Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 1050

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001050 00000000 Folios: 43
Fecha (A-M-D): 2000-01-11 16:38:51
Oficina : 232 PATENTES 1 REGISTRO/ 021 SOLICITUD
Dependencia: 6020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado: OHIO

Dirección:

Ciudad: CINCINNATI Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio: CRA. 11A No. 94-76, OFICINA 305

Ciudad: SANTAFÉ DE BOGOTÁ Teléfono 6 162051/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): 1. DOUGLAS JOSEPH DOBROZSI.

Identificación:

Dirección: 1. LOVELAND, OHIO, E.U.A.

Ciudad:

Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención: COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA DE ACTIVOS FARMACÉUTICOS.

Nuevo título ver folio 136.

PRIORIDAD REIVINDICADA: SÍ [X] NO *TIPO DE PRIORIDAD:* ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

(33) País	Fecha	(31) No. Solicitud
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ENERO 11, 1999	60/115378
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	SEPTIEMBRE 29, 1999	60/156539

Para publicar a los [X] 6 meses [ ] 12 meses [ ] 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/08 2292/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proveer composiciones que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos en un disolvente. Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca y finalmente se tragan, o se pueden suministrar por vía de gotas 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	X
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 15698	X
Recibo de la tasa respectiva No. 99 – 70,831 y No. [redacted]2310	X
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	
Capitulo descriptivo	X
Dibujos planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	X
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 CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE **C.C. 39.779.452 de Usaquén** **T.P. No. 68.228**

2292/P.2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 8001 SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001352 / 00000000
Fecha (AMD): 2000-1-11 16:38:51
Tramite : 000 PATENTES D 1 REGISTRO 001 SOLICITUD
Dependencia: 0220 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES
Folios: 43

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 70,831
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE IND. Y COMERCIO PAGADURIA

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001[illegible]089 Radicacion : [illegible] Folios: 40

Fecha (A/M/D): 2000-01-11 16:38:51

Tramite 001 PATENTES D 1 REGISTRO/ 021 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 2,310

FECHA : ENERO 11 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[illegible]R URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00024-9	344836	11/01/2000	894,200.00

C O N C E P T O

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PAGADURIA

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 composiciones líquidas que suministran ingredientes activos farmacéuticos. Estas composiciones tienen estabilidad excepcional cuando se utilizan en distintas formas de producto incluyendo tabletas, elíxires 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 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 INVENCIÓN

Las vías para suministrar activos farmacéuticos incluyen el suministro de activos por 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 humano, con relación al recorrido seguido por las substancias que entran al tracto gastrointestinal mediante la acción de tragar, y son absorbidas a dentro de la circulación sanguínea general. Los artículo tragados por humanos, incluyendo alimento, bebida, y medicinas, entran al estomago y de allí en adelante circulan a dentro del intestino. Muchas de las substancias 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 substancias que pasan desde el intestino, a través del hígado, y a dentro de la circulación sanguínea común del cuerpo. En vista de que todos 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 substancias 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 substancia 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

suministro.

Las enfermedades respiratorias cubren una amplia gama de trastornos, incluyendo infecciones virales y reacciones alérgicas a alergenos inhalados. Las infecciones virales en el tracto respiratorio 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 alergenos también afecta negativamente una gran cantidad de la población al mismo nivel o aun 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 período de tiempo que normalmente 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, 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.

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 elíxires 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 físicoquímica, 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.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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 composiciones. Sorprendentemente, la adición de agua a una composición, particularmente una que comprende activos de baja solubilidad en agua mejoran la estabilidad del activo en tales composiciones.

Las composiciones de la presente invención proveen excelente suministro de activos a superficies bucales, particularmente cuando están en la forma de producto peroral. Estas composiciones también demuestran excelente vida en estantería cuando se incorporan en una variedad de formas de producto incluyendo tabletas, 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.

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 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 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. 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 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 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:

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.

