

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia S.A.

Tels.: (571) 6162051 - 616206

Fax: (571) 6

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001048 00000005

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-10-02 15:07:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

As. 2293/P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

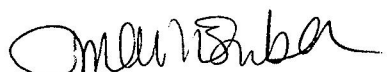
E. S. D.

Ref.: Expediente No. 00-001.048
Solicitud de Patente a nombre de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY., domiciliada en Cincinnati, Ohio, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 02 - 64,556 de septiembre 26, 2002, por la suma de \$318.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de usaquén

T.P. 68.228

Cod. 5376

JEU/ra.

2293



172 167

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00001048 00000005

Folios: 2

Fecha (AMD): 2002-10-02 15:07:03

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 64,556
FECHA : SEPTIEMBRE 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4117829	26/09/2002	1,061,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318,000.00
	TOTAL :	\$ 318,000.00

SDM: TRESCIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



173
168

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/165, 9/48	A1	(11) International Publication Number: WO 95/04527 (43) International Publication Date: 16 February 1995 (16.02.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/08790 (22) International Filing Date: 4 August 1994 (04.08.94) (30) Priority Data: 08/102,464 5 August 1993 (05.08.93) US 08/263,630 22 June 1994 (22.06.94) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/102,464 (CIP) Filed on 5 August 1993 (05.08.93) (71) Applicant (for all designated States except US): R.P. SCHERER CORPORATION [US/US]; 2075 West Big Beaver Road, Post Office Box 7060, Troy, MI 48007-7060 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): SHELLEY, Rickey, S. [US/US]; 986 Wood Street, Largo, FL 34640 (US). WEI, Youching [US/US]; 2275 Willowbrook Drive, Clearwater, FL 34624 (US). LINKING, Deborah [US/US]; 315 East Medallion Boulevard, Maderia Beach, FL 33708 (US).		(74) Agents: SARUSSI, Steven, J. et al.; Allegetti & Witcoff, Ltd., Ten South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US). (81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: GELATIN CAPSULES CONTAINING A HIGHLY CONCENTRATED ACETAMINOPHEN SOLUTION (57) Abstract A method is disclosed for increasing the solubility of acetaminophen alone or in combination with antihistamines, antitussives, decongestants, and expectorants to form a clear solution for encapsulation into a softgel. The acetaminophen is solubilized alone or in combination with the above ingredients by mixing with polyethylene glycol, propylene glycol, water, polyvinylpyrrolidone and potassium (or sodium) acetate. This invention increases the solubility of the acetaminophen to obtain the same size softgel for a 325 mg dose as is presently available for a 250 mg dose softgel product. The disclosed solvent system is useful because it provides for a highly concentrated solution of acetaminophen capable of encapsulation in a small enough capsule to permit easy swallowing.		

124
169WHAT WE CLAIM IS:

1. A soft gelatin capsule for subsequent oral administration having a soft gelatin shell encapsulating a fill, the fill comprising a pharmaceutically acceptable highly concentrated solution of acetaminophen comprising from about 20% to about 40% by weight acetaminophen, from about 18% to about 65% polyethylene glycol by weight, from about 0% to about 15% propylene glycol by weight, from about 0% to about 15% water by weight, from about 0% to about 15% polyvinylpyrrolidone by weight and from about 0.6% to about 25% of an alkali metal acetate by weight, the alkali metal acetate being present in an amount sufficient to increase the maximum solubility of the acetaminophen in the solution.
2. The capsule according to claim 1 wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of between about 200 and about 800.
3. The capsule according to claim 1 wherein the alkali metal acetate is selected from the group consisting of potassium acetate and sodium acetate.
4. The capsule according to claim 1 wherein said alkali metal acetate is present in an amount from about 3% to about 20% by weight.
5. The capsule according to claim 1 wherein the fill additionally comprises a second pharmaceutical agent in addition to acetaminophen, the second pharmaceutical agent being selected from the group consisting of antihistamines, antitussives, decongestants and expectorants.
6. A soft gelatin capsule for subsequent oral administration having a soft gelatin shell encapsulating a fill, the fill comprising a pharmaceutically acceptable highly concentrated solution of acetaminophen comprising from about 20% to about 40% by weight acetaminophen, from about 30% to about 65% polyethylene glycol by weight, from about 0% to about 15% propylene glycol by weight, from about 0% to about 15% water by weight, from about 0% to about 15% polyvinylpyrrolidone by weight and from about 1% to about 25% of an alkali metal acetate by weight, the alkali metal acetate being present in an amount sufficient to increase the maximum solubility of the acetaminophen in the solution.

125
170

- 12 -

7. The capsule according to claim 6 wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of between about 200 and about 800.

8. The capsule according to claim 6 wherein the alkali metal acetate is selected from the group consisting of potassium acetate and sodium acetate.

5 9. The capsule according to claim 6 wherein said alkali metal acetate is present in an amount from about 3% to about 20% by weight.

10 10. The capsule according to claim 6 wherein the fill additionally comprises a second pharmaceutical agent in addition to acetaminophen, the second pharmaceutical agent being selected from the group consisting of antihistamines, antitussives, decongestants, and expectorants.

15 11. A soft gelatin capsule for subsequent oral administration having a soft gelatin shell encapsulating a fill, the fill comprising a pharmaceutically acceptable highly concentrated solution of acetaminophen comprising from about 20% to about 40% by weight acetaminophen, from about 18% to about 52% polyethylene glycol by weight, from about 0% to about 12% propylene glycol by weight, from about 0% to about 12% water by weight, from about 0% to about 12% polyvinylpyrrolidone by weight and from about 0.6% to about 20% of an alkali metal acetate by weight, the alkali metal acetate being present in an amount sufficient to increase the maximum solubility of the acetaminophen in the solution.

