



Industria y
S U P E R I N T E

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-296682- -00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:49:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE FEXOFENADINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO NEWY, JERSEY, BRIDGEWATER, U.S.A.

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-296682- -00000-0000 Fecha: 2013-12-19 15:49:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 42
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/059147	Fecha 2012/05/16
Publicación Internacional No.		WO 2012/159960 A1	Fecha 2012/11/29
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FEXO FENADINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/048, A61K 031/4545, A61K 047/010			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Bridgewater	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		New Jersey	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estado de Delaware, Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BADABHAGNI		Sudhakara Rao	Hindú
2. JAISWAL		Nilesh	Hindú
3. KHULLAR		Praveen	Hindú
4. PRASAD		Kum	Hindú
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		París	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 París, Francia
2. Francia		París	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 París, Francia
3. Francia		París	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 París, Francia
4. Francia		París	c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 París, Francia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
INDIA		IN	1727/CHE/2011
U.S.A.		US	61/499,856
EUROPA		EP	11305923.2
(32) FECHA (AAAA/MM/DD)			
2011/05/20			
2011/06/22			
2011/07/13			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-128165</u> No. <u>13-130469</u>	Fecha: <u>2013/12/11</u> Fecha: <u>2013/12/17</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>TD#23555 055</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	



17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>23</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>15</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales a 10 por \$150.000.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number

WO 2012/159960 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/059147
- (22) International Filing Date:
16 May 2012 (16.05.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
1727/CHE/2011 20 May 2011 (20.05.2011) IN
61/499,856 22 June 2011 (22.06.2011) US
11305923.2 13 July 2011 (13.07.2011) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 55
Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BADABHAGNI,
Sudhakara Rao [IN/FR]; c/o Sanofi, Patent Department,
54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). JAISWAL, Nilesch
[IN/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,
F-75008 Paris (FR). KHULLAR, Praveen [IN/FR]; c/o
Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Par-
is (FR). PRASAD, Kum [IN/FR]; c/o Sanofi, Patent De-
partment, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).
- (74) Agent: CARION-TARAVELLA, Brigitte; c/o Sanofi,
Patent Department, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING FEXOFENADINE

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation of fexofenadine hydrochloride in a solvent system suit-
able as a liquid fill composition. In another aspect, the invention also relates to a process for the preparation of the said pharmaceut-
ical formulation and the use of said composition for the preparation of a drug for the treatment of allergic reactions in a patient.

WO 2012/159960 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FEXOFENADINA

CAMPO DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica estable de hidrocloruro (HCl) de fexofenadina para administración oral.

En particular, la invención se refiere a una formulación mejorada que comprende hidrocloruro de fexofenadina y excipientes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente encapsulada en una cápsula blanda de gelatina.

La presente invención también se refiere además a un proceso para la preparación de dicha composición farmacéutica y al uso de dicha composición farmacéutica para preparar un producto farmacéutico para tratar reacciones alérgicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

La fexofenadina al tener una baja solubilidad en disolución acuosa, presenta problemas que dificultan la formulación de dichos compuestos para la administración eficaz a pacientes. Una formulación bien diseñada debe, como mínimo, ser capaz de presentar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto hidrofóbico en el sitio de absorción deseado, en una forma absorbible. Incluso esta mínima funcionalidad es difícil de conseguir cuando la administración del agente terapéutico hidrofóbico requiere la interacción con entornos fisiológicos acuosos, tales como los fluidos gástricos y los fluidos intestinales. Además, la absorción del fármaco en diferentes individuos podría diferir significativamente debido a diferencias en la función gastrointestinal e ingesta de alimentos. Por lo tanto, es bastante difícil determinar y controlar la dosificación.

La fexofenadina [ácido (+)-4-[1-hidroxi-4-[4(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil-butyl]- α,α -dimetil benceno acético] es un metabolito activo del antagonista de segunda

6

generación del receptor de histamina H1 (antihistamina) terfenadina. La fexofenadina es única en que parece ser puramente no sedativa, incluso a dosis altas en modelos in-vitro. Se ha indicado que el transportador de salida glicoproteína P transporta la fexofenadina y se considera que es un determinante importante de la farmacocinética de la fexofenadina. Como la fexofenadina es el sustrato de P-gp y del polipéptido de transporte de varios aniones orgánicos (OATP), el alimento y la co-administración de fármacos tendrán un efecto significativo en su biodisponibilidad oral. Además, otro reto en la formulación de fexofenadina en formas administrables por vía oral es la baja solubilidad de la fexofenadina, especialmente en las condiciones gástricas (solubilidad de 0,2mg de fexofenadina HCl por ml de disolución acuosa de tampón pH 1,2).

También, otra dificultad en la formulación de la fexofenadina en composiciones farmacéuticas orales es su sabor desagradable, fuerte y amargo y regusto que ha dado lugar a un seguimiento bajo o incluso falta de seguimiento del tratamiento y así tiene un impacto negativo en la eficacia del tratamiento.

Dado lo anterior, la mejora de la absorción de los fármacos administrados por vía oral es el punto crucial para resolver el problema de baja disponibilidad de los fármacos poco solubles.

Hasta la fecha, se han empleado muchos métodos para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles, tal como convertirlos en sales o ésteres solubles, reducir el tamaño de partícula e incrementar el área superficial para aumentar la disolución del fármaco, añadir agentes de solubilización y semejantes. Además, aunque el ingrediente activo puede convertirse en sales solubles para la administración del fármaco, dichas sales solubles pueden revertir de nuevo a formas poco solubles debido al cambio de pH en el tracto gastrointestinal, resultando así en la precipitación de los fármacos.

También, el hidrocloreuro de fexofenadina se enfrenta a una biodisponibilidad oral reducida (hasta 33%) debido a un

metabolismo de primer paso debido a la implicación de la ruta metabólica de la Glicoproteína P.

Por lo tanto, existe una necesidad de sortear los inconvenientes mencionados anteriormente de biodisponibilidad reducida y al mismo tiempo incrementar la velocidad de absorción con el fin de acelerar la disponibilidad biológica del medicamento al máximo, para conseguir una acción farmacológica muy rápida, a la vez que se tiene una composición estable.

