

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer composiciones líquidas que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos, disolventes y un agente de reducción.

Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca por vía de pastillas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 15698 ☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698 ☒

Recibo de la tasa respectiva No. 99 - 70,833 y No. 2311 ☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud ☐

Traducción oficial ☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: ☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple ☐

Capítulo descriptivo ☒

Dibujos planos necesarios ☐

Capítulo reivindicatorio ☒

Tarjeta archivo propiedad según formato ☐

Tarjeta archivo temático según formato ☐

Extracto para publicación según formato ☐

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms ☐

Otros documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. No. 68.228



2293/P.

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800000000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicalizacion : 00001048 00000000

Folios: 44

Fecha (AMD): 2000-01-11 16:36:16

Código : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,833

FECHA : DICIEMBRE 27 DE 1999

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
SECOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	344852	23/12/1999	4,043,500.00

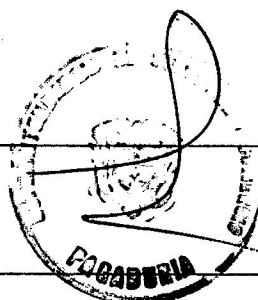
***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
	TOTAL :	\$ 553,000.00

CON: QUINIENTOS CINCUENTA / TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

3

NIT : SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 44

Radicación : 00001048

Fecha (AMD): 2000-01-11 16:36:16

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD

Dependencia: 2300 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 2,311
FECHA : ENERO 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	344835	11/01/2000	894,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
TOTAL :			\$ 55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la estabilidad mejorada de
5 composiciones líquidas que suministran ingredientes activos
farmacéuticos. Estas composiciones tienen estabilidad excepcional
cuando se utilizan en distintas formas de producto incluyendo elixires
líquidos que se colocan dentro de la boca y finalmente se tragan, o se
pueden suministrar por vía de pastillas llenas de líquido, dispositivos de
10 dosificación de líquidos dosificados, atomizadores, y cápsulas comestibles
que liberan líquido. Tales composiciones son particularmente útiles para
tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las vías para suministrar activos farmacéuticos incluyen el
15 suministro de activos mediante administración intranasal, pulmonar, bucal,
sublingual, transdermal, y rectal. Estas vías tienden a ser utilizadas para
evitar el metabolismo de primer paso de medicamentos que se tragan.
"Metabolismo de primer paso" hace referencia a la disposición y orden de
colocación de las enzimas que se metabolizan dentro del cuerpo de un
20 humano, con relación al recorrido seguido por las sustancias que entran
al tracto gastrointestinal mediante la acción de tragar, y son absorbidas a
dentro de la circulación sanguínea general. Los artículos tragados por
humanos, incluyendo alimento, bebida, y medicinas, entran al estomago y
de allí en adelante circulan a dentro del intestino. Muchas de las
25 sustancias químicas asociadas con el alimento, bebida, o medicina pasan
a través de las membranas mucosales en el tracto gastrointestinal a

dentro de la sangre en las venas mesentéricas que se drenan desde el intestino. La circulación sanguínea desde las venas mesentéricas pasa a dentro del hígado. Las enzimas que se metabolizan en las membranas mucosales del intestino y en el hígado pueden alterar químicamente la naturaleza de las sustancias que pasan desde el intestino, a través del hígado, y a dentro de la circulación sanguínea común del cuerpo. En vista de que todas las medicinas que se tragan están sujetas a la capacidad de metabolización de las membranas mucosales intestinales y el hígado antes de entrar a la circulación sanguínea general del cuerpo, frecuentemente una pequeña fracción solamente de aquellas sustancias no son metabolizadas y alcanzan la circulación sanguínea general.

Evitar el metabolismo de primer paso puede aumentar la biodisponibilidad, o las concentraciones sanguíneas del compuesto administrado. Sin embargo, la formación metabólica de metabolitos del compuesto administrado a la misma vez puede disminuir. Donde es deseable la formación de metabolitos del metabolismo de primer paso, no es preferido evitar el metabolismo de primer paso ya que lógicamente conduce a cantidades inferiores del metabolito en la sangre. Adicionalmente, pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de la sustancia activa, conduciendo a toxicidad potencial o efectos secundarios atribuibles al activo por sí mismo. La reducción de la cantidad de activo en la dosis para evitar la toxicidad, concomitantemente reduce los niveles sanguíneos circulantes del metabolito activo. Esto resulta en pérdida de efecto terapéutico y finalmente, del beneficio para el paciente. Con el propósito de proveer un medicamento que es eficaz y evita efectos secundarios no deseados, se debe modificar la composición y su medio de

6
suministro.

Las enfermedades respiratorias cubren una amplia gama de trastornos, incluyendo infecciones virales y reacciones alérgicas a alergen

5 superior de humanos conduce a enfermedad que usualmente se menciona como gripe, o influenza. Una enfermedad de este tipo es bastante común en la población general y puede ser la causa de incomodidad y padecimiento significativo. La inhalación de alergen

10 nivel más alto que aquellos que tienen una infección viral.

No existen métodos generalmente considerados eficaces y convenientes para evitar las infecciones virales o alergias. En el caso de infecciones virales, los mecanismos de defensa naturales del cuerpo combaten la infección durante un periodo de tiempo que normalmente

15 varía de 3 días a 2 semanas. Siendo este el caso, las medicinas que más comúnmente se emplean tratan los síntomas incómodos, problemáticos de estas enfermedades respiratorias. Estos síntomas incluyen nariz tupida y goteo nasal, dolor e inflamación en la nariz y garganta, ataques de tos, dolor general en el cuerpo, fiebre, y dolor de cabeza. De estos síntomas,

20 los ataques de tos es considerado por muchos que es el más problemático e incómodo. La tos trastorna la respiración normal, conduciendo a un aumento de dolor de cabeza y dolor de garganta así como también pérdida de sueño para aquellas personas aquejadas y otras personas que conviven con el enfermo.

