o casi cero podría ser como tableta de núcleo o como una capa de una tableta de dos o tres capas.

Por consiguiente, la composición puede comprender la siguiente porción de liberación sostenida y porciones de liberación inmediata.

Porción de liberación sostenida:

Componente	Rangos porcentuales de peso
Hidrocloruro de fenilefrina	1- 50
Celulosa microcristalina NF	0- 60
Sodio de carboximetilcelulosa o sal de calcio	10- 60
Hidroxipropilcelulosa	20- 40
Dióxido de silicio coloidal	0- 2
Estearato de magnesio	0.2- 2.0

20 Recubrimiento de liberación inmediata de tres partes:

Parte A: Recubrimiento de Sello:

Componente	Peso objetivo (g/tableta)	Porcentajes de peso objetivo en la solución (p/p)
Agua USP	0.00	0.00
Glicol de Polietileno 3350	1.67	2.28%
Metocel E- 5 Premium LV	8.33	11.36%
Totales	10.00	13.64%

Parte B: Recubrimiento Activo. (Asumiendo 10 mg de PE en el recubrimiento)

Componente	Peso objetivo (g/tableta)	Porcentajes de peso objetivo en la solución (p/p)
Agua USP	0.00	0.00
Glicol de Polietileno 3350	3.65	1.35%
Metocel E- 5 Premium LV	14.60	5.38%
Loratadina	5.00	1.84%
Opaspray azul K- 1- 4108*	8.20	3.02%
Fenilefrina HCl 150 mesh	10.00	3.69%
Totales	41.45	15.28%

5 Información adicional para Recubrimiento Activo (B): Rangos Potenciales para PE

Componente	Peso objetivo (g/tableta)	Porcentajes de peso objetivo en la solución (p/p)
fenilefrina HCl 150 mesh	8.00	3.10%
Fenilefrina HCl 150 mesh	12.00	4.22%

Parte C: Recubrimiento de sello:

Componente	Peso objetivo (g/tableta)	Porcentajes de peso objetivo en la solución (p/p)
Agua USP	0.00	0.00
Glicol de Polietileno 400	0.75	2.27%
Metocel E- 5 Premium LV	3.75	11.37%
Totales	4.50	13.64%

Los resultados presentados en los Ejemplos y Figuras son no limitantes. A partir de la descripción anterior, se pueden indagar las características esenciales del presente invento y, sin apartarse del espíritu y alcance del mismo, se pueden realizar varios cambios y modificaciones del invento

5 para adaptar esté a varios usos y condiciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en la forma de una dosificación sólida para administración oral, la composición comprendiendo un núcleo que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz de liberación sostenida y que comprende además uno o más polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos fuera del núcleo.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la matriz de liberación sostenida comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde el núcleo exhibe un incremento en la resistencia a la desintegración y erosión en el tracto gastrointestinal para permitir la liberación de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante al menos un periodo de tiempo de 8 horas.
4. La composición según la reivindicación 1, en donde el núcleo exhibe un incremento en la resistencia a la desintegración y erosión en el tracto gastrointestinal para permitir la liberación de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante al menos un periodo de tiempo de 12 horas.
5. La composición según la reivindicación 1, en donde el núcleo exhibe un incremento en la resistencia a la desintegración y erosión en el tracto gastrointestinal para permitir la liberación de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma durante al menos un periodo de tiempo de 24 horas.
6. La composición según la reivindicación 1, en donde los polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos se seleccionan a partir de un grupo que consiste en éteres celulósicos solubles en agua, óxido de polietileno, y mezclas de los mismos.