US 4.929.605 describe una composición farmacéutica para administración oral que comprende compuesto piperidinoalcanol y un tensioactivo no iónico tal como polisorbato 80 (Tween 80) para incrementar la absorción y biodisponibilidad del compuesto piperidinoalcanol. Este documento no describe ni sugiere una composición farmacéutica que comprenda hidrocloreto de fexofenadina y una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico. Además, este documento no se pronuncia respecto al problema técnico de mejorar la estabilidad en el almacenamiento y la vida a temperatura ambiente de una composición farmacéutica que comprende compuesto piperidinoalcanol.

WO99/08690 divulga un método para aumentar la biodisponibilidad del hidrocloreto de fexofenadina por co-administración oral de un inhibidor de la glicoproteína p tal como polietilenglicol (PEG 400 o PEG 1000) o polisorbato. No existe ninguna divulgación de ninguna composición farmacéutica que comprenda hidrocloreto de fexofenadina y una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico. Además, los inventores observaron que una combinación de hidrocloreto de fexofenadina sólo con un tensioactivo no iónico hidrofílico no es estable en el tiempo, presenta una descomposición del hidrocloreto de fexofenadina y tiene una menor biodisponibilidad que una composición según la invención.

Es así un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica líquida administrable por vía oral que

mejora la solubilidad y biodisponibilidad del hidrocloreto de fexofenadina y que es estable en el tiempo.

Los solicitantes han encontrado que este objeto puede conseguirse proporcionando una composición líquida mejorada que comprende hidrocloreto de fexofenadina y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ha resultado sorprendentemente que la solubilidad y la biodisponibilidad de la composición de hidrocloreto de fexofenadina según la invención son sustancialmente mayores comparadas con las formulaciones líquidas ya conocidas.

Ha resultado además que una forma de cápsula que contiene esta formulación reduce el sabor de los restos residuales del medicamento.

RESUMEN:

La presente invención proporciona una composición farmacéutica líquida estable administrable por vía oral, que comprende hidrocloreto de fexofenadina mediante el establecimiento de manera compuesta de las condiciones óptimas para incrementar la biodisponibilidad del fármaco, tal como la correlación entre el fármaco y los componentes acompañantes, selección de la proporción de mezclado óptima de los componentes respectivos y uso de tensioactivos específicos, contenido de agua y agentes reguladores del pH.

La presente formulación comprende una mezcla líquida de al menos un tensioactivo hidrofílico y al menos un tensioactivo hidrofóbico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una formulación apetecible y estable con una acción terapéutica rápida, mejor absorción y biodisponibilidad.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar preparaciones tales como una cápsula blanda que tienen el grado de disgregación mejorado y la velocidad de disolución mejorada a la vez que tienen la biodisponibilidad incrementada.

9

Particularmente, la invención se refiere a preparar una formulación en cápsula blanda de gelatina de hidrocloreto de fexofenadina que *in fine* permite obtener parámetros farmacocinéticos bioequivalentes a los que se obtienen con formulaciones sólidas orales convencionales de hidrocloreto de fexofenadina, por ejemplo comprimidos tales como los disponibles con la marca registrada Allegra®.

Es otro objeto más de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica, por ejemplo, una cápsula blanda, una cápsula dura, una cápsula de dos partes o comprimido que comprende la formulación de la presente invención con una estabilidad química mejorada.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para preparar la composición farmacéutica oral de la invención, que comprende disolver el hidrocloreto de fexofenadina en una cantidad apropiada de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo hidrofílico y al menos un tensioactivo hidrofóbico y llevar el pH a un intervalo aceptable mediante lo cual se incrementan la estabilidad en el almacenamiento y la vida a temperatura ambiente de la formulación.

La invención también se refiere al uso de la composición farmacéutica oral de la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento de reacciones alérgicas en un paciente.

Éstos y otros aspectos, características y ventajas de la presente invención se entenderán mejor por referencia a la descripción y reivindicaciones siguientes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

A menos que se defina otra cosa en la presente memoria, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrían los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. El significado y alcance de los términos debe ser claro; sin embargo, en el caso de

710

cualquier ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente memoria tienen prioridad sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca. A menos que se requiera otra cosa por el contexto, los términos singulares incluirán el plural y los términos plurales incluirán el singular.

Según la invención, una formulación estable significa una formulación que, en particular, presenta una alta resistencia frente a la descomposición del hidrocloreto de fexofenadina. Así, después de almacenamiento durante 3 meses a 40 grad. C. y 75% humedad, la composición farmacéutica según la presente invención habitualmente no presenta ningún signo de alto nivel de descomposición (con un nivel de impurezas totales menor de 1% en peso del hidrocloreto de fexofenadina) y contiene al menos 99% en peso del contenido inicial de hidrocloreto de fexofenadina (como se manifiesta por análisis con HPLC).

La presente invención emplea un sistema de disolvente que se consigue considerando de manera compuesta varios factores, incluyendo las condiciones óptimas para incrementar la biodisponibilidad del fármaco, tal como la correlación entre el fármaco y los componentes acompañantes, selección de la proporción de mezclado óptima de los componentes respectivos y uso de tensioactivos específicos, contenido de agua y agentes reguladores del pH.

La dosis exacta del agente activo y la formulación particular que se va a administrar depende de varios factores, por ejemplo, la afección que se va a tratar, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del hidrocloreto de fexofenadina requerida y la velocidad de liberación de éste pueden determinarse tomando como base técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*, que determinan cuánto tiempo permanece en el plasma sanguíneo una concentración particular del agente activo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

De acuerdo con esto, el primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende hidrocloreto

de fexofenadina con excipientes farmacéuticamente aceptables que tiene sustancialmente más biodisponibilidad.

En la composición de la presente invención, el hidrocloreuro de fexofenadina está presente en cantidades que varían de 1% a 35% en peso de la composición. En la realización más preferida el hidrocloreuro de fexofenadina está presente en cantidades que varían de 10% a 30% en peso de la composición.

En la composición de la presente invención, el hidrocloreuro de fexofenadina tiene un área superficial específica preferida en el intervalo de 1,0 y 4,0 m²/g. En una realización lo más preferida el hidrocloreuro de fexofenadina tiene un área superficial específica de 3,2 m²/g.

En la composición de la presente invención, el hidrocloreuro de fexofenadina tiene una distribución de tamaño de partícula preferida (por Malvern) de D(0,1) 0,913 µm (diámetro en el que 90% de la distribución está por encima y 10% está por debajo); D(0,5) 9,207 µm (el diámetro de volumen medio en el que 50% de la distribución está por encima y 50% está por debajo) y D(0,9) 15,896 µm (el diámetro de volumen medio en el que 10% de la distribución está por encima y 90% está por debajo).