25 Las composiciones que se utilizan para tratar los síntomas antes mencionados generalmente caen dentro de una de las siguientes

clasificaciones farmacológicas: antihistamínicos; descongestionantes; antitusivos; expectorantes; mucolíticos; analgésicos, agentes antipiréticos y antiinflamatorios. Las composiciones se fabrican en muchas formas de producto, siendo los más comunes los jarabes y elixires líquidos para ser tragados, gotas y pastillas para la boca así como también inhaladores y cremas o lociones tópicas que liberan agentes volátiles que se inhalan a través de la nariz a dentro del tracto respiratorio. Las composiciones típicamente se tragan inmediatamente, o se disuelven lentamente en la boca. Las composiciones típicamente contienen activos tales como guaifenesina, que ayuda al cuerpo a eliminar mucosa o flema respiratoria excesiva, difenhidramina, que reduce los efectos negativos incluyendo tos y otros síntomas debido a la histamina producida en el cuerpo en respuesta a la infección viral, y dextrometorfano, que actúa dentro de la parte del cerebro humano que controla el reflejo de la tos. Entre estos activos, el dextrometorfano es el activo que se utiliza más comúnmente en el mundo para el alivio de la tos.

El dextrometorfano, en virtud de su absorción fisiológica, y propiedades de biodisponibilidad, es un candidato muy bueno para aumentar la biodisponibilidad por vía de métodos de administración diferentes a tragar. Por ejemplo, se ha reportado en patentes y literatura farmacéutica que aumentos substanciales en la biodisponibilidad se puede lograr utilizando formulaciones intranasales; ver H. Char et al, "Suministro Nasal de 14-C Dextrometorfano en Ratas", Journal of Pharmaceutical Sciences 81:750, 1992.

La Patente de los Estados Unidos 4,839,176, Pankhania et al., a Boots Company, expedida el 13 de junio de 1989, revela el uso de

bisulfitos en la elaboración de tabletas que comprenden CMC que evitan la degradación. La Patente de los Estados Unidos 4,474,985, Keel et al., del 25 de septiembre de 1993, a Monsanto, revela un proceso para aumentar la vida en estantería libre de coloración de un N-animofenol crudo. El

5 proceso comprende disolver el N-acetilaminofenol crudo en un disolvente que contiene un agente de reducción, tal como meta bisulfito. La Patente de los Estados Unidos 4,478,822, expedida el 23 de octubre de 1984, y la Patente de los Estados Unidos 4,474,752, expedida el 2 de octubre de 1984, ambas a Haslam et al., y asignadas a Merck & Co. reivindican

10 composiciones que comprenden polímeros que proveen la gelificación del líquido cuando entran la cavidad corporal. Se revela un grupo de preservativos microbiológicos incluyendo bisulfito sódico y tiosulfato sódico. La técnica conocida por los solicitantes no demuestra una ventaja de estabilización química específica por la inclusión de estos en formas de

15 productos en solución o de base líquida.

RESUMEN DE LA INVENCION

Lo que no ha sido comprendido hasta ahora es que compuestos activos que se combinan con disolventes tradicionales pueden ser afectados positivamente cuando agentes particulares se añaden a las

20 composiciones. Sorprendentemente, la adición de agentes de reducción a una composición líquida que comprende activos farmacéuticos mejoran la estabilidad del activo en tales composiciones.

Las composiciones de la presente invención proveen excelente suministro de activos a superficies bucales cuando están por ejemplo en la

25 forma de un producto peroral. Estas composiciones también demuestran excelente vida en estantería cuando se incorporan en una variedad de

9

formas de producto incluyendo pastillas llenas de líquido, dispositivos de dosificación para líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido. Tales composiciones son particularmente útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias.

5 Lo que no ha sido comprendido hasta ahora es que después de investigaciones cuidadosas y diligentes en las propiedades farmacéuticas, terapéuticas, y efectos secundarios de los compuestos activos, las composiciones se pueden elaborar para mejorar positivamente el efecto terapéutico sin aumentar los efectos secundarios o toxicidad. Estos

10 , compuestos tienen estabilidad mejorada en la forma de producto que se selecciona para suministrar tales composiciones. Esta ventaja se logra mediante la adición a los agentes de formulación que contienen el activo que promueven la estabilidad del activo en la formulación. Estos agentes son eficaces en reducir y hasta eliminar la inestabilidad debido a las rutas

15 de degradación de la oxidación del activo extendiendo de tal modo la vida en estantería de las composiciones.

Por lo tanto, un propósito de la presente invención es proveer composiciones mejoradas para tratar los síntomas asociados con enfermedades respiratorias, particularmente minimizar los ataques de tos.

20 Una composición particularmente preferida está en la forma de líquidos anhídridos hidrófilos en un ambiente muy estable para el rápido suministro de activos incluyendo antitusivos; antihistaminas (incluyendo antihistaminas no sedantes); descongestionantes; expectorantes; mucolíticos; agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios y

25 anestésicos locales para tratar los síntomas de enfermedades respiratorias. Las composiciones se pueden dosificar utilizando una

variedad de formas de producto y, u opciones de suministro del empaque. Las composiciones de la presente invención proveen actividad mejoradas mientras minimizan los efectos secundarios potenciales de los compuestos activos. También es un propósito de la presente invención proveer

5 métodos para lograr un rápido suministro transmucosal de las composiciones antes mencionadas.

Definiciones y Términos:

Los siguientes son definiciones de términos que se encuentran en la presente especificación:

10 , 1. Suministro transmucosal:

Hace referencia a la aplicación de medicamentos a las membranas mucosales de la cavidad oral, incluyendo bucal (mejillas), labios, encías, paladar, y lengua, con el objetivo de que el medicamento pase a través de la piel que cubre estos lugares y entre en la corriente sanguínea.

15 2. Dosis terapéutica

Hace referencia a la cantidad de la sustancia que al ser administrada a una persona en la forma apropiada, producirá el efecto deseado dentro del cuerpo con mínimo efecto secundario no deseado.

3. Activo/Activo Farmacéutico:

20 Hace referencia a la molécula química que ejerce el efecto deseado sobre el cuerpo, cuando se administra en la cantidad y forma apropiada.

4. Metabolitos activos

Hace referencia a las especies químicas del activo farmacéutico sobre el metabolismo sostenido activo.

25 5. Dispersión monomolecular:

Hace referencia al hecho de que las moléculas del activo están

libres y no impedida a difundirse por asociación en formas cristalinas o sólidas amorfas, o asociación polimolecular.