20 12. The capsule according to claim 11 wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of between about 200 and about 800.

13. The capsule according to claim 11 wherein the alkali metal acetate is selected from the group consisting of potassium acetate and sodium acetate.

25 14. The capsule according to claim 1 wherein said alkali metal acetate is present in an amount from about 3% to about 20% by weight.

15. The capsule according to claim 11 wherein the fill additionally comprises a second pharmaceutical agent in addition to acetaminophen, the second

analgesic

126
171

- 13 -

pharmaceutical agent being selected from the group consisting of antihistamines, antitussives, decongestants, and expectorants.

5 16. A hard shell gelatin capsule for subsequent oral administration having a hard gelatin shell encapsulating a semi-solid or solid fill, the fill comprising a pharmaceutically acceptable highly concentrated solution of acetaminophen comprising from about 20% to about 40% by weight acetaminophen, from about 18% to about 65% polyethylene glycol by weight, from about 0% to about 15% propylene glycol by weight, from about 0% to about 15% water by weight, from about 0% to about 15% polyvinylpyrrolidone by weight and from about 0.6% to about 25% of an alkali metal acetate by weight, the alkali metal acetate being present in an amount sufficient to increase the maximum solubility of the acetaminophen in the solution.

17. The capsule according to claim 16 wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of between about 600 and about 100,000.

15 18. The capsule according to claim 16 wherein the alkali metal acetate is selected from the group consisting of potassium acetate and sodium acetate.

19. The capsule according to claim 16 wherein the alkali metal acetate is present in an amount from about 3% to about 20% by weight.

20 20. The capsule according to claim 16 wherein the fill additionally comprises a second pharmaceutical agent in addition to acetaminophen, the second pharmaceutical agent being selected from the group consisting of antihistamines, antitussives, decongestants, and expectorants.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 9/48, 47/10	A1	(11) International Publication Number: WO 93/00072 (43) International Publication Date: 7 January 1993 (07.01.93)
(21) International Application Number: PCT/US92/04771 (22) International Filing Date: 8 June 1992 (08.06.92) (30) Priority data: 722,056 27 June 1991 (27.06.91) US (71) Applicant: RICHARDSON VICKS, INC. [US/US]; One Far Mill Crossing, Shelton, CT 06484 (US). (72) Inventor: COAPMAN, Scott, Douglas ; 121 Lexington Avenue, New Haven, CT 06513 (US). (74) Agent: REED, T. David; The Procter & Gamble Company, Ivorydale Technical Center, 5299 Spring Grove Avenue, Cincinnati, Oh 45217 (US).		(81) Designated States: AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, PL, RO, RU, SD, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: PROCESS FOR SOLUBILIZING DIFFICULTLY SOLUBLE PHARMACEUTICAL ACTIVES (57) Abstract The present invention relates to a process for solubilizing at least one difficultly soluble pharmaceutical active in a mixture of polyethylene glycol and polyvinylpyrrolidone. The process does not require water as a solvent or the use of a heating step. In further embodiments, the present invention also relates to a process for encapsulating these solubilized pharmaceutical compositions within soft gelatin shells, which are preferably transparent. Both the resulting compositions and their capsules provide an effective means for oral delivery of a wide variety of difficultly soluble pharmaceutical actives.		

EXAMPLES

The following examples further describe and demonstrate embodiments within the scope of the present invention. The examples are given solely for the purpose of illustration and are not to be construed as limitations of the present invention, as many variations thereof are possible without departing from the spirit and scope of the invention.

Ingredients are identified by chemical or CTFA name.

EXAMPLE I10 Solubilized Acetaminophen Composition

A highly concentrated solution containing acetaminophen is prepared from the following ingredients.

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Acetaminophen	26.00
15	Polyethylene Glycol 600 PEG	52.00
	Polyvinylpyrrolidone ¹	3.00
	Ethanol 95% USP,	QS100

¹ Available as Plasdane^R K-29/32 from GAF Chemicals Co.

The acetaminophen, polyethylene glycol 600, polyvinylpyrrolidone, and ethanol are combined in a suitable vessel and mixed at room temperature until a homogeneous solution is obtained. Next, the ethanol is removed by rotary evaporation at room temperature. The resulting acetaminophen composition is substantially free from ethanol and water, is suitable for oral administration, and contains about 32.10% acetaminophen, 64.20% polyethylene glycol 600, and about 3.70% polyvinylpyrrolidone.

EXAMPLE IISoft Gelatin Capsule Containing A Solubilized Acetaminophen Composition

30 A soft gelatin mixture is first prepared from the following ingredients.

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Gelatin	47.00
	Glycerin	15.00
35	Water	QS100

The above ingredients are combined in a suitable vessel and heated with mixing at about 65°C to form a uniform solution. Using

standard encapsulation methodology, the resulting solution is used to prepare soft gelatin capsules containing approximately 1000 mg of the acetaminophen composition of Example I. The resulting soft gelatin acetaminophen capsules are suitable for oral administration.

5

EXAMPLE IIISolubilized Pharmaceutical Composition

A highly concentrated solution containing acetaminophen in combination with other pharmaceutical actives is prepared from the following ingredients.