7. La composición según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. La composición de la reivindicación 5, en donde el éter celulósico soluble en agua se selecciona del grupo que consta de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa y mezclas de las mismas.
9. La composición de la reivindicación 1, en donde el polímero hidrofóbico es ácido acrílico entrecruzado.
10. La composición de la reivindicación 1, en donde la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprende aproximadamente entre el 1 y 25% del peso de la tableta, y la hidroxipropilmetilcelulosa comprende aproximadamente entre 10 y 50% del peso de la tableta.
11. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición es estable bajo condiciones de almacenamiento farmacéutico estándar durante al menos dos años.
12. Una composición farmacéutica formulada para liberación sostenida de dosis de fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos 8 horas después de administrar una dosis única a un sujeto humano, la composición comprendiendo fenilefrina dentro de una matriz polimérica, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 80% y 125% de las AUC promedio y/o C_{max} obtenidas cuando se administran dos dosis de formulación de liberación inmediata estándar que comprenden 10 mg de fenilefrina.
13. Una composición farmacéutica formulada para la liberación sostenida de dosis de fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos 12 horas después de administrar una dosis única a un sujeto humano, la composición comprendiendo fenilefrina dentro de una matriz polimérica, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano

equivalente a entre 80% y 125% de las AUC promedio y/o C_{max} obtenidas cuando se administran dos dosis de formulación de liberación inmediata estándar comprendiendo 10 mg de fenilefrina

14. Una composición farmacéutica formulada para la liberación sostenida de dosis de
5 fenilefrina terapéuticamente efectiva durante al menos 24 horas después de administrar una dosis única a un sujeto humano, la composición comprendiendo fenilefrina dentro de una matriz polimérica, en donde la composición exhibe una AUC promedio y/o C_{max} en el sujeto humano equivalente a entre 80% y 125% de las AUC promedio y/o C_{max} obtenidas cuando se administran dos dosis de formulación de liberación inmediata estándar que comprende 10 mg de fenilefrina
10
15. Una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha composición cuando se administra una vez a un sujeto exhibe AUC promedio y/o C_{max} que es al menos 80% de AUC promedio y/o C_{max} exhibidas por dos dosis de una composición
15 farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.
16. Una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha composición cuando se administra una vez a un sujeto exhibe AUC promedio y/o C_{max} que es al
20 menos 80% de AUC promedio y/o C_{max} exhibidas por tres dosis de una composición farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.
17. Una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una matriz polimérica de liberación sostenida, en donde dicha
25 composición cuando se administra una vez a un sujeto, exhibe AUC promedio y/o C_{max} que es al menos 80% de AUC promedio y/o C_{max} exhibidas por seis dosis de una composición farmacéutica que contiene 10 mg de fenilefrina y no matriz polimérica de liberación sostenida.
18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 12- 17 en donde la
30 matriz polimérica de liberación sostenida comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

19. La composición de la reivindicación 1 comprendiendo un agente terapéutico.

20. La composición de la reivindicación 19 en donde el agente terapéutico adicional se localiza fuera del núcleo.

5

21. La composición de la reivindicación 18 en donde el agente terapéutico adicional se elige del grupo que consta de una antihistamina, un analgésico y combinaciones de los mismos.

10 22. La composición de la reivindicación 19 en donde la antihistamina se elige a partir de un grupo que consta de difenhidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prometazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cimetadina, famotidina, nizatidina, ranitidina, cromolina y combinaciones de las mismas.

15 23. Una composición farmacéutica que comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición exhibe una liberación sostenida de fenilefrina desde la composición cuando se coloca en contacto con fluido intestinal simulado USP.

20 24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23 la cual suministra una liberación sostenida por un periodo de por lo menos 8 horas de tal modo que puede efectuarse una determinación en el sentido que menos del total de la cantidad de fenilefrina ha sido disuelta en el fluido intestinal simulado USP sobre dicho periodo de tiempo.

25 25. Una composición farmacéutica la cual comprende fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición exhibe una liberación sostenida de fenilefrina a partir de la composición al hacer contacto con el fluido intestinal simulado USP, de tal manera que no más del 30 por ciento de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica en cuestión de una hora, no más del 60 por ciento de la fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica en cuestión de cuatro horas, no más del 90 por ciento de la
30 fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica en cuestión de ocho horas, y por lo menos un 99 por ciento de la

fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es liberada a partir de la composición farmacéutica en cuestión de 24 horas.

5 26. La composición de la reivindicación 25 la cual comprende un agente terapéutico adicional.

10 27. La composición de la reivindicación 26 en donde el agente terapéutico adicional es escogido a partir del grupo que consiste de un antihistamínico, un analgésico, y combinaciones de los mismos.