6. Porcentaje del valor de solubilidad

5 Hace referencia al límite de solubilidad en equilibrio o la solubilidad máxima de una molécula en un disolvente a temperatura ambiente usual, expresado como el porcentaje en peso de la molécula en la composición.

7. Disolvente anhidrido

Hace referencia a disolventes que contienen menos de 5% de agua.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 , Activos Farmacéuticos

Las composiciones de la presente invención comprenden activos farmacéuticos que también se mencionan en la presente invención como "activos" para tratar enfermedades, particularmente los síntomas asociados con enfermedades respiratorias tales como gripe, influenza así
15 como también resfriado. Estos activos se utilizan más frecuentemente para tratar los síntomas más problemáticos incluyendo una nariz tupida y goteo nasal, dolor e inflamación en la nariz y garganta, ataques de tos, dolores generales en el cuerpo, fiebre, y dolor de cabeza. En la presente invención, cuando activos se combinan con disolventes, los activos
20 obtienen un suministro transmucosal aumentado a dentro de la sangre. En el caso de que metabolitos activos contribuyan al efecto terapéutico deseado, este suministro aumentado se logra sin reducir apreciablemente el nivel de los metabolitos activos correspondientes. Adicionalmente, el nivel de activo en la sangre se mantiene a un nivel que evita efectos
25 secundarios creados por niveles muy altos del activo en la sangre.

La composición comprende un activo farmacéutico y un disolvente.

En una realización particularmente preferida el disolvente es un disolvente anhidrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el

5 activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.

El activo farmacéutico preferible de la presente invención tiene un peso molecular inferior a 500 gramos por mol, es capaz de ser ionizado cuando está en un disolvente acuoso y tiene un coeficiente de partición

10 , octanol-agua cuando está en la forma no ionizada de por lo menos 100. El coeficiente de partición octanol-agua se revela en A. Martin, P. Bustamante, y A.H.C. Chun, Physical Pharmacy, Cuarta Edición, Lea and Febiger editores, Filadelfia, 1993, página 237, que se incorpora en la presente invención como referencia.

15 Los activos que comprenden las composiciones de la presente invención caen dentro de por lo menos una de las siguientes clasificaciones farmacológicas: antitusivos; antihistaminas; antihistaminas no sedantes; descongestionantes; expectorantes; agentes mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios, anestésicos locales y mezclas

20 de estos. Referencias que describen el uso de tales activos incluyen J. G. Hardman, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Novena Edición, McGraw-Hill, New York, 1995. Entre los activos que caen dentro de una de estas clasificaciones farmacológicas son aquellas que son adecuadas para ser absorbidas a través de los tejidos mucosales. Estos activos se pueden

25 utilizar individualmente o en combinación con otros activos no necesariamente absorbidos de este modo y se pueden formular con

técnicas de formulación existentes.

Cuando se utilizan activos cuyo propósito es la absorción mucosal, la concentración de activos en la porción de disolvente de la composición preferiblemente es inferior a 125% del porcentaje de valor de solubilidad, más preferiblemente inferior o igual al porcentaje de valor de solubilidad del activo farmacéutico. Para aumentar al máximo las ventajas de las composiciones de la presente invención, el activo preferiblemente está en solución como una dispersión monomolecular. Los activos absorbidos útiles en la presente invención están presentes en el sistema disolvente a un nivel de 0,075% a 25,0%, aproximadamente, preferiblemente de 0,28% a 10,0%, aproximadamente de la composición. Se prefiere que el activo antes mencionado esté en un forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el sistema disolvente antes mencionado. En los casos donde no existen ni las formas de sal ni las formas ionizadas del medicamento, se prefiere utilizar la forma libre sin carga (no sal) del medicamento en la presente invención.

Antitusivos son activos de uso particularmente para detener ataques de tos incontrolables. Antitusivos útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de codeína, dextrometorfano, dextrotrfano, difenhidramina, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina y mezclas de estos. De estos antitusivos se prefiere el dextrometorfano. Se conoce que el dextrometorfano tiene actividad farmacológica como un agente antitusivo y se describe en la Patente de los Estados Unidos 5,196,436, Smith; que se incorpora en la presente invención como referencia. Como se utiliza en la presente invención, "Dextrometorfano" significa racemeterfano, 3-metoxi-17-metilmorfinano (dl-

cis-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-

iminoetanofenantreno y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de la presente invención que comprenden dextrometorfano preferiblemente comprenden de 0,1% a 9,3%, aproximadamente, más preferiblemente de 0,26% a 6,2%, aproximadamente, y más preferiblemente aún de 1,16% a 4,6%, aproximadamente, de dextrometorfano. Otras cantidades seguras y eficaces de otros activos de medicamentos para la tos/gripe se pueden incluir en tales composiciones que contienen dextrometorfano.

- 10 Antihistaminas útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de acrivastina, azatadina, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, ciprohetadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclizina, feninamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina y mezclas de estos. Antihistaminas no sedantes útiles en la
- 15 presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y mezclas de estos. Descongestionantes útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, y mezclas de estos.
- 20 Expectorantes útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de cloruro de amonio, guaifenasina, extracto líquido de ipecac, yoduro de potasio y mezclas de estos. Mucolíticos útiles en la presente invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de
- 25 acetil-cisteína, ambroxol, bromhexina y mezclas de estos. Agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios útiles en la presente invención

incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de acetaminofen, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenofropeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, naproxeno, piroxicamo, cafeína y mezclas de estos. Anestésicos locales útiles en la presente
5 invención incluyen, pero, no se limitan al grupo que consiste de lidocaína, benzocaína, fenol, diclonina, benzonotato y mezclas de estos.

Disolventes

La forma no ionizada del activo farmacéutico se mantiene utilizando un grupo seleccionado de disolventes. La porción disolvente de las
10 composiciones de la presente invención comprenden de 60% a 99,975%, aproximadamente, preferiblemente de 70% a 99%, aproximadamente, y aún más preferiblemente de 85% a 98%, aproximadamente, en peso de la composición.