2. Dosis terapéutica

Hace referencia a la cantidad de la substancia 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:

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.

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

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 anhídrido

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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 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 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 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 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.

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 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.

Los activos que comprenden las composiciones de la presente

invención caen en 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 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 en estas clasificaciones farmacológicas son aquellas que son adecuadas para ser absorbidas a través de los tejidos mucosales. Estos activos se pueden 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, dextrorfano, 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 racemetorfano, 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.

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

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. 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 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 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 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 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 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 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 anhídridas de los disolventes antes mencionados.

Agua

El agua provee una ventaja estabilizante sorprendente a las composiciones de la presente invención. Aun cuando no es el deseo estar limitados a un mecanismo particular, se cree que en la presente invención el agua actúa como un agente de extinción para radicales oxi- y peroxi- que crean o facilitan la degradación del activo antes del uso de la composición antes mencionada. Esto promueve la vida en estantería mejorada de la composición así como también la eficacia mejorada de la composición cuando el producto se almacena durante los períodos normalmente asociados con productos comerciales. En la presente invención el máximo nivel 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 Opcionales

Se pueden utilizar ingredientes normalmente asociados con medicinas para el tratamiento de la gripe e influenza 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, se pueden utilizar los siguientes ingredientes en la presente invención.

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 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 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 substancias que tienen una reducción-oxidación potencial que el medicamento o adyuvante que se tiene el 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. 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 substancias se puede utilizar para evaluar la eficacia de diferentes agentes de reducción; ver Wells, 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 grupo que consiste de las sales de metabisulfito y bisulfito, incluyendo sus sales de sodio y potasio, ditiotreitol, 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 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. Tampones y mezclas de agentes tampones, incluyendo tampones 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 dentro de la escala de 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 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 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. 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 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.

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. 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 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 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.

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.

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 apropiada a ser administrada, y se arroja en chorro sobre la lengua antes de tragar. El elixir puede ser aplicado como una atomización adentro 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 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 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 de confitura o gelatina dura. La concha contiene substancias 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 del activo a ser absorbido. Ejemplos de substancias 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 membrana mucosal son tampones como se detallan anteriormente, que acondicionan previamente el pH del microambiente salivar en la escala de 8 a 11.

EJEMPLOS

Ejemplo I

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	1,466

2	Etanol (100%)	9,000
3	Dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiozin-4(3H)-ona-2,2; Sal de Potasio[1]	0,450
4	Propilenglicol	80,814
5	Sacarina Sódica	0,650
6	3-Metoxipropan-1,2-diol[2]	0,100
7	Glicirrizinato de Monoamonio	0,150
8	Saborizante de Menta Verde	2,000
9	Metanocarboxamida de Etilo	0,070
10	Agua Purificada	5,000
11	Metona Glicerina Acetal	0,300
	Total	100,00

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.

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 añaden los disolventes adicionales (Propilenglicol, Polietilenglicol 600) y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, en un periodo de tiempo de 2 horas aproximadamente. Se prepara una premezcla de agentes 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 = 1,07 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 la sangre.

Ejemplo II

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	10,000
3	Propilenglicol	78,285
4	Agua Purificada	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
	Total	100,00

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, los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), y tampón (Trietanolamina, un líquido). Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, en un período de tiempo de 2 horas aproximadamente. Se prepara una premezcla de agentes saborizantes y colorantes en la porción restante de etanol y agua, 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. El dextrometorfano es absorbido rápidamente en la sangre.

Ejemplo III

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
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	Dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiozin-4(3H)-ona-2,2; Sal de Potasio[1]	0,450

8	3-Metoxipropan-1,2-diol[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

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.

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 metabisulfito sódico y se mezcla hasta que todos los materiales están en solución, en un período de tiempo de 2 horas aproximadamente. Se añade una premezcla de agentes 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, se abre a la atmósfera durante 30 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.

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

la sangre.