10	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Acetaminophen	25.00
	Pseudoephedrine Hydrochloride	3.00
	Dextromethorphan Hydrobromide	1.49
	Doxylamine Succinate	0.38
15	Polyethylene Glycol 600	46.20
	Polyvinylpyrrolidone ¹	2.50
	Ethanol 95% USP,	QS100

¹ Available as Plasdane^R K-29/32 from GAF Chemicals Co.

20 The acetaminophen, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate, polyethylene glycol 600, polyvinylpyrrolidone, and ethanol are combined in a suitable vessel and mixed at room temperature until a uniform solution is formed. Next, the ethanol is removed by rotary evaporation at room temperature. The resulting pharmaceutical

25 composition is substantially free from ethanol and water, is suitable for oral administration, and contains about 31.82% acetaminophen, 3.82% pseudoephedrine hydrochloride, 1.90% dextromethorphan hydrobromide, 0.48% doxylamine succinate, 58.80% polyethylene glycol 600, and 3.18% polyvinylpyrrolidone.

30

EXAMPLE IVSoft Gelatin Capsule Containing A Solubilized Acetaminophen Composition

A gelatin solution is prepared as described in Example II. Using standard encapsulation methodology, this gelatin solution is

35 used to prepare soft gelatin capsules containing approximately 1000 mg of the pharmaceutical composition of Example III. The resulting

soft gelatin pharmaceutical capsules are suitable for oral administration.

EXAMPLE V

Solubilized Pharmaceutical Composition

5 A highly concentrated solution containing acetaminophen in combination with other pharmaceutical actives is prepared from the following ingredients.

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Acetaminophen	23.20
10	Pseudoephedrine Hydrochloride	2.78
	Dextromethorphan Hydrobromide	1.39
	Doxylamine Succinate	0.58
	Polyethylene Glycol 600	46.47
	Polyvinylpyrrolidone ¹	1.86
15	Propylene Glycol	3.72
	Ethanol 95% USP	QS100

¹ Available as Plasdone^R K-29/32 from GAF Chemicals Co.

20 The acetaminophen, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate, polyethylene glycol 600, polyvinylpyrrolidone, propylene glycol, and ethanol are combined in a suitable vessel and mixed at room temperature until a homogeneous solution is formed. Next, the ethanol is removed by rotary evaporation. The resulting pharmaceutical composition is substantially free from ethanol and water, is suitable for oral
25 administration, and contains about 29.00% acetaminophen, 3.48% pseudoephedrine hydrochloride, 1.74% dextromethorphan hydrobromide, 0.72% doxylamine succinate, 58.09% polyethylene glycol 600, 2.32% polyvinyl- pyrrolidone, and 4.64% propylene glycol.

EXAMPLE VI

Soft Gelatin Capsule Containing a Solubilized Pharmaceutical Composition

30 A gelatin solution is prepared as described in Example II. Using standard encapsulation methodology, this gelatin solution is used to prepare soft gelatin capsules containing approximately 1000
35 mg of the pharmaceutical composition of Example V. The resulting soft gelatin pharmaceutical capsules are suitable for oral administration.

181
176

-18-

EXAMPLE VIISolubilized Pharmaceutical Composition

5 A highly concentrated solution containing acetaminophen in combination with other pharmaceutical actives is prepared from the following ingredients.

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Acetaminophen	22.22
	Pseudoephedrine Hydrochloride	2.67
	Dextromethorphan Hydrobromide	0.89
10	Guaifenesin	8.89
	Polyethylene Glycol 600	40.00
	Polyvinylpyrrolidone ¹	1.78
	Propylene Glycol	3.56
	Ethanol 95% USP	QS100

15 ¹ Available as Plasdone^R K-29/32 from GAF Chemicals Co.

The acetaminophen, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, guaifenesin, polyethylene glycol 600, polyvinylpyrrolidone, propylene glycol, and ethanol are combined in a suitable vessel and mixed at room temperature until a homogeneous
20 solution is formed. Next, the ethanol is removed by rotary evaporation. The resulting pharmaceutical composition is substantially free from ethanol and water, is suitable for oral administration, and contains about 27.77% acetaminophen, 3.34% pseudoephedrine hydrochloride, 1.11% dextromethorphan hydrobromide,
25 11.11% guaifenesin, 49.99% polyethylene glycol 600, 2.22% polyvinylpyrrolidone, and 4.45% propylene glycol.

EXAMPLE VIIISoft Gelatin Capsule Containing a Solubilized Pharmaceutical Composition

30 A gelatin solution is prepared as described in Example II. Using standard encapsulation methodology, this gelatin solution is used to prepare soft gelatin capsules containing approximately 1000 mg of the pharmaceutical composition of Example VII. The resulting soft gelatin pharmaceutical capsules are suitable for oral
35 administration.

182
177

-19-

EXAMPLE IXSolubilized Pharmaceutical Composition

5 A highly concentrated solution containing acetaminophen in combination with other pharmaceutical actives is prepared from the following ingredients.

	<u>Ingredient</u>	<u>Weight %</u>
	Acetaminophen	25.26
	Pseudoephedrine Hydrochloride	3.03
	Dextromethorphan Hydrobromide	1.52
10	Chlorpheniramine Maleate	0.20
	Polyethylene Glycol 600	43.91
	Polyvinylpyrrolidone ¹	2.02
	Propylene Glycol	4.04
	Ethanol 95% USP	QS100

15 ¹ Available as Plasdone^R K-29/32 from GAF Chemicals Co.