La composición contempla el empleo de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico que funciona como un vehículo oleaginoso. La mezcla de tensioactivos está presente en una cantidad suficiente para estimular los efectos beneficiosos contemplados por la presente invención.

En una realización, la composición farmacéutica está comprendida por una mezcla de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico que corresponde a un tensioactivo que tiene un valor de equilibrio hidrofílico lipofílico (HLB) de 10 a 18, preferiblemente de 11 a 16; y al menos un tensioactivo hidrofóbico que corresponde a un tensioactivo que tiene un valor de HLB de 4 a 10, preferiblemente de 4 a 6. El sistema de HLB (Fiedler, H. B., Encyclopedia of Excipients, 5a ed., Aulendorf:

ECV-Editio-Cantor-Verlag (2002)) atribuye valores numéricos a los tensioactivos, recibiendo las sustancias lipofílicas (o hidrofóbicas) valores de HLB menores y recibiendo las sustancias hidrofílicas valores de HLB mayores.

La cantidad total de tensioactivo no iónico es al menos de 60%, y preferiblemente de 65 a 90% en peso, tomando como base el peso total de la composición. Más preferiblemente, la cantidad total de tensioactivo es de 65 a 85% en peso de la composición.

Los tensioactivos no iónicos hidrofóbicos preferidos que se pueden emplear en el contexto de la presente incluyen pero no están limitados a laurato de propilen glicol (lauroglicol 90), monocaprilato de propilen glicol (capriol-90) y mezcla de éstos. El tensioactivo hidrofóbico más preferido para incluirse en la composición farmacéutica es monolaurato de propilen glicol (lauroglicol 90) que tiene un valor de HLB de 4.

En la composición de la presente invención, se prefiere que el tensioactivo hidrofóbico esté presente en un nivel de al menos el 30% en peso de la composición. Según una realización ventajosa de la composición farmacéutica de la invención, el tensioactivo hidrofóbico está presente en cantidades que varían de 50% a 85% en peso de la composición. Más preferiblemente, el tensioactivo hidrofóbico está presente en cantidades que varían de 60% a 85% en peso de la composición. En una realización más preferida, el tensioactivo hidrofóbico está presente en cantidades que varían de 75% a 80% en peso de la composición.

El tensioactivo hidrofílico más preferido para incluirse en la composición farmacéutica es polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietilenado; Tween 80) que tiene un valor de HLB de 15.

En la composición de la presente invención, se prefiere que el tensioactivo hidrofílico esté presente en cantidades que varían de 1% a 40% en peso de la composición. Lo más preferiblemente, el tensioactivo hidrofílico está presente en cantidades que varían de 1% a 15% en peso de la composición. En

una realización más preferida, el tensioactivo hidrofílico está presente en cantidades que varían de 1% a 10% en peso de la composición.

En una realización lo más preferida de la invención, la composición farmacéutica es una mezcla de al menos laurato de propilen glicol (lauroglicol 90) (el tensioactivo no iónico hidrofóbico) y al menos polisorbato 80 (el tensioactivo no iónico hidrofílico).

En un aspecto más, la presente invención se refiere a una formulación administrable por vía oral que comprende hidrocloreto de fexofenadina y una mezcla líquida de al menos un tensioactivo hidrofílico y al menos un tensioactivo hidrofóbico en la que la proporción en peso del hidrocloreto de fexofenadina respecto a la mezcla líquida de tensioactivo es de 1:1.5 a 1:8. En una realización preferida de la invención, la proporción en peso del hidrocloreto de fexofenadina respecto a la mezcla líquida es de 1:2 a 1:7 y lo más preferiblemente esta proporción es igual a 1:4.

Otro criterio crítico en la presente invención es el pH del hidrocloreto de fexofenadina en un vehículo farmacéutico adecuado, con el fin de garantizar una estabilidad en el almacenamiento apropiada de la formulación farmacéutica y para mejorar su estabilidad en el almacenamiento y su vida a temperatura ambiente. Los mejores resultados se han conseguido para valores de pH entre 4 y 9 y más preferiblemente de 5 a 6.

Según la presente invención, estos valores de pH pueden conseguirse mediante la adición de agentes acidificantes y basificantes convenientes.

El agente basificante usado en la presente invención puede seleccionarse de carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, goma arábiga, fosfato de dicalcio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de sodio, trietanolamina, etc y sus combinaciones. En una realización preferida, el agente basificante es trietanolamina.

El agente acidificante usado en la presente invención puede seleccionarse de ácido acético, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, cloruro de calcio, hidróxido de amonio, etc y sus combinaciones.

La invención también se refiere a un método para preparar una preparación farmacéutica que comprende 1 a 35% (p/p) de hidrocloreto de fexofenadina y al menos 60% (p/p) de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico. Este método comprende las etapas siguientes: disolver el hidrocloreto de fexofenadina en una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico, con agitación, con el fin de obtener una mezcla homogénea; y ajustar el pH entre 5-6 usando una cantidad suficiente de un agente acidificante o basificante.

Un aspecto de la invención proporciona cápsulas blandas de gelatina que incluyen una cubierta de la cápsula que comprende gelatina y/o plastificantes y, si se desea o se requiere, materiales auxiliares adicionales.

En el desarrollo de la cápsula blanda de gelatina para la composición de hidrocloreto de fexofenadina según la presente invención, debe reconocerse que la cápsula es un sistema comprendido por la composición de hidrocloreto de fexofenadina y la cubierta de gelatina usada para encapsular la composición de fexofenadina. Como tal, no sólo es crítica la composición de fexofenadina de relleno para producir la solubilidad y biodisponibilidad deseadas sino que la formulación de la cubierta de gelatina también es crítica ya que debe ser compatible con la composición de hidrocloreto de fexofenadina. Un experto en la técnica se dará cuenta de las interacciones potenciales relleno-cubierta que podrían resultar en inestabilidad física y química de la cápsula. De acuerdo con esto, la formulación de la cubierta de gelatina utilizada para formar la cápsula para la composición de fexofenadina también es crítica y es significativa para la presente invención.

En general, la formulación de la cubierta de la cápsula de gelatina para cápsulas blandas de gelatina consiste en gelatina bruta y uno o más ingredientes que se añaden para plastificar la gelatina para producir una cápsula con una rigidez adecuada según se requiera por diseño o por preferencia. Los plastificantes típicos incluyen glicerina y sorbitol (ejemplo: SpecialTM MDF 85 de SPI Pharma). Además, también pueden utilizarse anhídridos de sorbitán y manitol. Además, también pueden usarse otros ingredientes no tradicionales para plastificar la gelatina.