Los disolventes de la presente invención normalmente son líquidos a
15 temperaturas ambiente. Los disolventes son solubles en agua o miscible en agua. Los disolventes de la presente invención preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste de propilenglicol, etanol, poli-
(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, monoetiléter del dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol, y mezclas de estos. Propilenglicol y etanol
20 es particularmente preferido. Existen mezclas de estos disolventes que son particularmente preferidos para ciertas formas de producto de la presente invención. Por ejemplo, en caso de que la forma del producto es un elixir, una cápsula líquida o una pastilla que contiene líquido, el disolvente es una combinación de propilenglicol, etanol, y PEG. En caso
25 de que la forma del producto es un atomizador, el disolvente es una combinación de propilenglicol, etanol, PEG y usualmente propilenglicol. El

nivel de cada disolvente que conforman estas mezclas depende parcialmente de las ventajas estéticas buscadas por el técnico formulador. Más preferibles son las formas anhidridas de los disolventes antes mencionados.

5 Agentes de Reducción

Se ha encontrado que la adición de agentes de reducción tiene un efecto de estabilización química ventajosa sobre los activos que comprenden la presente invención. Estos fenómenos sorprendentemente ocurren donde el activo está en una fase diferente que el agente de
10 reducción. Por ejemplo, donde el activo es soluble en un ambiente o fase no polar de la composición, el agente de reducción seleccionado debe ser una fase polar, tal como agua. Por lo tanto, a pesar de estar en fases separadas, la estabilidad química del activo aún es afectada positivamente. La misma ventaja de estabilidad no se observa cuando el
15 activo y el agente de reducción son cosolubles en el disolvente. Por lo tanto, los agentes de reducción útiles en la composición dependen del activo seleccionado y su solubilidad.

Los agentes de reducción son sustancias que tienen una reducción-oxidación potencial que el medicamento o adyuvante que se tiene el
20 propósito de proteger contra la oxidación. De este modo los agentes de oxidación se oxidan más rápidamente que el medicamento o adyuvante y son eficaces en presencia de agentes de oxidación. Ver W. Jund, The Pharmaceutical DODEX, 12ava Edición, página 290, The Pharmaceutical Press, 1994, que se incorpora en la presente invención como referencia.
25 Esto se define mediante la ecuación Nernst y se mide particularmente utilizando celdas electroquímicas de referencia normales. Los valores

resultantes por lo tanto se denominan Tensión Normal de un Electrodo, de E^0 como se mide en voltios de (V). La comparación de las tensiones normales de un electrodo para diferentes sustancias se puede utilizar para evaluar la eficacia de diferentes agentes de reducción; ver Wells, 5 Pharmaceutical Preformulation, Ellis Horwood Limited Publishing, 1988, páginas 168-172; que se incorpora en la presente invención como referencia. Los agentes de reducción útiles en la presente invención tienen un valor E^0 superior a -0,119V, preferiblemente de -0,119V a +0,250V, aproximadamente. Los agentes de reducción preferidos se seleccionan del 10 grupo que consiste de las sales de metabisulfito y bisulfito, incluyendo sus sales de sodio y potasio, ditiotreitolo, tiourea, tiosulfato sódico, ácido tioglicólico, terc-butil-hidroquinona (TBHQ), acetil-cisteína, hidroquinona y mezclas de estos.

El nivel de agentes de reducción útil en la presente invención es de 15 0,005% a 1,000%, aproximadamente, preferiblemente de 0,500% a 0,050%, aproximadamente, y más preferiblemente de 0,100% a 0,010%, aproximadamente, en peso de la composición.

Ingredientes Opcionales

El agua se puede utilizar en las composiciones de la presente 20 invención. En la presente invención el nivel máximo de agua es 10% aproximadamente, preferiblemente de 1% a 10%, aproximadamente, más preferiblemente de 5% a 10%, aproximadamente, y aún más preferiblemente de 5% a 8%, aproximadamente, en peso de la composición.

Ingredientes que normalmente se asocian con medicamentos para el 25 tratamiento de gripe e influenza se pueden utilizar con los activos farmacéuticos que se revelan en la presente invención. Tales ingredientes

se revelan en la Patente de los Estados Unidos 5,196,436, que se incorpora en la presente invención como referencia. Adicionalmente, los siguientes ingredientes se pueden utilizar en la presente invención:

Tampones y mezclas de agentes tampones, incluyendo tampones
5 básicos como componentes individuales con pKa de 8 a 11, incluyendo trietanolamina, sales de aminoácidos, incluyendo sales alcalinas de glicina, glicilglicina, glutamina u otros aminoácidos, sales alcalinas de fosfato, carbonato y mezclas de estos. Los tampones proveen resistencia de la composición a cambios de pH al diluir la composición con saliva
10 dentro de la escala de 7 a 10, preferiblemente 8 a 10.

Edulcorantes, incluyendo aspartame, sacarina y sus sales, Sucralose™ (comercializado por McNeil Specialty Products Co., New Brunswick, NJ, USA); Prosweet™ (comercializado por Virginia Dare Extract Co., New York, NY, USA); Magnasweet™ (comercializado por
15 MAFCO Worldwide Corp., Licorice Division, Camden, NJ, USA); glicocirricinato de amonio, sus sales, Talin™ (Taumatina) y sus productos diluidos, tal como Talin GA90, (comercializado por Talin Food Company, Birkenhead, Inglaterra); y Acesulfame K, y mezclas de estos.

Saborizantes, incluyen anís, aceite de menta verde, aceite de
20 clavos, eucalipto, limón, lima, limón de miel, fruta roja, menta, toronja, naranja, cola de cereza y mezclas de estos.

Agentes de sensación. También son útiles en la presente invención los agentes de sensación que se seleccionan del grupo que consiste de agentes refrescantes, agentes de salivación, agentes de calentamiento.
25 Preferiblemente estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel de 0,001% a 10%, aproximadamente, preferiblemente de 0,1% a 1%,

aproximadamente, en peso de la composición.

Agentes refrescantes y agentes de calentamiento adecuados incluyen carboxamidas, mentoles, timol, alcanfor, ají, fenol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de capullo de
5 clavos, y hexilresorcinol, cetales, dioles, y mezclas de estos. Los agentes de calentamiento preferidos incluyen timol, alcanfor, ají, fenol, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de capullo de clavos, y hexilresorcinol, ésteres de nicotinato tales como nicotinato de bencilo, cetales, dioles, y mezclas de estos.