15 28. La composición de la reivindicación 27 en donde el antihistamínico es escogido a partir del grupo que consiste de difenihidramina, clorfeniramina, tripelenamina, prométazina, clemastina, doxilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cimetadina, famotidina, nizatidina, ranitidina, cromolina, y combinaciones de los mismos.

FIGURE 1
Dissolution Profile of a Tablet

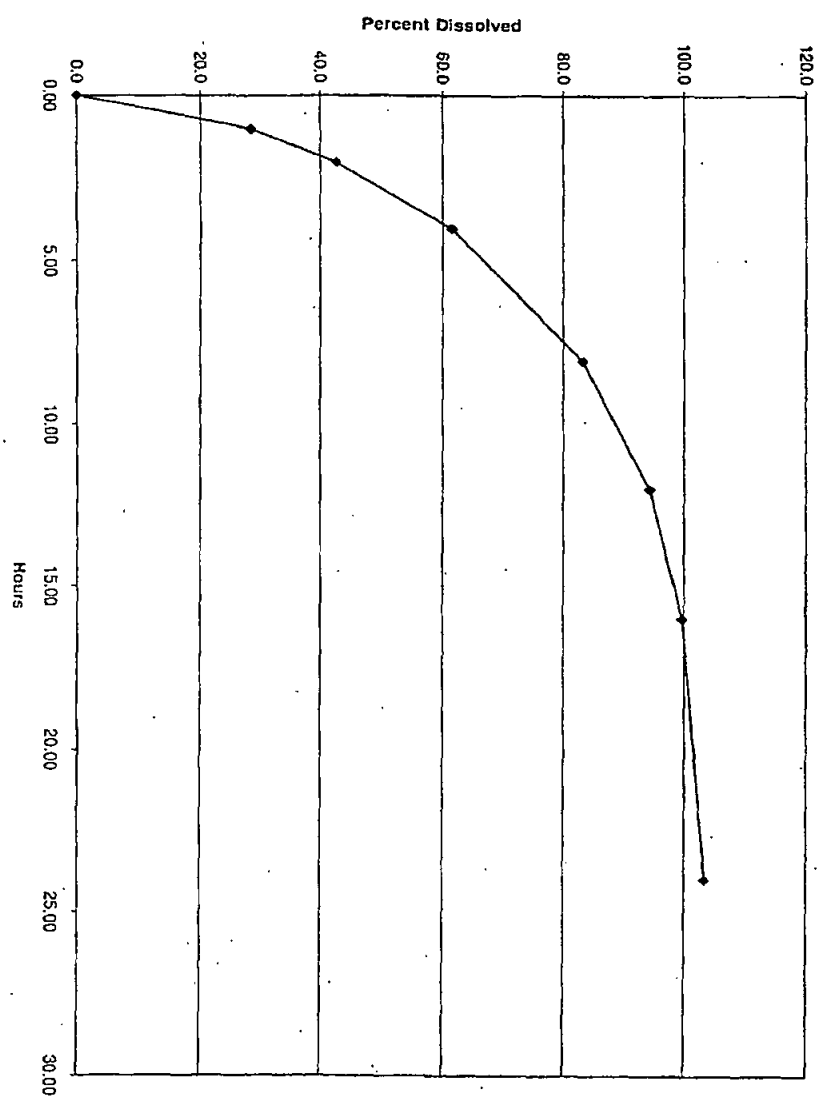


FIGURE 2
Mean Plasma Concentration (0 - 24

N=24

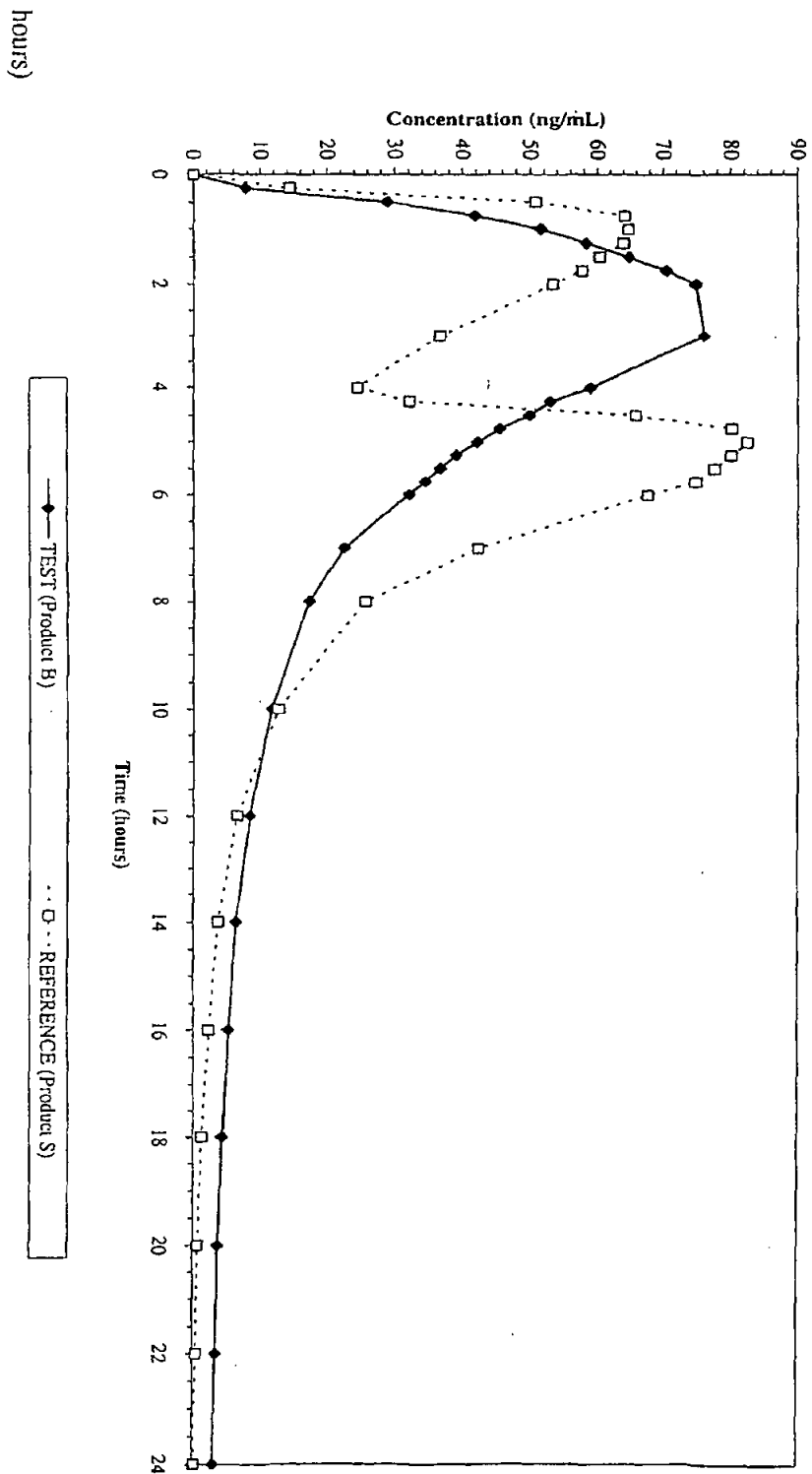
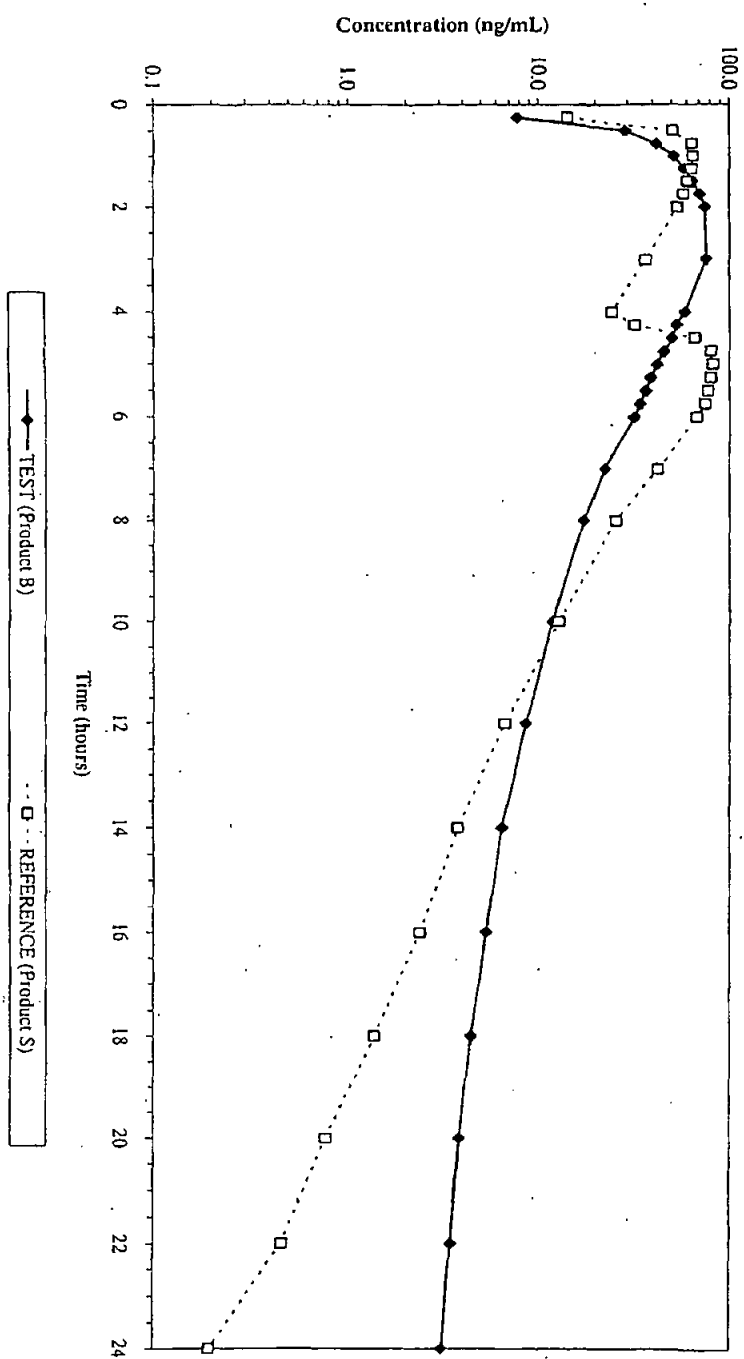