The acetaminophen, pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, chlorpheniramine maleate, polyethylene glycol 600, polyvinylpyrrolidone, propylene glycol, and ethanol are combined in a suitable vessel and mixed at room temperature until a homogeneous solution is formed. Next, the ethanol is removed by rotary evaporation. The resulting pharmaceutical composition is substantially free from ethanol and water, is suitable for oral administration, and contains about 31.58% acetaminophen, 3.79% pseudoephedrine hydrochloride, 1.90% dextromethorphan hydrobromide, 0.25% chlorpheniramine maleate, 54.90% polyethylene glycol 600, 2.53% polyvinylpyrrolidone, and 5.05% propylene glycol.

EXAMPLE XSoft Gelatin Capsule Containing a Solubilized Pharmaceutical Composition

30 A gelatin solution is prepared as described in Example II. Using standard encapsulation methodology, this gelatin solution is used to prepare soft gelatin capsules containing approximately 1000 mg of the pharmaceutical composition of Example IX. The resulting soft gelatin pharmaceutical capsules are suitable for oral administration.

35

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for solubilizing difficultly soluble pharmaceutical actives, comprising the steps of:

(a) combining and mixing until dissolved

(i) from about 1% to about 40% of at least one difficultly soluble pharmaceutical active, preferably from about 15% to about 35%, most preferably from about 20% to about 30%.

(ii) from about 20% to about 70% of a polyethylene glycol, PEG

(iii) from about 1% to about 28% of a polyvinylpyrrolidone, and

(iv) from about 1% to about 50% of a solvent selected from the group consisting of the monohydric alcohols having from 1 to 4 carbon atoms and mixtures thereof, preferably wherein said solvent is ethanol,

wherein the ratio of said polyethylene glycol to said polyvinylpyrrolidone is at least about 2.5:1; and

(b) evaporating said solvent to obtain a composition containing from about 0.1% to about 6% by weight of said solvent.

2. A process according to Claim 1 wherein said polyethylene glycol is added in an amount from about 30% to about 60% and said polyvinylpyrrolidone is added in an amount from about 1% to about 10% and preferably wherein said polyethylene glycol is added in an amount from about 40% to about 50% and said polyvinylpyrrolidone is added in an amount from about 1% to about 5%.

3. A process according to Claim 2 wherein said difficultly soluble pharmaceutical active is selected from the group consisting of acetaminophen, acetylsalicylic acid, ibuprofen, fenbuprofen, *analgesics*

184
179

4. A process according to Claim 3 wherein said polyethylene glycol is selected from the group consisting of PEG-6, PEG-8, PEG-9, PEG-10, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, and mixtures thereof, preferably wherein said polyethylene glycol is PEG-12; and wherein said polyvinylpyrrolidone has an average molecular weight of about 9,000 to about 45,000, preferably about 29,000.
5. A process according to Claim 1 which further comprises combining in step (a) from about 0.5% to about 20% of a second pharmaceutical active selected from the group consisting of dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate, pseudoephedrine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, guaifenesin, triprolidine hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride, and mixtures thereof.
6. A process for preparing soft gelatin capsules of a highly-concentrated liquid, pharmaceutical composition, comprising the steps of:
 - (a) combining and mixing until dissolved
 - (i) from about 1% to about 40% of at least one difficultly soluble pharmaceutical active,
 - (ii) from about 20% to about 70% of a polyethylene glycol,
 - (iii) from about 1% to about 28% of a polyvinylpyrrolidone, and
 - (iv) from about 1% to about 50% of a solvent selected from the group consisting of monohydric alcohols having from one to four carbon atoms and mixtures thereof, preferably wherein said solvent is ethanol,wherein the ratio of said polyethylene glycol to said polyvinylpyrrolidone is at least about 2.5:1;
 - (b) evaporating said solvent to obtain a composition containing from about 0.1% to about 6% by weight of said solvent; and
 - (c) encapsulating the evaporated composition in a soft

185
180

7. A process according to Claim 6 wherein said difficultly soluble pharmaceutical active is selected from the group consisting of acetaminophen, acetylsalicylic acid, ibuprofen, fenbuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, indomethacin, naproxen, and mixtures thereof, and preferably wherein said active is acetaminophen.
8. A process according to Claim 7 which further comprises combining in step (a) from about 0.5% to about 20% of a second pharmaceutical active selected from the group consisting of dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate, pseudoephedrine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, guaifenesin, triprolidine hydrochloride, diphenhydramine hydrochloride, and mixtures thereof.
9. A highly-concentrated liquid, pharmaceutical composition prepared in accordance with the process of any of Claims 1-5.
10. A soft gelatin capsule prepared in accordance with the process of any of Claims 6-8.
11. A highly-concentrated liquid, pharmaceutical composition which is substantially free from solvent, comprising:
 - (a) from about 1.25% to about 50% of at least one difficultly soluble pharmaceutical active;
 - (b) from about 25% to about 87.5% of a polyethylene glycol;
 - (c) from about 1.25% to about 35% of a polyvinylpyrrolidone; and
 - (d) from about 0.1% to about 8% water;wherein the ratio of said polyethylene glycol to said polyvinylpyrrolidone is at least about 2.5:1.

Productos farmacéuticos de primera necesidad

William J. Reilly

Se encuentran en marcha cambios importantes que pueden alterar los derechos de los profesionales farmacéuticos. La FDA está revisando cuidadosamente las preparaciones extemporáneas para asegurarse de que las operaciones de fabricación no se están realizando con el pretexto de los derechos de la práctica farmacéutica. Además, se han registrado algunos accidentes graves debidos a la composición y manejo inapropiados de recetas preparadas en forma extemporánea.