10 Agentes refrescantes preferidos son los agentes de paramentano-carboxiamida tal como N-etil-p-mentan-3-carboxamida (WS-3 suministrado por Sterling Organics), que enseña la Patente de los Estados Unidos 4,136,163, expedida el 23 de enero de 1979, a Watson et al., que se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad.
15 Agentes refrescantes preferidos son los agentes de paramentano-carboxiamida tal como N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, que se conoce como "WS-23", y mezclas de WS-3 y WS-23.

Agentes refrescantes preferidos adicionales se seleccionan del grupo que consiste de mentol, 3,1-metoxipropano-1,2-diol, que se conoce
20 como TK-10 suministrado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokio, Japón, mentona glicerol acetal conocido como MGA, fabricado por Haarmann & Reimer, lactato de mentilo conocido como Frescolat® fabricado por Haarmann & Reimer, y mezclas de estos.

Agentes refrescantes adicionales incluyen sulfonas y sulfóxidos
25 cíclicos y otros, todos se describen en la Patente de los Estados Unidos 4,032,661, expedida el 28 de junio de 1977, a Rowsell et al., que se

incorpora en la presente invención como referencia.

Los términos "mentol" y "mentilo" como se utiliza en la presente invención incluyen dextroisómeros e isómeros levógiros de estos compuestos y mezclas racémicas de estos.

- 5 TK-10 se describe en detalle en la Patente de los Estados Unidos 4,459,425, expedida el 10 de julio de 1984, a Amano et al., que se incorpora en la presente invención como referencia.

Agentes de salivación de la presente invención incluye Jambu® fabricado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokio, Japón.

10 MÉTODO DE USO

- Desde el punto de vista de los métodos de suministro del activo, generalmente se acepta que el suministro mucosal bucal a dentro de la boca debe ser dirigido a la región sublingual con el propósito de lograr un efecto terapéutico muy rápido; ver D. Harris y J.R. Robinson, "Suministro de Medicamentos por Vía de las Membranas Mucosales de la Cavidad Oral", Journal of Pharmaceutical Sciences 81:1, 1992. Tales formas de dosificación están diseñadas para ser colocadas debajo de la lengua, sobre el piso de la boca, y mantenidas allí durante algún período prolongado de tiempo. Sin embargo, los inventores han descubierto que un gran aumento en biodisponibilidad con una absorción muy rápida se puede lograr cuando las presentes composiciones se colocan contra cualquiera de las membranas mucosales de la boca, aún sobre la lengua y se traga. La forma de la invención es una solución de elixir líquida. La solución de elixir líquida tiene el propósito de ser aplicada a cualquiera de las membranas mucosales dentro de la boca. Esto se puede lograr utilizando un gotero de medicina que se puede calibrar para indicar la cantidad
- 15
- 20
- 25

apropiada a ser administrada, y se arroja en chorro sobre la lengua antes de tragar. El elixir puede ser aplicado como una atomización a dentro de la boca y garganta y luego se traga. Se puede encapsular en algún tipo de concha que lo hace portátil y conveniente para transportar y administrar sin
5 tener que medir la cantidad de elixir líquido. Ejemplos de conchas de encapsulación incluyen confituras duras como las que se utilizan para pastillas, gomas de mascar, gelatina, o conchas que no contienen gelatina (e.g., basadas en almidón). El elixir se puede empacar en un pequeño frasco desechable que se puede abrir fácilmente y exprimir en chorro a
10 dentro de la boca, la totalidad del frasco contiene exactamente una dosis terapéutica. Las típicas formas de dosificación de la composición de la presente invención contienen una cantidad no mayor de 3 ml aproximadamente, preferiblemente de 0,2 ml a 3 ml, aproximadamente.

Una forma preferida es encapsular el líquido a dentro de una concha
15 de confitura o gelatina dura. La concha contiene sustancias para tratar previamente la mucosa aumentando de tal modo la absorción del activo del centro líquido. El pretratamiento ocurre chupando o mascando el material de concha, y la ventaja se obtiene separando en el tiempo el tratamiento de la mucosa, que ocurre primero, seguido por la presentación
20 del activo a ser absorbido. Ejemplos de sustancias para pretratamiento de las membranas mucosales son agentes aumentadores de la penetración de la membrana que se conocen comúnmente en la técnica, ejemplos incluyen mentol, aceite de menta verde, surfactantes tales como polisorbato 80 o poloxamer. Otro ejemplo de pretratamiento de la
25 membrana mucosal son tampones como se detallan anteriormente, que acondicionan previamente el pH del microambiente salivar en la escala de

8 a 11.

EJEMPLOSEjemplo I

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Propilenglicol	80,764
2	Etanol (100%)	9,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Metabisulfito Sódico	0,050
5	Sacarina Sódica	0,650
6	Saborizante de Menta Verde	2,000
7	Acesulfame K ¹	0,450
8	Takasago 10 ²	0,100
9	Metona Glicerina Acetal	0,300
10	Metanocarboxamida de Etilo	0,070
11	Glicirrizinato de Monoamonio	0,150
12	Dextrometorfano Base	1,466
	Total	100,00

5

1 Acesulfame K disponible de Nutrinova Inc Company de Somerset, NJ 08873, USA.

2 TK 10 disponible de Takasago Company de Rockleigh, NJ 07657, USA.

10

Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de

Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añade el Propilenglicol y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se añade el agente de reducción (metabisulfito) y el agua juntos y se mezcla hasta uniforme. Se añade la mezcla al recipiente y se
 5 mezcla durante 2 horas aproximadamente. SE añade una premezcla de agentes saborizantes y colorantes y la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierta a la atmósfera durante 10
 10 minutos aproximadamente. Se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.

1,5 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en
 15 la sangre.

Ejemplo II

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	10,000
3	Propilenglicol	83,275
4	Metabisulfito Sódico	0,010
5	Trietanolamina	3,740
6	Sucralosa	0,150

7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
	Total	100,000

Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añade Propilenglicol, edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se añade el metabisulfito y se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente 2 horas. Se añade una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante del etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierta a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea. Se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.

1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

20

Ejemplo III

Atomización Líquida

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	3,425
2	Tioglicerol	0,050
3	Propilenglicol	95,335
4	Sucralosa	0,300
5	Pro-Sweet Liquid K	0,700
6	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
7	Saborizante	0,015
8	Colorante	0,005
9	Total	100,000

Se añade una porción de propilenglicol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 400), edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se añade el tioglicerol y se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se añade una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,075 g/ml). Se llena en una bomba y botella de atomización

que funciona manualmente. Un ejemplo es Calmar-Albert GmbH, el Mistette Mark II equipado con un conjunto de cabeza de alta viscosidad 16 mm que suministra 0,2 ml/ activación.