FIGURE 3
Mean Plasma Concentration (0 – 24 hours) Semi-Logarithmic Scale

N=24



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/143155 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(21) International Application Number:
PCT/US2007/013047

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/810,021 1 June 2006 (01.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.**
[US/US]; 3030 Jackson Avenue, Memphis, Tennessee 38151 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **PATTON, John, W.** [US/US]; 1676 E. Churchill Downs, Germantown, Tennessee 38138 (US). **KABIR, Mohammed** [US/US]; 10225 Mays Glade Drive, Lakeland, Tennessee 38002 (US). **REO, Joseph, P.** [US/US]; 4325 Cool Springs Cove, Lakeland, Tennessee 38002 (US).

(74) Agent: **GOLDEN, Matthew, J.**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-1-6 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).

Declaration under Rule 4.17:

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

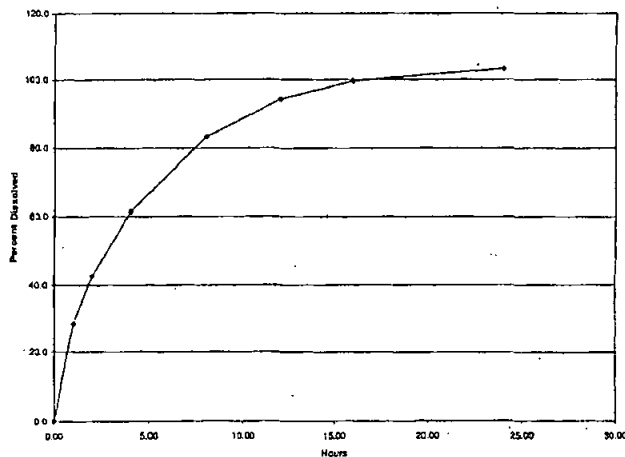
Published:

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM CONTAINING PHENYLEPHRINE

Dissolution Profile of a Tablet



(57) Abstract: Pharmaceutical compositions comprising phenylephrine in a sustained release oral dosage formulation. Compositions can comprise phenylephrine alone or phenylephrine in combination additional pharmaceutically active substances such as an antihistamine and/or an analgesic.