Este capítulo no se ocupa de los aspectos legales de la composición por parte de los profesionales, sino que más bien intenta ser una fuente de referencia que aclare cuáles son las sustancias de poco o ningún

valor terapéutico, útiles en la composición de productos farmacéuticos. Estas sustancias, denominadas excipientes, también se usan para la fabricación en masa de productos farmacéuticos, pero habitualmente con diferentes propósitos. Los excipientes descritos incluyen los antioxidantes y conservadores; los agentes colorantes y saborizantes; los diluyentes y aglutinantes; los agentes emulsionantes y para suspensiones, las bases de ungüentos, los solventes y los agentes diversos. Puede encontrarse una revisión más detallada de estos excipientes y sus aplicaciones industriales en distintos capítulos de la *Parte 8* de este texto.

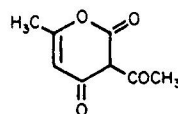
Antioxidantes y conservadores

Un antioxidante es una sustancia capaz de inhibir la oxidación que puede ser agregada con este propósito a productos farmacéuticos expuestos al deterioro por procesos oxidativos, como por ejemplo el desarrollo de enranciamiento de los aceites y grasas o la inactivación de algunos medicamentos en el ambiente de sus formas posológicas. Un conservador es, en el sentido farmacéutico habitual, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y puede ser agregado a las preparaciones farmacéuticas con este fin para evitar la degradación subsecuente de las preparaciones por acción de los microorganismos. Tanto los antioxidantes como los conservadores tienen muchas aplicaciones en la preparación de productos medicinales.

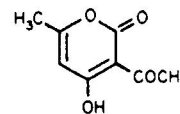
Ácido benzoico. Véase 18ª ed., pág. 1235.

Ácido dihidroacético

Forma ceto: 3-acetil-6-metil-2 H-pirano-2,4(3H)-diona



(forma ceto)



(forma enol)

Forma enol: 3-acetil-4-hidroxi-6-metil-2H-pirano-2-ona [520-45-6](Ceto), [771-03-9](enol) $C_8H_8O_4$ (168,15).

Preparación. Por destilación fraccionada de una mezcla de acetoacetato de etilo y bicarbonato de sodio, manteniendo condiciones prácticamente totales de reflujo, permitiendo que se elimine sólo el etanol. El residuo se destila en vacío. *Org Syn Coll III*: 231, 1955.

Descripción. Polvo cristalino blanco a blanco cremoso que funde a 110°C con sublimación.

Solubilidad. Un gramo se disuelve en 25 g de acetona, 18 g de benceno, 5 g de metanol o 3 g de alcohol.

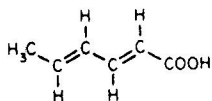
Usos. Conservador.

Ácido hipofosforoso, pág. 2157.

Ácido málico BP. Véase 18ª ed., pág. 1288.

Ácido sórbico

Ácido 2,4-hexadienoico, ácido (E,E)-2,4-hexadienoico



Ácido (E,E)-sórbico; ácido sórbico [22500-92-1] [110-44-1] $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ (112,13).

Preparación. Por diferentes procedimientos. Consultar US Pat. 2.921.090.

Descripción. Polvo cristalino blanco, corredizo, con olor característico; funde a alrededor de 133°C.

Solubilidad. Un gramo en 1.000 mL de agua, 10 mL de alcohol, 15 mL de cloroformo, 30 mL de éter o 19 mL de propilenglicol.

Usos. Es un *inhibidor de mohos y levaduras*. También se usa como fungistático en alimentos, especialmente en quesos.

Alcohol, pág. 2151.

Alcohol bencílico, pág. 1745.

Alcohol fenil etílico, pág. 2122.

Anoxómero. Véase 18ª ed., pág. 1288.

Ascorbilo, palmitato de. Véase 18ª ed., pág. 1286.

Azufre, dióxido de. Véase 18ª ed., pág. 1236.

Bencetonio, cloruro de, pág. 1922.

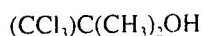
Benzalconio, cloruro de, pág. 1922.

Butilparabeno. Véase 18ª ed., pág. 1170.

Cetilpiridina, clorhidrato de. Véase 18ª ed., pág. 1171.

Clorobutanol

1,1,1-Tricloro-2-metil-2-propanol, Clorbutol; clorbutanol; acetona cloroformo; Chloretone (Stauffer)



1,1,1-Tricloro-2-metil-2-propanol [57-15-8] $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$ (177,46); *hemihidratado* [6001-64-5] (186,46).

Preparación. El cloroformo sufre una adición química a la acetona bajo la influencia catalítica del hidróxido de potasio en polvo.

Descripción. Cristales incoloros a blancos, de olor y sabor característicos, algo alcanforados; la forma anhidra funde a alrededor de 95°C; la hidratada funde a alrededor de 76°C; hierve con cierta descomposición entre 165 y 168°C.

Solubilidad. Un gramo en 125 mL de agua, 1 mL de alcohol o alrededor de 10 mL de glicerina; completamente soluble en cloroformo, éter o aceites volátiles.

Incompatibilidades. Para preparar una solución límpida debe usarse la forma anhidra en vaselina líquida. Es descompuesto por los *álcalis*; la *efedrina* es lo suficientemente alcalina como para causar su degradación con la formación de clorhidrato de efedrina, que se separa de una solución de vaselina líquida. Es muy poco soluble en agua, por lo que debe usarse alcohol para disolver la cantidad necesaria en ciertos vehículos. Se produce una masa blan-

da por trituración con *antipirina*, *mentol*, *fenol* y otras sustancias.