- Se rocían tres activaciones individuales dentro de la boca. El
- 5 dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre, y durante la acción de rociar cierta porción de los líquidos rociados contactan el área de garganta, proporcionando la ventaja adicional tal como el entumecimiento de los receptores de los irritados allí.

Ejemplo IV

10 • Atomización Líquida

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	3,425
2	Etanol (100%)	5,350
3	Propilenglicol	41,315
4	Carbonato de Propileno	40,000
5	Trietanolamina	3,740
6	Tioglicerol	0,050
7	Sucralosa	0,300
8	Pro-Sweet Liquid K	0,700
9	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
10	Saborizante	0,015
11	Colorante	0,005
12	Metabisulfito Potásico	0,050
13	Colorante	0,005

	Total	100,000
--	-------	---------

Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añade Carbonato de Propileno y Propilenglicol, edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), agente de reducción y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas aproximadamente. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,075 g/ml). Se llena en una bomba y botella de atomización que funciona manualmente. Un ejemplo es Calmar-Albert GmbH, el Mistette Mark II equipado con un conjunto de cabeza de alta viscosidad 16 mm que suministra 0,2 ml/ activación.

Se rocían tres activaciones individuales dentro de la boca. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre, y durante la acción de rociar cierta porción de los líquidos rociados contactan el área de garganta, proporcionando la ventaja adicional tal como el entumecimiento de los receptores de tos irritados allí.

Ejemplo V

25 Pastilla con Líquido en el Centro

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Propilenglicol	84,875
5	Metabisulfito Sódico	0,050
6	Sucralosa	0,300
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
8	Saborizante	0,015
9	Colorante	0,005
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añade el Propilenglicol, y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, metabisulfito y agua, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,075

g/ml). Se elaboran pastillas individuales llenas que contienen 1,0 ml aproximadamente de líquido por pastilla mediante un método que se utiliza comúnmente tal como extrusión.

- 5 Una persona coloca una pastilla llena de líquido en su boca y chupa la pastilla hasta que el relleno de líquido se libera. Se obtiene cierto alivio de la tos a través de la acción de chupar sobre la capa de la pastilla. Cuando se libera el centro líquido, el dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

Ejemplo VI

10 . Pastilla con Líquido en el Centro

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Propilenglicol	5,000
5	Metabilsulfito Sódico	0,050
6	Sucralosa	0,300
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
	Total	100,000

Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de

Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) Se añaden a este recipiente el Propilenglicol y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se prepara una premezcla acuosa de metabisulfito sódico y se añade al recipiente. Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente un período de tiempo de 2 horas. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se elaboran pastillas individuales llenas que contienen 1,0 ml aproximadamente de líquido por pastilla mediante un método que se utiliza comúnmente tal como extrusión.

Una persona coloca una pastilla llena de líquido en su boca y chupa la pastilla hasta que el relleno de líquido se libera. Se obtiene cierto alivio de la tos a través de la acción de chupar sobre la capa de la pastilla. Cuando se libera el centro líquido, el dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre, y se obtiene alivio de la tos antes de un período de tiempo de 10 minutos.

20

Ejemplo VII

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Pseudoefedrina Base	4,593

3	Etanol (100%)	10,000
4	Propilenglicol	5,000
5	Trietanolamina	3,740
6	Sucralosa	0,150
7	Pro-Sweet Liquid K	0,700
8	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
9	Saborizante	0,015
10	Colorante	0,005
11	Metabisulfito Sódico	0,050
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Dextrometorfano Base y Pseudoefedrina Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C). A este recipiente se añade Propilenglicol, edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, aproximadamente 2 horas de tiempo. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de propilenglicol y etanol, así como también el metabisulfito sódico y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.
- 1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo VIII

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Clorfeniramina base	0,263
2	Pseudoefedrina Base	4,593
3	Etanol (100%)	10,000
4	Propilenglicol	5,000
5	Sucralosa	0,150
6	Pro-Sweet Liquid K	0,700
7	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
8	Saborizante	0,015
9	Colorante	0,005
10	Bisulfito Sódico	0,050
	Total	100,000

- Se añade una porción de etanol al activo (Clorfeniramina base y
- 5 Pseudoefedrina Base) y los agentes edulcorantes sólidos (Sucralosa, Glicirrizinato de Monoamonio) y se mezcla continuamente a baja temperatura (30°C) A este recipiente se añade Propilenglicol, edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), bisulfito sódico y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales
- 10 están en solución, aproximadamente 2 horas de tiempo. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en el propilenglicol y la porción restante de etanol, y se añade al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a

través de un tamiz malla US # 100 (densidad del producto = 1,07 g/ml). Se vierte en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado.

- 5 1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. La clorfeniramina y pseudoefedrina se absorben rápidamente a dentro de la sangre.

Ejemplo IX

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Acetaminofen	27,169
2	Dextrometorfano Base	1,195
3	Pseudoefedrina Base	2,671
4	Etanol (100%)	10,000
5	Propilenglicol	52,034
6	Polivinilpirrolidona ²	2,170
7	Trietanolamina	3,740
8	Sucralosa	0,150
9	Pro-Sweet Liquid K	0,700
10	Glicirrizinato de Monoamonio	0,050
11	Saborizante	0,015
12	Colorante	0,005
13	Metabisulfito Sódico	0,100
	Total	100

- 10 1. Polietileno Carbowax Sentry Polyethylene disponible de Union Carbide,

Mooretown, NJ, USA.

2. PVP-K17PF disponible de BASF Corp.

Se disuelven el Dextrometorfano Base y Pseudoefedrina Base en porción de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado
5 se calienta el propilenglicol a 70°C aproximadamente. Tan pronto se derrite el material y se forma un líquido transparente se añade Acetaminofen y se continúa el calentamiento hasta 110-120°C con acción de mezclar continua. Se retira del calor tan pronto el líquido es transparente. Se enfría a temperatura ambiente. Se añade la mezcla a la
10 premezcla de Dextrometorfano y Pseudoefedrina. También se añade edulcorante líquido (Pro-sweet Liquid K) y tampón (Trietanolamina).

Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se prepara una premezcla de saborizantes y colorantes en la porción restante de alcohol y metabisulfito sódico, y se añade al recipiente que contiene la
15 solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llena en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina
20 calibrado. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo X

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
-------------------	-----------------	--

1	Etanol	88,484
2	Agua	10,00
3	Dextrometorfano Base	1,466
4	Metabisulfito	0,05
	Total	100

Se disuelven el Dextrometorfano Base en porción de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta agua y metabisulfito a 70°C aproximadamente. Se mezcla hasta uniforme y se
 5 enfria a temperatura ambiente. Se añade esta mezcla al Dextrometorfano Base.

Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se añade la porción restante de alcohol y metabisulfito sódico al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición
 10 permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llena en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se
 15 coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo XI

Elixir Líquido

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Etanol	88,484
2	Agua	10,00

3	Dextrometorfano Base	1,466
4	Metabisulfito	0,05
5	Empaque Estético ¹	4,000
	Total	100

Se disuelven el Dextrometorfano Base en porción de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta agua y metabisulfito a 70°C aproximadamente. Se mezcla hasta uniforme y se
5 enfría a temperatura ambiente. Se añade esta mezcla al Dextrometorfano Base.

Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se añade la porción restante de alcohol, metabisulfito sódico y el empaque
10 estético al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llena en botellas de vidrio ámbar, y se tapa con un conjunto de gotero integrado tapa / medicina calibrado. 1,84 gramos aproximadamente del
15 elixir se coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo XII

Cápsulas de gelatina blanda masticables

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Propilenglicol	35,109
2	Glicerina	10,000
3	Dextrometorfano Base	1,100

4	Acetaminofen Base	32,500
5	Pseudoefedrina Base	2,458
6	Polivinilpirrolidona	4,170
7	Empaque Estético ¹	4,000
8	Agua	10,000
9	Metabisulfito de Potasio	0,050
	Total	100,000

- Se disuelve el Dextrometorfano Base en porciones de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta el agua y el metabisulfito a 70°C aproximadamente. Se añade el Acetaminofen y se continúa el calentamiento a 110-120°C con acción continua de mezclar. Se añade la mezcla a la mezcla de Dextrometorfano y Pseudoefedrina hasta uniforme y se enfría a temperatura ambiente. Se añade la porción restante de alcohol, polivinilpirrolidona, metabisulfito sódico y el empaque estético al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea, y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llenan cápsulas de gelatina blanda masticables utilizando la formulación antes mencionada. Las cápsulas de gelatina antes mencionadas están disponibles en el mercado de compañías tal como R. P. Scherer, de St. Petersburg, Florida, USA. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se suministra a la boca al masticar la(s) cápsula(s) y luego se traga.

Ejemplo XIII

Cápsulas de gelatina blanda masticables

<u>Artículo #</u>	<u>Material</u>	<u>Composición</u> <u>(% en Peso)</u>
1	Propilenglicol	74,950
2	Glicerina	10,000
3	Dextrometorfano Base	1,100
4	Empaque Estético ¹	4,000
5	Agua	10,000
6	Metabisulfito de Potasio	0,050
	Total	100,000

1. Ver los Ejemplos antes mencionados

Se disuelve el Dextrometorfano Base en porciones de alcohol para
 5 elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta el agua y el metabisulfito a 70°C aproximadamente. Se retira del calor tan pronto el líquido es transparente. Se enfría a temperatura ambiente. Se añade el Dextrometorfano. Se mezcla hasta uniforme y se enfría a temperatura ambiente. Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se
 10 añade la porción restante de alcohol y el empaque estético al recipiente que contiene la solución casi terminada. Se permite que la composición permanezca en el recipiente de mezclar, abierto a la atmósfera durante 10 minutos aproximadamente. Se mezcla hasta obtener una solución homogénea y se filtra a través de un tamiz malla US # 100. Se llenan
 15 cápsulas de gelatina blanda masticables utilizando la formulación antes mencionada. Las cápsulas de gelatina antes mencionadas están disponibles en el mercado de compañías tal como R. P. Scherer, de St.

Petersberg, Florida, USA. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se suministra a la boca al masticar la(s) cápsula(s) y luego se traga.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

fol 49 y 55
Ver folios 147 y 148

1. Una composición líquida que tiene estabilidad mejorada que comprende un activo farmacéutico, un disolvente para solubilizar el activo antes mencionado, y un agente de reducción para mejorar la estabilidad del activo antes mencionado en la composición antes mencionada.
5
2. Una composición oral que tiene estabilidad mejorada que comprende un activo farmacéutico, un disolvente para solubilizar el activo antes mencionado, y un agente de reducción para mejorar la estabilidad del activo antes mencionado en la composición antes mencionada.
10
3. La composición según la Reivindicación 1 en donde el agente de reducción tiene un valor E^0 superior a -0,119V.
4. La composición según la Reivindicación 3 en donde el agente de reducción tiene un valor E^0 de -0,119V a +0,250V.
15
5. La composición según la Reivindicación 4 en donde el agente de reducción se selecciona del grupo que consiste de las sales de metabisulfito y bisulfito, incluyendo sus sales de sodio y potasio; ditiotreitól; tiourea; tiosulfato sódico; ácido tioglicólico; terc-butil-hidroquinona (TBHQ); acetil-cisteína; hidroquinona y mezclas de estos.
20
6. La composición según la Reivindicación 5 en donde el agente de reducción comprende de 0,005% a 1,000%, aproximadamente, de la composición.
7. La composición según la Reivindicación 6 en donde el agente de reducción comprende de 0,100% a 0,01%, aproximadamente, de la composición.
25

8. Una composición según la Reivindicación 5 que comprende un activo farmacéutico en un disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua en donde el activo farmacéutico en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0,075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y el agua antes mencionada.
9. La composición según la Reivindicación 8 en donde los activos farmacéuticos tienen un peso molecular inferior a 500 gramos por mol, es capaz de ser ionizada cuando está en un disolvente acuoso y tiene un coeficiente de partición octanol-agua cuando está en la forma no ionizada de por lo menos 100.
10. La composición según la Reivindicación 9 en donde los activos farmacéuticos se seleccionan del grupo que consiste de antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, mucolíticos analgésicos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezclas de estos.
11. La composición según la Reivindicación 10 en donde la concentración de activos farmacéuticos en el disolvente es inferior o igual a 125% del porcentaje de valor de solubilidad del activo antes mencionado.
12. La composición según la Reivindicación 11 en donde el activo farmacéutico está presente en el disolvente a un nivel de 0,075% a 25,0%, aproximadamente, en peso de la composición.
13. La composición según la Reivindicación 12 en donde el activo farmacéutico está presente en el disolvente a un nivel de 0,28% a 10,0%, aproximadamente.