WO 2007/143155 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/013047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/22 A61K9/36 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, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2005/095288 A1 (HONEA DICKEY [US]) 5 May 2005 (2005-05-05) paragraph [0003] paragraph [0022] - paragraph [0026] paragraph [0033] - paragraph [0036]	1-8, 19, 20 1-11, 19-22
X Y	US 3 558 768 A (KLIPPEL KENNETH R) 26 January 1971 (1971-01-26) claim 1 example 3	1, 3, 6-8 1-11, 19-22
Y	US 2006/057205 A1 (SRINIVASAN VISWANATHAN [US] ET AL) 16 March 2006 (2006-03-16) example 19 ----- -/-	1-11, 19-22

☒ 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2008

Date of mailing of the international search report

19/09/2008

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

Sindel, Ulrike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/013047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAMDANI JAMILA ET AL: "Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol. 245, no. 1-2, 1 October 2002 (2002-10-01), pages 167-177, XP002484422 ISSN: 0378-5173 abstract paragraph [02.4]	1-11, 19-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/013047

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:
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:

see additional sheet

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.:

1-11, 19-22

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-11, 19-22

solid dosage form for oral administration comprising a core comprising phenylephrine in a sustained release matrix and further comprising one or more hydrophilic or hydrophobic polymers outside the core

2. claim: 12; 18 part.

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a polymer matrix formulated for sustained release of phenylephrine for at least eight hours, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or Cmax obtained when two doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered

3. claim: 13; 18 part.

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained release polymer matrix formulated for sustained release of phenylephrine for at least twelve hours, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or Cmax obtained when three doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered

4. claim: 14; 18 part.

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a polymer matrix formulated for sustained release of phenylephrine for at least twenty four hours, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in the human subject equivalent to 80% to 125% of the AUC and/or Cmax obtained when six doses of a standard immediate release formulation comprising 10 mg of phenylephrine is administered

5. claim: 15; 18 part.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained release polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in a subject when administered once, which is at least 80% of the mean AUC and/or Cmax obtained when two doses of a formulation comprising 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix is administered

6. claim: 16; 18 part.

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained release polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in a subject when administered once, which is at least 80% of the mean AUC and/or Cmax obtained when three doses of a formulation comprising 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix is administered

7. claim: 17; 18 part.

Pharmaceutical composition comprising phenylephrine in a sustained release polymer matrix, wherein the composition exhibits a mean AUC and/or Cmax in a subject when administered once, which is at least 80% of the mean AUC and/or Cmax obtained when six doses of a formulation comprising 10 mg of phenylephrine and no sustained release polymer matrix is administered

8. claims: 23-24

A pharmaceutical composition comprising phenylephrine exhibiting a sustained release of phenylephrine

9. claims: 25-28

A pharmaceutical composition comprising phenylephrine exhibiting a sustained release of phenylephrine when contacted with USP simulated intestinal fluid, such that no more than 30 percent of the phenylephrine is released within one hour, no more than 60 percent within four hours, no more than 90 percent within eight hours and at least 99 percent within 24 hours.

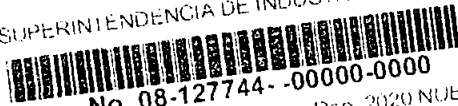
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/013047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005095288	A1	05-05-2005	NONE
US 3558768	A	26-01-1971	NONE
US 2006057205	A1	16-03-2006	NONE



No. 08-127744-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:27:36 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Lia 11 PATENTE/II Eje 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68



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 Mauricio

Fecha 02 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 70

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	8 127744
	Solicitud internacional	PCT/US2007/013047
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7451
	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.08-127744

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 ☐ _____