Ejemplo IV

Pastilla con Líquido en el Centro

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Propilenglicol	84,875
5	Tioglicerol	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 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 30 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.

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 V

Pastilla con Líquido en el Centro

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Etanol (100%)	2,000
3	Agua Purificada	5,000
4	Propilenglicol	5,000
5	Glicinato Sódico	5,000
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) A este recipiente se añade el Propilenglicol, y los edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K). Se prepara una premezcla acuosa de tampón (Glicinato 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 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.

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.

Ejemplo VI

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Dextrometorfano Base	2,055
2	Pseudoefedrina Base	4,593
3	Etanol (100%)	10,000
4	Propilenglicol	78,892
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 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 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.

1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga. El dextrometorfano y pseudoefedrina son absorbidos rápidamente a dentro de la sangre.

Ejemplo VII

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Clorfeniramina base	0,263
2	Pseudoefedrina Base	4,593
3	Etanol (100%)	10,000
4	Propilenglicol	79,124
5	Agua Purificada	5,000
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	Sulfito Sódico	0,100
	Total	100,000

Se añade una porción de etanol a la Clorfeniramina 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 Polietilenglicol 600, edulcorantes líquidos (Pro-sweet Liquid K), sulfito sódico 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 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.

1,0 ml aproximadamente del elixir se coloca en gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo VIII

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Acetaminofen	27,169
2	Dextrometorfano Base	1,195
3	Pseudoefedrina Base	2,671
4	Etanol (100%)	10,000
5	Propilenglicol	47,069
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	Agua Purificada	5,000
13	Colorante	0,005
	Total	100

1. 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 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 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 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. 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 coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo IX

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)

1	Etanol	88,484
2	Agua	10,00
3	Dextrometorfano Base	1,466
	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 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 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. 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 coloca por gotas sobre la lengua y luego se traga.

Ejemplo X

Cápsulas de gelatina blanda masticables

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)
1	Propilenglicol	35,109
2	Glicerina	10,000
3	Dextrometorfano Base	1,100
4	Acetaminofen Base	32,500
5	Pseudoefedrina Base	2,671

6	Polivinilpirrolidona	4,170
7	Empaque Estético[1]	4,000
8	Agua	10,000
	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 retira del calor tan pronto el líquido es transparente. Se enfría a temperatura ambiente. Se añade la mezcla a la mezcla de Dextrometorfano y Pseudoefedrina hasta uniforme y se enfría a temperatura ambiente. Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se añade la porción restante de alcohol, polivinilpirrolidona y el paquete estético 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. 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. Petersberg, Florida, USA. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se suministra a la boda al masticar la(s) cápsula(s) y luego se traga.

Ejemplo XII

Elixir Líquido

Artículo #	Material	Composición (% en Peso)

1	Propilenglicol	75,000
2	Glicerina	10,000
3	Dextrometorfano Base	1,100
4	Empaque Estético[1]	4,000
5	Agua	10,000
	Total	100,000

1. Ver Ejemplos anteriores

Se disuelve el Dextrometorfano Base en porción de alcohol para elaborar una premezcla. En un envase separado se calienta agua a 70°C aproximadamente. Se añade la mezcla al Dextrometorfano. Se mezcla hasta uniforme y se enfría a temperatura ambiente. Se mezcla hasta que todos los materiales están en solución. Se añade la porción restante de alcohol y el paquete estético al recipiente que contiene la solución casi terminada. 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. 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. Petersberg, Florida, USA. 1,84 gramos aproximadamente del elixir se suministra a la boda al masticar la(s) cápsula(s) y luego se traga

REIVINDICACIONES

1. Una composición que tiene estabilidad mejorada que comprende un activo farmacéutico, un disolvente para solubilizar el activo antes mencionado, y un máximo de 10% de agua para mejorar la estabilidad del activo antes mencionado en la composición antes mencionada.
2. Una composición oral que tiene estabilidad mejorada que comprende un activo farmacéutico, un disolvente para solubilizar el activo antes mencionado, y una cantidad no mayor de 10% aproximadamente de agua para mejorar la estabilidad del activo antes mencionado en la composición antes mencionada.
3. La composición según la Reivindicación 2 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.
4. La composición según la Reivindicación 3 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.
5. La composición según la Reivindicación 4 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.