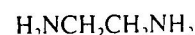
Usos. En forma tópica, como solución en aceite de clavo como *analgésico dental*. Tiene potencia *anestésica local* en grado leve, y ha sido empleado como polvo anestésico (1 a 5%) o ungüento anestésico (10%). Tiene propiedades antibacterianas y germicidas. Se usa fundamentalmente como *conservador* en las soluciones de adrenalina, hipófisis posterior, etc. Cuando se administra por vía oral, tiene muchos de los usos terapéuticos del hidrato de cloral. Por lo tanto, ha sido empleado como sedante e hipnótico. Se ha administrado por vía oral para aliviar los vómitos producidos por la gastritis.

Dosis. Tópico, como solución al 25% en aceite de clavo.

Otra información acerca de la dosis. La dosis oral es de 300 mg a 1 g administrada en comprimidos o cápsulas.

Etilendiamina

1,2-etanodiamina



Etilendiamina [107-15-3] $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$ (60,10).

Advertencia. Manipular con cuidado debido a su naturaleza cáustica y a las propiedades irritantes de sus vapores.

Nota: Es fuertemente alcalina y puede absorber con facilidad dióxido de carbono del aire para formar un carbonato no volátil. Proteger de la exposición indebida a la atmósfera.

Preparación. Haciendo reaccionar dicloruro de etileno con amoníaco, añadiendo luego NaOH y destilando.

Descripción. Líquido claro, incoloro o sólo ligeramente amarillo, con olor amoniacal y una fuerte reacción alcalina; miscible con agua y alcohol; la forma anhidra hierve entre 116 y 117°C y solidifica a alrededor de 8°C; se volatiliza con vapores; es una base fuerte que se combina fácilmente con ácidos para formar sales con la producción de grandes cantidades de calor.

Usos. Es una *necesidad farmacéutica* para inyección de la *aminofilina*. Es irritante para la piel y las membranas mucosas. También puede causar una sensibilización caracterizada por asma y dermatitis alérgica.

Etilparabeno. Véase 18ª ed., pág. 1171.

Etilvainillina, pág. 2122.

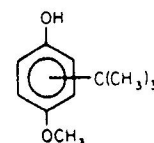
Fenilmercúrico, nitrato, pág. 1926.

Fenol, pág. 2164.

Glicerina, págs. 1567 y 2153.

Hidroxianisol butilado

(1,1-Dimetiletil)-4-metoxi-fenol; Tenox BHA (Eastman)



tert-Butil-4-metoxifenol [25013-16-5] $C_{11}H_{16}O_2$ (180.25).

Preparación. Por una interacción de adición del *p*-metoxifenol y 2-metilpropeno. US Pat. 2.428.745.

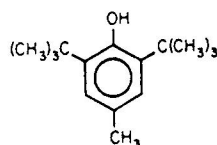
Descripción. Sólido céreo, blanco o ligeramente amarillo, con un suave olor característico.

Solubilidad. Insoluble en agua; 1 g en 4 mL de alcohol, 2 mL de cloroformo o 1.2 mL de éter.

Usos. *Antioxidante* para cosméticos y productos farmacéuticos que contienen grasas y aceites.

Hidroxitolueno butilado

2,6-bis(1,1-Dimetiletil)-4-metil-fenol: Butylated Hydroxytoluene Crystalline (*Diamond-Shamrock*); Tenox BHT (*Eastman*)



2,6-Di-*tert*-butil-*p*-cresol [128-37-0] $C_{15}H_{24}O$ (220.35).

Preparación. Por una interacción de adición del *p*-cresol y el 2-metilpropeno. US Pat. 2.428.745.

Descripción. Cristales blancos, insípidos, con olor suave; estables a la luz y el aire; funde a 70°C.

Solubilidad. Insoluble en agua; 1g en 4 mL de alcohol, 1.1 mL de cloroformo o 1.1 mL de éter.

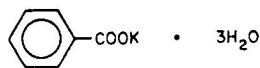
Usos. *Antioxidante* usado para retardar la degradación oxidativa de aceites y grasas en diferentes cosméticos y productos farmacéuticos.

Metilparabeno. Véase 18ª ed., pág. 1171.

Monotiglicerol. Véase 18ª ed., pág. 1287.

Potasio, benzoato de

Ácido benzoico, sal potásica



[582-25-2] $C_7H_5KO_2$ (160.21) (anhidro).

Descripción. Polvo cristalino.

Solubilidad. Soluble en agua o alcohol.

Usos. Conservador.

Potasio, metabisulfito de

Pirosulfito dipotásico

[16731-55-8] $K_2S_2O_5$ (222.31).

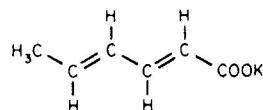
Descripción. Cristales o polvo cristalino blanco con olor a SO_2 . En el aire, se oxida a sulfato. Puede arder cuando se lo pulveriza en mortero si se desarrolla demasiado calor.

Solubilidad. Completamente soluble en agua; insoluble en alcohol.

Usos. Antioxidante.

Potasio, sorbato de

Sal potásica del ácido *E-E* 2,4-hexadienoico, sal potásica del ácido 2,4-hexadienoico; 2,4-hexadienoato de potasio



(*E-E*)sorbato de potasio; sorbato de potasio [590-00-1] (24634-61-5) $C_6H_7KO_2$ (150.22).