La formulación de gelatina preferida para usarse en la construcción de cápsulas blandas de gelatina para usarse con la composición de fexofenadina de la presente invención incluye gelatina y un plastificante. Dichos plastificantes, que son muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica, incluyen, por ejemplo, propilen glicol y sorbitol.

Las formulaciones de la cápsula también pueden incluir otros aditivos adecuados tales como conservantes o agentes de coloración que se utilizan para estabilizar la cápsula o conferir una característica específica tal como color o apariencia a la cápsula. Los conservantes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, por ejemplo, metil y propil parabenos. El color puede conferirse a la cubierta de gelatina usando los agentes de tinción FD&C o D&C. Los agentes de tinción ejemplares incluyen pero no están limitados a Tartrazina amarillo, rojo Azura y semejantes. Los opacificantes, tales como dióxido de titanio u óxidos de hierro, pueden emplearse para proporcionar color o convertir a la cápsula en opaca.

La invención contempla el uso de agentes de recubrimiento que pueden incluir agentes de recubrimiento tanto no funcionales como entéricos tales como polímeros basados en celulosa, agentes de recubrimiento en película u otros agentes de recubrimiento conocidos para un experto en la técnica.

Pueden incluirse otros aditivos usados convencionalmente en las composiciones farmacéuticas y estos aditivos son muy

106

conocidos en la técnica. Dichos aditivos incluyen antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, agentes formadores de complejos, moduladores de la viscosidad, tonificantes, saporíferos, colorantes odorizadores, opacificantes, agentes de suspensión, aglutinantes y mezclas de éstos. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica, según las propiedades particulares deseadas. La presente invención también contempla el uso de otros excipientes farmacéuticos tales como aglutinantes, disgregantes, diluyentes, lubricantes, plastificantes, potenciadores de la permeación y solubilizantes conocidos para un experto en la técnica.

Los ingredientes del núcleo de una formulación típica según la presente invención pueden comprender:

- 1 a 35% (p/p) de hidrocloreuro de fexofenadina;
- Al menos 60% (p/p) de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo hidrofílico y al menos un tensioactivo hidrofóbico que funciona como un vehículo oleaginoso.

Los ingredientes de la cubierta de gelatina de una formulación típica según la presente invención pueden comprender:

- De 35% a 50% (p/p), más preferiblemente 40-44% de gelatina;
- De 15% a 30% (p/p), más preferiblemente 15-25% de sorbitol en combinación con glicerina;
- De 0,1% a 10% (p/p) de agentes colorantes;
- De 0,1 a 10% (p/p) de ácido tartárico;
- De 10 a 50% (p/p) de agua purificada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por métodos convencionales muy conocidos para los expertos en la técnica. Sin embargo, el método de preparación específico dependerá de la forma de dosificación final. La composición puede prepararse mezclando o agitando simplemente los componentes para formar un pre-concentrado. El agente terapéutico hidrofóbico puede estar presente en una primera cantidad solubilizada por el vehículo y una segunda cantidad en el vehículo, según se desee. Debe enfatizarse que el orden de adición de los diferentes componentes no es generalmente

importante y puede cambiarse según sea conveniente. A partir de entonces, el pH se lleva a un intervalo aceptable en el que la estabilidad es mayor y la mezcla se agita hasta que se consigue una disolución transparente.

Las cápsulas blandas de gelatina se fabrican usando un proceso de troquel giratorio utilizando gelatina en un proceso convencional. Los gránulos de gelatina seca se combinan con agua y plastificantes adecuados y la combinación se mezcla y calienta en vacío para formar una masa de gelatina fundida. La masa de gelatina se mantiene en su estado fundido mientras se forma o moldea en películas o cintas en ruedas o tambores de fundición. Las películas o cintas se alimentan por debajo de la cuña y entre troqueles giratorios de encapsulación. En los troqueles de encapsulación, las cápsulas se forman simultáneamente en bolsillos en los troqueles a partir de las películas o cintas. La composición que contiene fexofenadina se usa para rellenar las cápsulas blandas de gelatina usando cualquier método convencional. La cápsula se corta y se sella. Los sellos se forman mediante una combinación de presión y calor cuando la cápsula se rellena y se corta.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a proporcionar un método para incrementar la biodisponibilidad del hidrocloreto de fexofenadina, que comprende las etapas de: a) proporcionar una composición de gelatina estable que comprende la composición líquida de la invención para administración oral; y b) administrar dicha composición a dicho huésped para ingestión, mediante lo cual dicha composición se pone en contacto con los fluidos biológicos del cuerpo e incrementa la biodisponibilidad del agente farmacéutico activo con el fin de obtener parámetros farmacocinéticos bioequivalentes a los que se obtienen con las formulaciones sólidas orales convencionales de hidrocloreto de fexofenadina, por ejemplo comprimidos de hidrocloreto de fexofenadina tales como los disponibles con la marca registrada Allegra®.

Preferiblemente, la velocidad de liberación del hidrocloreto de fexofenadina de la composición de la invención utilizado como

relleno en cubiertas de gelatina y sometido a disolución, cuando se ensaya en medios de disolución FeSSIF (pH 5,8) con Pancreatina en 500 ml, a 75 RPM y a 37°C, es al menos 40% (p/p) del hidrocloreto de fexofenadina disuelto en 10 minutos y más del 50% del hidrocloreto de fexofenadina disuelto en 15 minutos.

En el uso, los métodos y composiciones de la presente invención contemplan varias ventajas importantes, incluyendo:

Robustez y administración mejorada en el sitio diana: Las composiciones de la presente invención son inesperadamente robustas y las composiciones de la presente invención proporcionan inesperadamente una administración mejorada del agente terapéutico en el sitio de absorción, minimizando la precipitación. Se cree que esta administración mejorada resulta en una mejor biodisponibilidad del agente terapéutico.

Versatilidad: Las composiciones de la presente invención pueden personalizarse cuidadosamente y escalarse a la polaridad y funcionalidad de los agentes terapéuticos, sin comprometer la solubilización, administración mejoradas y otras ventajas como se ha descrito anteriormente.