6. La composición según la Reivindicación 5 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.

7. La composición según la Reivindicación 5 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.

8. La composición según la Reivindicación 7 en donde el activo farmacéutico está presente en el disolvente a un nivel de 0,28% a 10,0%, aproximadamente.

9. La composición según la Reivindicación 2 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua comprende de 60% a 99,975%, aproximadamente, en peso de la composición.

10. La composición según la Reivindicación 9 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua comprende de 70% a 99%, aproximadamente, en peso de la composición.

11. La composición según la Reivindicación 10 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua comprende de 85% a 98%, aproximadamente, en peso de la composición.

12. La composición según la Reivindicación 1 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua 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.

13. Un método para tratar enfermedades respiratorias utilizando la

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.

14. Un método según la Reivindicación 13 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 que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos en un disolvente. Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca y finalmente se tragan, o se pueden suministrar por vía de gotas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido.

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD: **SÍ**

(31) No. DE SOLICITUD: **60/115378**
60/156539

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

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

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

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

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: **COMPOSICIONES QUE TIENEN ESTABILIDAD MEJORADA DE ACTIVOS FARMACÉUTICOS.**

(57) RESUMEN:

La presente invención se relaciona a composiciones que tienen suministro mejorado de activos farmacéuticos. Estas composiciones comprenden activos farmacéuticos en un disolvente. Estas composiciones pueden tomar la forma de elixires líquidos que se colocan dentro de la boca y finalmente se tragan, o se pueden suministrar por vía de gotas llenas de líquido, dispositivos de dosificación de líquidos dosificados, atomizadores y cápsulas comestibles que liberan líquido.

41.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00001050 00000000 Folios: 40
Fecha (AMD): 2003-01-11 16:38:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

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	☐
☐	Reivindicaciones - 36	☐
☐	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_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

42

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2000/01/12

EXPEDIENTE 00-001050

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 [X]	NO [ ]	**NO APLICABLE** [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [X]	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 [X]	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 [X]	NO [ ]	**EXTEMPORANEAMENTE** [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París.
SI [ ]	NO [X]	**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 [X]	**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 [X] **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 [X]	Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI [ ] NO [X]	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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

43

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00 - 001050.

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 Nº 272, obra el poder Nº 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_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 44

430.
2000/03/02

EXPEDIENTE 00-001050
AUTO 0016

LA JEFE DE LA DIVISIÓN 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, complemente o aclare los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo 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 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

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

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRÓRROGA TERMINO SI X NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRÓRROGA 01- 06-2000

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 45

430.
Sin Fecha

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N° 0-1050
CONCEPTO TÉCNICO N° 316 **IPC:** A61K 9/08

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 X NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X 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.,

202012

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

372.
2000/02/25

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 316

EXPEDIENTE Nº 00-1050 IPC: A61K 9/08

- -La reivindicación 1 es excesivamente general y no define ninguna composición como tal, tampoco tienen un límite, además es la primera reivindicación y se refiere al principio activo en términos de antes mencionado y a la composición antes mencionada.
- -Las reivindicaciones 2 y 3 no esta definiendo de manera clara y concisa el activo farmacéutico, ya que lo definen términos de valor de solubilidad a temperatura ambiente en el disolvente, igualmente que la primera realmente no define ninguna composición como tal y es muy general, tampoco se define cual es el solvente en el cual el supuesto principio activo (tampoco definido) tiene esa solubilidad.
- -La reivindicación 4 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.
- -La reivindicación 6 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 las reivindicaciones 6 a 11 se determina de manera ambigua las cantidades con términos como "... aproximadamente...".
- -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., 25 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