Preparación. Se hace reaccionar ácido sórbico con una cantidad equimolar de KOH. El sorbato de potasio resultante puede ser cristalizado a partir del etanol acuoso. US Pat. 3.173.948.

Descripción. Cristales o polvo blanco con olor característico; funde a alrededor de 270°C con descomposición.

Solubilidad. Un gramo en 4.5 mL de agua, 35 mL de alcohol, >1.000 mL de cloroformo o > 1.000 mL de éter.

Usos. Sal hidrosoluble del ácido sórbico usada en productos farmacéuticos para *inhibir el crecimiento de mohos y levaduras*. Su toxicidad es baja, pero puede irritar la piel.

Propilo BP, galeato de. Véase 18ª ed., pág. 1288.

Propilparabeno. Véase 18ª ed., pág. 1171.

Sasafrás, aceite de, pág. 2131.

Sodio, benzoato de, pág. 1932.

Sodio, bisulfito de

Sal monosódica del ácido sulfuroso; sulfito de hidrógeno y de sodio; sulfito ácido de sodio; Leucogen

Sulfito monosódico [7631-90-5] $NaHSO_3$ y metabisulfito de sodio ($Na_2S_2O_5$) en proporciones variables; rinde 58.5-67.4% de SO_2 .

Descripción. Cristales blancos o blanco amarillentos o polvo granular con olor a dióxido de azufre; inestable al aire.

Solubilidad. Un gramo en 4 mL de agua; poco soluble en alcohol.

Usos. Un *agente antioxidante y estabilizante*. Las soluciones de clorhidrato de adrenalina pueden ser estabilizadas por el agregado de pequeñas cantidades de la sal. También se usa para ayudar a solubilizar los cálculos renales. Es útil para eliminar las manchas de permanganato y para solubilizar ciertos colorantes y otros productos químicos (véase *Menadiona bisulfito sódico de*, 17ª ed., pág. 1381).

Sodio, metabisulfito de

Sal disódica del ácido disulfuroso

Pirosulfito disódico [7681-57-4] $Na_2S_2O_5$ (190.10).

Preparación. Se forma cuando el bisulfito de sodio

188
183

sufre deshidratación térmica. También se lo puede preparar haciendo pasar dióxido de azufre sobre carbonato de sodio.

Descripción. Cristales blancos o polvo cristalino blanco a blanco amarillento con olor anhídrido sulfuroso; expuesto al aire y a la humedad se oxida lentamente a sulfato.

Solubilidad. Un gramo en 2 mL de agua; poco soluble en alcohol; completamente soluble en glicerina.

Usos. Agente reductor. Se usa en productos farmacéuticos fácilmente oxidables, como el clorhidrato de adrenalina y el clorhidrato de fenilefrina inyectables, para retardar la oxidación.

Sodio, propionato de. Véase 18ª ed., pág. 1236.

Sulfuro, dióxido de. Véase 18ª ed., pág. 1288.

Timerosal, pág. 1933.

Agentes colorantes, saborizantes y diluyentes

El uso de sustancias medicinales de colores y sabores apropiados, aunque no ofrecen ninguna ventaja terapéutica particular, tiene considerable importancia psicológica. Un medicamento claro como el agua no es particularmente aceptable para la mayoría de los pacientes, y en general, se lo considera inerte. Muchas sustancias medicinales muy activas son sumamente desagradables, y el paciente puede no tomar el medicamento sencillamente debido a

que el sabor o el aspecto son inaceptables. Los medicamentos desagradables pueden hacerse de sabor agradable y atractivos por una selección cuidadosa de colorantes, saborizantes y diluyentes apropiados. Por lo tanto, el uso criterioso de estas sustancias es importante para asegurar la colaboración del paciente para tomar o usar el medicamento prescripto y el cumplimiento continuo de las indicaciones del médico prescripto.

Agentes colorantes o colorantes

Los agentes colorantes pueden definirse como compuestos utilizados en farmacia con el único objeto de impartir color. Pueden ser clasificados de distintas maneras, por ejemplo, inorgánicos y orgánicos. Para el propósito de este análisis, se usan dos divisiones: *Principios colorantes naturales* y *Principios colorantes sintéticos*. Los miembros de estos grupos se usan como colores para preparaciones farmacéuticas, cosméticos, alimentos y como colorantes bacteriológicos y agentes de diagnóstico.

Principios colorantes naturales

Los principios colorantes naturales se obtienen de fuentes minerales, vegetales y animales. Se usan fundamentalmente para fines artísticos, como adornos simbólicos entre los aborígenes, como colorantes para alimentos, drogas y cosméticos y para otros efectos psicológicos.

Los colores minerales suelen denominarse *pigmentos* y se utilizan para colorear lociones, cosméticos y otras preparaciones, generalmente para aplicación externa. Son ejemplos de ellos el *Óxido férrico rojo* (pág. 2171) y el *Óxido férrico amarillo* (pág. 2171), el dióxido de titanio (pág. 1319) y el negro de humo.

El término *pigmento* también es aplicado genéricamente por los fitoquímicos a los colores de las plantas. Muchas plantas contienen principios colorantes

que pueden extraerse y usarse como colorantes, por ejemplo, la clorofila. Los anatenos se obtienen de las semillas de bija y dan colorantes hidrosolubles amarillos a anaranjados. El beta-caroteno natural es un color amarillo que se extrae de las zanahorias y se usa para colorear la margarina. La alizarina es un colorante amarillo-rojizo obtenido de la granza. El añil es la fuente del pigmento azul denominado índigo. Las flavonas, como la riboflavina, la rutina, la hesperidina y la quercetina, son pigmentos amarillos. El azafrán es un glucósido que da color amarillo a drogas y alimentos. La orcina y el rojo "saunders" son otros dos colorantes que se obtienen de plantas. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los colores vegetales se han caracterizado y sintetizado, y aquellos que poseen las condiciones adecuadas de estabilidad, persistencia y tinte agradable se obtienen comercialmente como productos sintéticos.