Facilidad de Preparación: Los métodos de la presente invención proporcionan composiciones en las que el agente terapéutico hidrofóbico se solubiliza fácilmente, conservando de esta manera una fabricación costosa y recursos de personal.

La presente invención se define adicionalmente en los Ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos Ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan sólo como ilustración. A partir de la discusión anterior y de estos Ejemplos, un experto en la técnica puede establecer las características esenciales de esta invención y, sin alejarse del espíritu y alcance de ésta, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Composición según la invención

Componente	Cantidad (mg) /cápsula	% p/p	Cantidad (mg) /cápsula	% p/p	Cantidad (mg) /cápsula	% p/p
Fexofenadina HCl *	30,0	20,0	60,0	20,0	180,0	20,0
Monolaurato de propilen glicol	115,5	77,0	231.0	77,0	693.0	77,0
Polisorbato 80	4,5	3,0	9,0	3,0	27,0	3,0
Trietanolamina	c.s		c.s		c.s	
Total	150,0		300,0		900.0	
Composición de la cubierta de gelatina						
Gelatina	42% p/p					
Sorbitol	24% p/p					
Agentes de coloración	1,0 p/p					
Ácido tartárico	0,75 p/p					
Agua purificada	33% p/p					

* con un área superficial específica de 3,2 m²/g

Todos los excipientes se dispersaron. El hidrocloreuro de fexofenadina se dispersó junto con polisorbato 80 en monolaurato de propilen glicol (lauroglicol) (con agitación continua). La mezcla se agitó durante 45 minutos. El pH de la mezcla resultante se ajustó a un pH de 5 a 6 con trietanolamina si se requería. La formulación se encapsuló en una cápsula blanda de gelatina con un peso de relleno de 900 mg para una fuerza de 180 mg según uno de los métodos conocidos per se para los expertos en la técnica.

EJEMPLO 2: Composición según la invención

Componente	Cantidad (mg) /cápsula	% p/p	Cantidad (mg) /cápsula	% p/p
Fexofenadina HCl *	30,0	12,0	60,00	12,0
Monocaprilato de Propilen glicol	195	78,0	415	78,0
Propilen glicol	25	10,0	25	10,0
Total	250		500	
<i>Composición de la cubierta de gelatina</i>				
Gelatina	45% p/p			
Sorbitol	20% p/p			
Agentes de coloración	0,25% p/p			
Ácido tartárico	0,75% p/p			
Agua purificada	34% p/p			

* con un área superficial específica de 3,2 m²/g

Todos los excipientes se dispersaron. El hidrocloreuro de fexofenadina se dispersó junto con monocaprilato de propilen glicol (capriol-90) con agitación continua con la aplicación de calor hasta 125°C - 165°C hasta que se forma una disolución transparente. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente. La formulación se encapsuló en una cápsula blanda de gelatina según uno de los métodos conocidos per se para los expertos en la técnica.

EJEMPLO 3: Estudio de estabilidad de la composición según la invención

La composición farmacéutica para administración oral ensayada comprende se basa en la fórmula siguiente (composición de relleno A):

Ingrediente	Función	Mg/cápsula	% p/p
Fexofenadina HCl *	Ingrediente Activo	180,00	30,0
Lauroglicol -90	Tensioactivo lipofílico	384,00	64,0
Tween 80	Tensioactivo hidrofílico	36,00	6,0
Trietanolamina	Ajustador del pH	C.S hasta pH 5-6	
Peso total		600mg	

* con un área superficial específica de 3,2 m²/g

Proceso de Fabricación:

1. Mezclar Fexofenadina, Lauroglicol 90, Tween 80 en un recipiente de acero inoxidable durante 15 minutos;
2. Ajustar el pH entre 5-6 usando una cantidad suficiente de Trietanolamina;
3. Rellenar una cápsula blanda de gel con la mezcla obtenida en la etapa 2 usando uno de los método conocidos per se para los expertos en la técnica;
4. Envasar la forma farmacéutica final en blisters Alu /Alu o envase PVC/PVdC.

Datos de estabilidad de cápsulas Blandas de gelatina de Fexofenadina HCL de 60 mg (fórmula homotética basada en la composición de relleno A:

Condiciones	Sustancias Relacionadas (% p/p) de cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL envasadas en <u>envase Blister de Triple Alu Transparente.</u>						Ensayo (%)
	Imp-A	Imp-B	Imp-C	Desconocido Imp.1	ump. más alto desconocido	Impurezas Totales	
Inicial	0,016	0,007	0,014	0,009	0,009	0,046	99,1
1M/40°C&75%RH	ND	0,015	0,016	0,017	0,017	0,061	100,0
2M/40°C&75%RH	0,037	0,015	0,016	0,012	0,012	0,080	100,0
3M/40°C&75%RH	0,083	0,121	0,129	0,078	0,129	0.894	100,2
	Sustancias Relacionadas (% p/p) de cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL envasadas en <u>Blister Alu/Alu.</u>						
1M/40°C&75%RH	ND	0,015	0,014	0,013	0,013	0,054	98,7
2M/40°C&75%RH	ND	0,012	0,015	0,012	0,012	0,039	99,8
3M/40°C&75%RH	ND	0,010	0,016	0,009	0,009	0,035	98,6

Datos de estabilidad de Cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL de 30 mg (fórmula homotética basada en la composición de relleno A:

22

Condiciones	Sustancias Relacionadas (% p/p) de cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL envasadas en <u>envase Blister de Triple Alu Transparente.</u>						Ensayo (%)
	Imp-A	Imp-B	Imp-C	Desconocido Imp.1	ump. más alto desconocido	Impurezas Totales	
Inicial	ND	0,011	0,014	0,014	0,014	0,039	101,0
1M/40°C&75%RH	0,011	0,011	0,018	0,009	0,009	0,038	101,2
2M/40°C&75%RH	0,040	0,020	0,017	0,015	0,015	0,092	99,0
3M/40°C&75%RH	0,068	0,014	0,014	0,013	0,013	0,123	101,2
	Sustancias Relacionadas (% p/p) de cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL envasadas en <u>Blister Alu/Alu.</u>						
	Imp-A	Imp-B	Imp-C	Desconocido Imp.1	ump. más alto desconocido	Impurezas Totales	
1M/40°C&75%RH	ND	0,017	0,019	0,014	0,014	0,050	99,4
2M/40°C&75%RH	ND	0,012	0,017	0,013	0,013	0,042	99,5
3M/40°C&75%RH	ND	0,013	0,016	0,013	0,013	0,042	99,9