14. La composición según la Reivindicación 13 en donde el disolvente comprende de 60% a 99,975%, aproximadamente, en peso de la composición.
- 5 15. La composición según la Reivindicación 14 en donde el disolvente comprende de 70% a 99%, aproximadamente, en peso de la composición.
16. La composición según la Reivindicación 15 en donde el disolvente comprende de 85% a 98%, aproximadamente, en peso de la composición.
- 10 17. La composición según la Reivindicación 15 en donde el disolvente es un disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua que se selecciona del grupo que consiste de propilenglicol, etanol, poli(etilenglicol) o PEG, carbonato de propileno, monoetiléter del dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol y mezclas de estos.
- 15 18. Un método para tratar enfermedades respiratorias utilizando la ^{6f.} composición de la Reivindicación 2 en donde el método comprende la administración oral de la composición antes mencionada que tiene un volumen de dosificación total no superior a 3,0 mililitros.
- 20 19. Un método según la Reivindicación 19 en donde la composición se coloca contiguo a cualquiera de las membranas mucosales de la boca.

COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a composiciones líquidas que tienen
5 suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones
comprenden activos farmacéuticos, disolventes y un agente de reducción.
Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se
colocan dentro de la boca por vía de pastillas llenas de líquido,
dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y
10 , cápsulas comestibles que liberan líquido.

15

20

25

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: A61K 9/08

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
domiciliada en Cincinnati, Ohio, U.S.A.

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 60/115378
60/156540

(72) INVENTORES: DOUGLAS JOSEPH DOBROZSI
(Loveland, Ohio, E.U.A.).

(32) FECHA DE Enero 11, 1999
PRESENTACIÓN: Septiembre 29, 1999

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA.

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona a composiciones líquidas que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos, disolventes y un agente de reducción.

Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca por vía de pastillas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITO

Superindustria y Comercio
Radicación : 00001048 00000000
Fecha (RSD): 2000-01-11 16:36:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 44

45

Patente de Invención

☐

Modelo de Utilidad

☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante - 1
- ☐ Nombre e identificación del inventor - 1
- ☐ Título o nombre de la invención - 1
- ☐ Descripción - 4
- ☐ Relivindicaciones - 40
- ☐ Resumen - 1
- ☐ Comprobante de pago - 2-3

☐
☐
☐
☐
☐
☐
☐

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial

☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO 46

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-01-21

430

EXPEDIENTE 00-001048

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐	Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐	Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI ☒	NO ☐	NO APLICABLE ☐	Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 de 47 de enero del 2000).
SI ☒	NO ☐	EXTEMPORANEAMENTE ☐	Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París.
SI ☐	NO ☒	NO APLICABLE ☐	Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París).
SI ☐	NO ☒	NO APLICABLE ☐	Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARÍS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud ulterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐	NO ☒	Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI ☐	NO ☒	Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 12 de enero del 2000

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00 - 001048.

Fecha: 12 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995,
del folio 79.494 al folio 79.499 del
libro de Protocolo N^o 272, obra el poder
N^o 15.698 conferido por THE PROCTER &
GAMBLE COMPANY

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio. E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado _____.

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

2000-02-24
430

EXPEDIENTE N° 00-1048

IPC: A61K 9/08

concepto técnico - N° 318

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., febrero 24 de 2000.

202012

2000-02-24
372

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 318

EXPEDIENTE N° 00-1048

IPC: A61K 9/08

- -Las reivindicaciones 1 y 2 son excesivamente generales y no definen ninguna composición como tal, o sea no tienen un límite, además en la reivindicación no se sabe que se quiere significa con los términos agente de reducción, probablemente sea un agente reductor.
- -Las reivindicaciones 3 y 4 que definen el "agente de reducción" en términos de energía de activación, cuando lo correcto es definirlo de manera inequívoca, con su nombre químico o común.
- -En las reivindicaciones 6, 7, 12 a 16 se determina de manera ambigua las cantidades con términos como "... aproximadamente...".
- -La reivindicación 9, no esta definiendo de manera clara y concisa el activo farmacéutico, ya que lo definen términos de peso molecular pero en rangos muy amplios tales como peso molecular inferior a 500gramos mol, o por el coeficiente de partición, cuando lo correcto es definirlo por su nombre químico o por su nombre genérico o por su estructura química; y además hace referencia es a activos farmacéuticos no en singular como en las reivindicaciones precedentes o como la que le da origen.
- -La reivindicación 11 no es clara por que no se sabe que se quiere significar con "la concentración de activos farmacéuticos en el disolvente es inferior o igual a 125% del porcentaje de valor de la solubilidad del activo antes mencionado."
- -En ninguna de las reivindicaciones se definió el activo farmacéutico de manera inequívoca por lo tanto no esta limitada la invención.
- -Debe adjuntar las tarjetas de los archivos temáticos y propietarios, junto con el extracto para publicación debidamente diligenciados.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 24 de febrero de 2000.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

2000-03-02
430

EXPEDIENTE 00-001048
AUTO 0018

LA JEFE DE LA DIVISI6N DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE, como apoderada del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

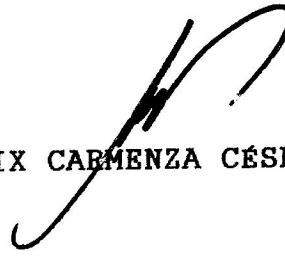
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles presente respuesta a las observaciones, complementé o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá, D.C., a los 29 FEB. 2000.

LA JEFE DE LA DIVISI6N DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 02 MAR 2000
anotación en estado de esta misma fecha.

notificado por

VENCIMIENTO NOTIFICACI6N ESTADO

SOLICITO PR6RROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PR6RROGA