Los animales han sido fuente de principios colorantes desde los períodos más tempranos de la historia escrita. Por ejemplo, la *púrpura de Tiro*, en algún momento signo de realeza, se preparaba por oxidación al aire de una secreción incolora obtenida de las glándulas de un caracol (*Murex brandaris*). Actualmente se sabe que este colorante es el 6.6'-dibromoíndigo, y se lo ha sintetizado, pero se dispone de colorantes más baratos del mismo color. La cochinilla del insecto *Coccus cacti* contiene el principio colorante rojo brillante *ácido carmínico*, un derivado de

190
185

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *orto* o *para*-hidroxibencílico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxi en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticosteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensores. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido algínico, la carage-nina (musgo de Irlanda) y otros hidroxicoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la carage-nina forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaína, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sucrosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

190 185
2005-02-24
375

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Febrero 15 de 2005

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación No.	00 001 048
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0 - 12249
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 a 39 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 147 a 148 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 15 se refieren a una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, munolíticos analgésicos (?), antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales ó mezclas de estos); (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, etanol, PEG, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol ó mezclas de estos) y (c) antioxidantes (metabisulfito y sulfito de sodio ó potasio, ditiotreititol, tiourea, tiosulfato sódico, ácido tioglicólico, TBHQ, acetilcisteina, hidroquinona ó mezclas de estos).

Las reivindicaciones 16 a 17 se refieren a un método para tratar enfermedades que consiste en administrar una composición.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar composiciones estables para minimizar los ataques de tos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene (a) un compuesto activo; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua y (c) antioxidantes.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/485 // 9/08 // 47/00 // 31/00 // 47/10.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. 60 115 378 y 60 156 540 del 11 de enero de 1999 y del 29 de septiembre de 1999, con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece: *"No serán patentables: d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 16 a 17 se refieren a un método para tratar enfermedades que consiste en administrar una composición.

Se observa que el método de tratamiento que comprende administrar una composición, de las reivindicaciones 16 a 17, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal* no son patentables.

En conclusión, el método de tratamiento que comprende administrar una composición, de las reivindicaciones 16 a 17, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 11 de enero de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 95 04527	Cápsulas de Gelatina que contienen una solución de acetaminofén altamente concentrada	Feb 16, 1995
D2	WO 93 00072	Proceso para solubilizar activos farmacéuticos poco solubles	Ene 7, 1993

D3	Libro (*)	"Remington Farmacia"	1995
----	-----------	----------------------	------

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*.

Las reivindicaciones 1 a 15 se refieren a una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, munolíticos analgésicos (?), antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales ó mezclas de estos); (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, etanol, PEG, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol ó mezclas de estos) y (c) antioxidantes (metabisulfito y sulfito de sodio ó potasio, ditiotreitól, tioúrea, tiosulfato sódico, ácido tioglicólico, TBHQ, acetilcisteína, hidroquinona ó mezclas de estos).

D1 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG).

D2 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol).

D3 enseña que los antioxidantes son sustancias que inhiben la oxidación y consecuente inactivación de medicamentos en el ambiente de sus formas posológicas. Ejemplo de estos son BHT, BHA, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio.

Comparando el objeto de la solicitud: una composición que contiene (a) un compuesto activo; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua y (c) antioxidantes; con el estado de la técnica: D1 que enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG); D2 que enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas,

descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol); D3 que enseña los antioxidantes que son sustancias que inhiben la oxidación y consecuente inactivación de medicamentos en el ambiente de sus formas posológicas. Y ejemplo de estos: BHT, BHA, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio; se observa que estos documentos afectan el nivel inventivo porque combinando las composiciones enseñadas en D1 con los antioxidantes mencionados en D3 ó combinando las composiciones enseñadas en D2 con los antioxidantes mencionados en D3, se puede derivar de forma sencilla la composición de esta solicitud que contiene los mismos principios activos y los mismos solventes de D1 y D2 y los mismos antioxidantes de D3. Es decir que se sigue el mismo principio enseñado en D3 que durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, se prueban varios niveles de concentración de antioxidantes, hasta establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. Es claro entonces que decido a que : (a) la conformación de las composiciones es evidente, a partir de las anterioridades, para una persona conocedora de la materia, (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar composiciones estables para minimizar los ataques de tos; y puesto que la forma propuesta en esta solicitud para resolver este problema técnico es proporcionar una composición que contiene (a) un compuesto activo; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua, tal como se enseña en D1 y D2 y (c) antioxidantes, tal como se enseña en D3; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 95 04527	1 a 17	Nivel Inventivo
D2	WO 93 00072	1 a 17	Nivel Inventivo
D3	Libro (*)	1 a 17	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

184
190

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
24 FEB. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 250	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

191

RADICACIÓN: 0-1048

EDICTO No. 8232

LA SECRETARÍA GENERAL ADHOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 14555 de 24-JUN-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Jimena Escobar Uribe, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de The Procter & Gamble Company., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 24 JUN. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 13-JUL-2005
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 8232

 Este edicto se desfija hoy 27-JUL-2005 a las cinco (5:00 p.m.) 