Datos de estabilidad de Comprimidos de Fexofenadina HCL (Comprimidos comercializados Allegra® 30 mg):

Condiciones	Sustancias Relacionadas (% p/p) de Comprimidos de Fexofenadina HCL (Comprimidos comercializados Allegra® 30 mg) envasadas en <u>envase Blister de Triple Alu Transparente.</u>					Ensayo (%)
	Imp-A	Imp-B	Desconocido Imp.1	ump. más alto desconocido	Impurezas Totales	
Inicial	0,1	ND	ND	Ninguna	0,2	101
1M/40°C&75%RH	0,1	ND	ND	Ninguna	0,2	100,6
2M/40°C&75%RH	0,1	ND	ND	Ninguna	0,2	101,3
3M/40°C&75%RH	0,1	ND	ND	Ninguna	0,2	100,6

En las tablas anteriores, el nivel de impurezas se expresa en peso del hidrocloreuro de fexofenadina y el ensayo corresponde al nivel del fármaco expresado en peso del contenido inicial de hidrocloreuro de fexofenadina.

Después de almacenamiento durante 3 meses a 40 grad. C. y 75% humedad, la composición farmacéutica según la presente invención no presenta ningún signo de descomposición (bajo nivel de impurezas, es decir, menor o igual a 1 %) y contiene al menos 99% del contenido inicial de hidrocloreuro de fexofenadina (como se manifiesta por análisis con HPLC).

13

A partir de las observaciones anteriores, la formulación de gelatina blanda es más estable que los comprimidos comercializados de 30 mg como se manifiesta por la cantidad total de impurezas después de las condiciones de 3 meses a 40°C y 75% RH (0,123% p/p de impurezas totales después de 3M para cápsulas blandas de gelatina envasadas en envase Blister de Triple Alu Transparente comparado con 0,2% p/p de impurezas totales para los Comprimidos de Fexofenadina HCL envasados en el mismo envase blister).

EJEMPLO 4: Estudio de disolución comparativo *in vitro* entre el comprimido de fexofenadina Allegra® y una composición según la invención o no

Se prepararon diferentes muestras según la invención para el estudio de disolución y se compararon con el perfil de liberación del fármaco del comprimido comercializado Allegra®.

Composición de relleno B, composición según la invención:

Ingrediente	Función	Mg/cápsula	% p/p
Fexofenadina HCL	Ingrediente Activo	180,00	30,0
Lauroglicol -90	Tensioactivo hidrofóbico	360,00	60,0
Tween 80	Tensioactivo hidrofílico	60,00	10,0
Trietanolamina	Ajustador del pH	C.S hasta pH 5-6	
Peso total		600mg	

Composición de relleno C, composición según la invención:

Ingrediente	Función	Mg/cápsula	% p/p
-------------	---------	------------	-------

194

Fexofenadina HCL	Ingrediente Activo	180,00	30,0
Lauroglicol -90	Tensioactivo hidrofóbico	180,0	30,0
Aceite de Ricino Hidrogenado Poli Oxil 40 (Cremophore® RH 40, BASF)	Tensioactivo hidrofílico	240,0	40,0
Trietanolamina	Ajustador del pH	C.S hasta pH 5-6	
Peso total		600mg	

Composición de relleno D, ejemplo comparativo (que contiene sólo tensioactivos no iónicos hidrofílicos y no tensioactivo hidrofóbico):

Ingrediente	Función	Mg/cápsula	% p/p
Fexofenadina HCL	Ingrediente Activo	180,0	30,0
PEG 400	Tensioactivo hidrofílico	180,0	30,0
Aceite de ricino polietoxilado (Cremophore® EL 30, BASF)	Tensioactivo hidrofílico	198,0	33,0
Otros excipientes		42,0	7,0
Peso total		600mg	

Proceso de Fabricación:

1. Mezclar Fexofenadina, tensioactivos hidrofílicos y los demás ingredientes en un recipiente de acero inoxidable durante 15 minutos;
2. Ajustar el pH entre 5-6 usando una cantidad suficiente de Trietanol amina;
3. Rellenar una cápsula blanda de gel con la mezcla obtenida en la etapa 2 en diferentes composiciones de gelatina usando uno de los método conocidos per se para los expertos en la técnica.

Metodología:

a) Instrumentación (o Equivalente)

Un sistema de disolución automático comprendido por un baño de agua para mantener la temperatura fijada de manera precisa y exacta, un grupo de boles de disolución montados en una placa en el baño de agua, un mecanismo para agitar el contenido líquido de los boles y un accesorio de muestreo automático para tomar y reponer el medio líquido en el recipiente.

b) Aparato del Ensayo de Disolución:

(Fabricante: LabIndia instruments Ltd., Modelo: Disso 2000)

Un sistema de HPLC comprendido por una bomba capaz de administrar la mezcla de disolvente de manera precisa y exacta unido a un termostato de columna y un detector UV-Visible. Los datos generados deben capturarse por un software capaz de procesar los datos del hardware mencionado anteriormente.

Fabricante: Agilent Technologies Ltd., Modelo: serie 1200 con OpenLAB™ Disso 2000)

c) Procedimiento de Ensayo de Liberación

Equipo: ensamblaje de 8 recipientes y palas

Medio: Como se menciona a continuación.

Volumen: 500 ml

Velocidad de Agitación: 75 RPM

Temperatura: 37 °C.

d) Procedimiento

Poner una cápsula pesada en cada recipiente que contiene el volumen requerido de medio mantenido a 37°C e inmediatamente operar el aparato durante 60 minutos. Tomar un volumen fijo de muestras a diferentes intervalos de tiempo y al final del ciclo de disolución. Filtrar cada muestra a través de filtros de membrana de 0,45µm. Reemplazar una alícuota igual de medio almacenado a 37°C.

Analizar las muestras usando HPLC mediante la preparación de un Estándar con concentración equivalente.

e) Parámetros de Análisis en HPLC

Columna: Una columna que tiene un diámetro interno de 4,6mm y una longitud de 150mm, empaquetada con partículas de sílice híbrida que tiene una cadena octilo unida a ella. Por ejemplo, Waters C-8 150mm X 4,6mm.

Temperatura de la Columna: Ambiente

Fase Móvil: Tampón Fosfato (pH 3,0): Acetonitrilo en la proporción 60:40 V/V
Velocidad del Caudal: 1,5ml/minuto
Detector: 220nm (si UV, precisar la longitud de onda)
Volumen de Inyección: 10µL

f) Composición de los Medios de Disolución: (también denominado FeSSIF: Medio Intestinal de estado Alimentado Simulado)

Ingredientes de los Medios de Disolución	Conc.
Taurocolato de Sodio (mM)	10
Lecitina (mM)	2
Monooleato de Glicerilo (mM)	Opcional
Oleato de Sodio (mM)	0,8
Ácido Maleico (mM)	55,02
Hidróxido de Sodio (mM)	81,65
Cloruro de Sodio (mM)	125,5
pH	5,8
Osmolalidad (mOsm kg ⁻¹)	380-400

Los rellenos de formulación anteriores B, C y D se utilizaron para rellenar cubiertas duras de gelatina vacías y se sometieron a estudios de Disolución.

Resultados de disolución comparativos *in vitro*:

Producto ensayado	Liberación del fármaco de Fexofenadina HCL en medio de disolución FeSSIF (pH 5,8) (con Pancreatina) / 75rpm/Pala/500 ml [% (p/p)]				
	10min	15min	30min	45 min	60min
Comprimidos Comercializados Allegra® 180 mg	77	84	92	95	98
Composición B (invención)	63	66	70	73	79
Composición C (ejemplo comparativo)	48	57	62	65	65
Composición D (ejemplo comparativo)	16	27	48	60	67

22X

El objetivo final para formular las cápsulas blandas de gelatina de Fexofenadina HCL fue hacerlas bioequivalentes a los Comprimidos Allegra. Para esto como pre-requisito es muy importante en primer lugar hacer coincidir el perfil de disolución de las cápsulas blandas de gelatina frente a los comprimidos Allegra especialmente en Medio FeSSIF pH 5,8.

Los rellenos experimentales anteriores que se formularon usando diferentes combinaciones de un tensioactivo no iónico hidrofílico y con o sin un tensioactivo no iónico hidrofóbico y que se sometieron a estudios de disolución en medios biorrelevantes revelan que hay un incremento en la liberación del hidrocloreto de fexofenadina desde el relleno si el relleno comprende un tensioactivo no iónico hidrofílico combinado con un tensioactivo no iónico hidrofóbico como es evidente con la composición de relleno B o C en las que 63% ó 48% (p/p) del hidrocloreto de fexofenadina disuelto se libera después de 10 min, respectivamente, comparado con una liberación de fármaco de 16% (p/p) del hidrocloreto de fexofenadina disuelto después de 10 min para la composición de relleno D que no contiene tensioactivo hidrofóbico.

Así, con una composición de relleno según la invención que contiene al menos 60% (p/p) de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico (composición de relleno B y C), el inicio de la acción es más rápido en comparación con una composición que no contiene tensioactivo no iónico hidrofóbico (composición de relleno D).

La discusión y descripción anteriores son ilustrativas de algunas realizaciones de la presente invención, pero no se pretende que sean limitaciones en la práctica de ésta.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral, que comprende:
 - a. 1 a 35% (p/p) de hidrocloreuro de fexofenadina;
 - b. Al menos 60% (p/p) de una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el hidrocloreuro de fexofenadina tiene un área superficial específica en el intervalo de 1,0 y 4,0 m²/g.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la cantidad total de tensioactivo varía de 65 a 85% en peso de la composición.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofóbico tiene un valor de HLB de 4 a 6.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofóbico se elige del grupo que consiste en laurato de propilen glicol, monocaprilato de propilen glicol y mezcla de éstos.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo hidrofóbico está presente en cantidades que varían de 75% a 80% en peso de la composición.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofílico tiene un valor de HLB de 11 a 16.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofílico es el polisorbato 80.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofílico está presente en cantidades que varían de 1% a 10% en peso de la composición.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de hidrocloruro de fexofenadina respecto a la mezcla líquida total de tensioactivo es 1:4.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo no iónico hidrofóbico es monolaurato de propilen glicol y el tensioactivo no iónico hidrofílico es polisorbato 80.
12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el valor final de pH de la composición es entre 4 y 9.
13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la forma de una cápsula blanda.
14. Un método para preparar una preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas sucesivas siguientes: disolver el hidrocloruro de fexofenadina en una mezcla líquida de al menos un tensioactivo no iónico hidrofílico y al menos un tensioactivo no iónico hidrofóbico, con agitación, con el fin de obtener una mezcla homogénea; y ajustar el pH entre 5-6 usando una cantidad suficiente de un agente acidificante o basificante.
15. El uso de una composición según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de reacciones alérgicas en un paciente.

30

PATENTE

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FEXOFEENADINA

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC

RESUMEN

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de hidrocioruro de fexofenadina en un sistema de disolvente adecuada como una composición líquida de relleno.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de dicha formulación farmacéutica y al uso de dicha composición para la preparación de un fármaco para el tratamiento de reacciones alérgicas en un paciente.

APOSTILLE

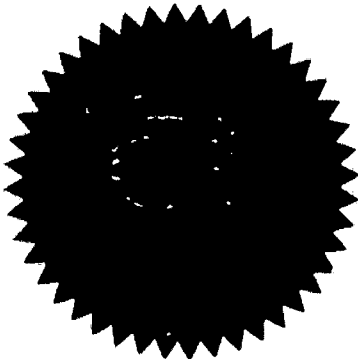
75896
727 68

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A332419
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

domiciliado (s) en/of

55 Corporate Drive,

Bridgewater,

New Jersey 08807

Estados Unidos de América

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

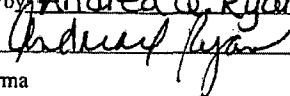
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I

apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

(we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

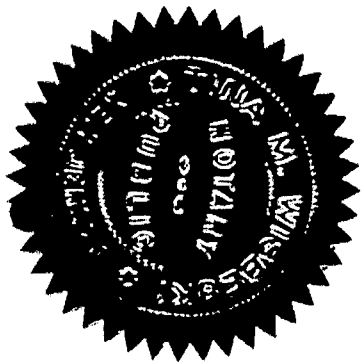
Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th Day of June, 2008
en/in Bridgewater, New Jersey, USA
por/by Andrea O. Ryan, Assistant Secretary

Firma Signature

NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this 26th day of June, 2008, personally appeared before me, **Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary**, of **Aventis Pharmaceuticals Inc.**, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **December 19, 2003**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,




Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

Traducción Oficial No. 08.1160 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución 323 de 1980.

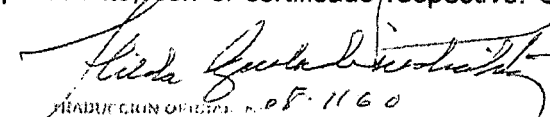
179 Representación y Poder con Certificado Notarial (Compañía), para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, nombres de dominio, lemas comerciales y licencias (Certificado Notarial (Compañía) Apostilla No. 4332419.

Yo, nosotros abajo firmados:

AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliados en /de
55 Corporate Drive ,
Bridgewater, New Jersey 98807
Estados Unidos de América,

En obediencia al Parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, por el presente nombramos a Emilio Ferrero t.p.a. 31929, Gonzalo Perdomo, t.p.a. 831; Luz Clemencia de Páez, t.p.a.23555, y Daniel Peña, t.p.a. 65620, domiciliados en la carrera 4a No. 72-35, Bogotá Colombia, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal , o el primero o segundo suplente, en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación medianate declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si


TRADUCCION OFICIAL No. 08.1160
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DE 1980 DE 1980

28

alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñás, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la nulidad, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y Firmado hoy día 26 de Junio, 2008

En Bridgewater, New Jersey,

Estados Unidos de América

Por/by Andrea Q. Ryan, Subsecretario

Firma Andrea Q. Ryan,

TRADUCCIÓN DE LA FIRMA No. 28-11-81
ALCAZAR DE BERNABE
FIRMA
FIRMA

©CAVELIER ABOGADOS

Carrera 4ª. # 72-35

BOGOTA, COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL

(SOCIEDAD)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

ESTADO DE NEW JERSEY) SS

CONDADO DE SOMERSET)

Hoy día 26 de Junio de 2008, ante mí compareció personalmente, ANDREA Q. RYAN Subsecretario de Aventis Pharmaceuticals, Inc. a quien conozco o quien se identificó ante mí como el individuo descrito en, y quien suscribió el documento, Poder que antecede, y reconoció el mismo como su acto y escrito libre para su utilización y fines en él expresados por autoridad de la mencionada Sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Yo, además certifico que dicha autorización fechada el 19 de Diciembre, 2003 está basada sobre una Resolución de la Junta de Directores de dicha Sociedad, la cual yo he visto, nombrando a dicho individuo como Subsecretario con plena facultad para suscribir el documento que antecede en nombre de dicha Sociedad y que los fines para los cuales dicho documento se otorga están dentro del alcance de los objetos o actividades de dicha Sociedad.

Tina M. Wisbeski

Notario Público, Estado de New Jersey

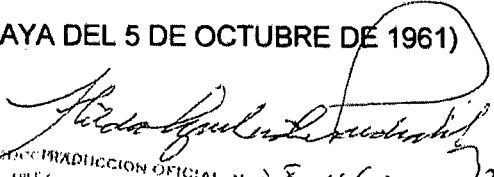
Mi comisión Expira el 5 de Agosto, 2009

Sello Notarial/Estampilla

US2005/045 CO PCT(General POA)

APOSTILLE

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)


TRANSCRIPCION OFICIAL No. 8.1160
HILDA AGUIRRE DE PIEDRA
NOT. ACT. NOT. OFICIAL
RES. N.º 133 DEL 1991 DE JUSTICIA

28

1. PAIS: . ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR TINA M. WISBESKI
3. OBRANDO EN CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA SELLO/ESTAMPILLA DE TINA M. WISBESKI, NOTARIO CERTIFICADA
5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DIA 7 DE JULIO, 2008
7. POR R. DAVID ROUSSEAU, TESORERO NEW JERSEY
8. NO. A332419
9. SELLO/ESTAMPILLA

10 FIRMA

11

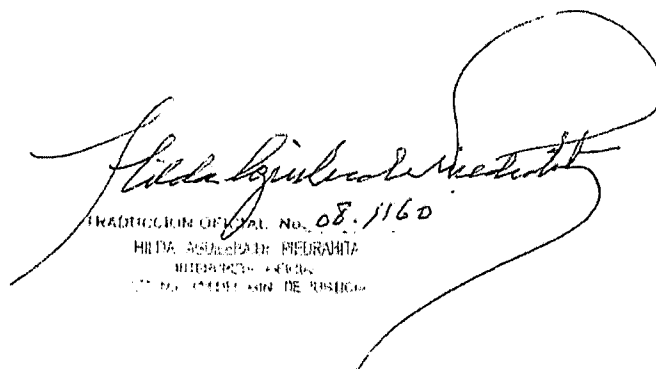
R. DAVID ROUSSEAU, TESORERO

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación, a la cual me remito habiendo visto el documento original

COLO-15896-841-024-7 solicit. NNJ

© cavalier abogados

wppode01 79 minuta 121150


TRADUCCION OFICIAL No. 08.1160
HILDA AGUIRRE FERRAZ
INTERPRETE JURADO
CIudad de Nueva York, N.Y.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

121201

2008 AUG -5 A 11:01

Hilda Pegulone
SUYA FIRMA AGENCIA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CH9Q
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

39

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

Poder conferido el : 26/06/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, **03 NOV 2009**

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Fenero
Williamson y Luz Clemencia
Sanchez de Perez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fenero
Luz Clemencia Sanchez de Perez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 128165

Bogotá D.C., Diciembre 11 de 2013 - 08:35:13

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	205308095	11/12/2013	18.398.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-296682- -00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:49:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 42

0010:15896-241-025-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 11 de 2013 - 08:35:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130469

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 13:52:55

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201241902	17/12/2013	13.353.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
5	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00
				\$150.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-296882-00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:49:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 42

020:15896-841-025-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 17 de 2013 - 13:53:01

42

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/048	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 1727/CHE/2011 61/499,856 11305923.2	(32) Fecha 2011/05/20 2011/06/22 2011/07/13	(33) País IN US EP
		(72) Inventor(es) SUDHAKARA RAO BADABHAGNI Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/12/20		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/11/29	
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/05/16		N° publicación: WO 2012/159960 A1	
No. de solicitud PCT/EP2012/059147			
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE FEXOFENADINA			

Resumen:

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de hidrocloreuro de fexofenadina en un sistema de disolvente adecuada como una composición líquida de relleno.

En otro aspecto, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de dicha formulación farmacéutica y al uso de dicha composición para la preparación de un fármaco para el tratamiento de reacciones alérgicas en un paciente.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

