

000 041828

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

Amela

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0041828

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Metodo para proveer una rapida de Aminas Farmaceuti-
camente aceptables y composiciones que comprenden dichas Aminas.
Nuevotitulo-Folio 60

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/13

71. SOLICITANTE

Mcneil-PPC, INC

DOMICILIO

SKillman, New Jersey, Estados Unidos de America

74. APODERADO

Jimena Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C.,

Junio 6 de 2000

202038

2020107



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.**

00-41828

54. **TITULO**

*METODO PARA PROVEER UNA RAPIDA ABSORCION DE AMINAS FARMACEUTICA-
MENTE ACCEPTABLES Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DICHAS AMINAS.*

NUEVO TITULO: FOLIO 60

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A61K31/13

71. **SOLICITANTE**

McNEIL-PPC, INC.

DOMICILIO

SKILLMAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

JUNIO 6 DE 2000

**202038
2020107**

**OS
45**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



CITUD
ENTE D
ENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00041828 00000000

Folios: 25

Fecha (AMD): 2000-06-06 15:40:27

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES.

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social McNEIL - PPC, INC.

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Departamento o Estado NEW JERSEY

Dirección _____

Ciudad SKILLMAN 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. CATHY CLECH GELOTTE 2. JOANNA F. HILLS 3. CHARLES E. PENDLEY, II 4. MANOJ N. SHAH.

Identificación _____

Dirección 1. NORTH WALES, PENNSYLVANIA, E.U.A. 2. GLENSIDE, PENNSYLVANIA, E.U.A. 3. ABINGTON, PENNSYLVANIA, E.U.A. 4. NORRISTOWN, PENNSYLVANIA, E.U.A.

Ciudad _____ Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención METODO PARA PROVEER UNA RAPIDA ABSORCIÓN DE AMINAS FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DICHAS AMINAS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SÍ ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Fecha JUNIO 10, 1999 (31) No. Solicitud 09/329,900

Para publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61 2337/P.

Aunque se sabe que estos productos son efectivos, los consumidores quienes los usan buscan un alivio más rápido a los síntomas. Por consiguiente, continúa habiendo una gran necesidad de desarrollar productos que den rápido alivio al consumidor.

- 5 Se han hecho intentos por mejorar la velocidad de inicio de actividad de varios fármacos, incrementando su velocidad de absorción en la corriente sanguínea después de la administración oral. Por ejemplo, la solicitud de PCT WO98/38983 describe un método para mejorar la velocidad de absorción del analgésico paracetamol, combinándolo con bicarbonato de sodio en una formulación de tableta o cápsula a una relación de peso específica. Irwin et. al. [J. Pharm. Sci, 58(3), marzo de 1969] demostraron absorción incrementada del compuesto de amonio cuaternario, isopropamida, cuando fue administrado en combinación con un gran exceso molar de tricloroacetato en solución. Meyer y Manning [Pharm. Res. 15(2), 1998]
- 10
- 15 describen el uso del apareamiento de iones hidrófobos para incrementar la biodisponibilidad de fármacos proteínicos y peptídicos poco liposolubles.

- Se ha encontrado ahora inesperadamente, que la velocidad de absorción de una amina farmacéuticamente activa (tal como pseudoefedrina), mejora cuando la amina se formula junto con un fármaco ácido antiinflamatorio no esterooidal (tal como ibuprofeno) en un medio líquido.
- 20

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee un método para incrementar la absorción de una amina farmacológicamente activa, el cual comprende
5 proveer una dosis farmacéuticamente efectiva de la amina, y una dosis efectiva de un agente antiinflamatorio no esteroidal juntos en un medio líquido para proveer bioabsorción incrementada de la amina.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

10

La figura 1 muestra los perfiles farmacocinéticos para el ibuprofeno a partir de formas líquidas de dosificación.

La figura 2 muestra los perfiles farmacocinéticos para la pseudoefedrina a partir de formas líquidas de dosificación.

15

La figura 3 muestra los perfiles farmacocinéticos para la pseudoefedrina a partir de formas sólidas de dosificación.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, referidos comúnmente como NSAIDs para usarse en la presente invención, son bien conocidos en la técnica. Se pueden seleccionar a partir de derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico y

derivados de ácido bifenilcarboxílico. Por consiguiente, se entiende que el término NSAID, como se usa en la presente, significa cualquier compuesto antiinflamatorio no esteroidal analgésico no narcótico, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que esté dentro de las clases de compuestos descritos anteriormente. Las sales aceptables incluyen sodio, potasio, arginina, lisina, y similares.

Ejemplos específicos de los derivados de ácido propiónico incluyen ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, ketoprofeno, y similares. Derivados de ácido acético adecuados incluyen indometacina, zomepirac, sulindac, y similares. Derivados de ácido fenámico adecuados incluyen ácido mefenámico y meclofenamato sódico. Derivados de ácido bifenilcarboxílico adecuados incluyen diflunisal y flufenisal. Los NSAIDs preferidos son ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno. Se entiende que la aspirina no se incluye en la definición de NSAID como se usa en esta invención.

La dosificación del NSAID variará de acuerdo con la potencia del compuesto específico. Las dosis terapéuticas para estos analgésicos son bien conocidas en la técnica, y se pueden encontrar en las referencias de gabinete del médico (Medical Economics Company, Montvale, NJ). La dosificación preferida del NSAID es de 40 a 800 miligramos de ibuprofeno cada 4 a 6 horas.

Las aminas farmacéuticamente aceptables incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias. Las aminas farmacéuticamente aceptables

adecuadas incluyen pseudoefedrina, fenilpropanolamina, dextrometorfano, clorfeniramina, difenhidramina, loratadina, fexofenadina, y citirazina, famotidina, ranitidina, cimetidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La dosificación de la amina variará de acuerdo con la potencia
5 del compuesto específico. Las dosis terapéuticas para estos analgésicos son bien conocidas en la técnica, y se pueden encontrar en las referencias de gabinete del médico (Medical Economics Company, Montvale, NJ). La dosificación preferida de amina es de 15 a 60 miligramos de pseudoefedrina cada 4 a 6 horas, siendo la combinación preferida de 100 miligramos de
10 ibuprofeno y 15 miligramos de pseudoefedrina por dosificación de 5 mililitros.

La presente invención contempla el NSAID y la amina que esté en cualquier forma líquida estable que incluya, pero no esté limitada a, soluciones, emulsiones, dispersiones, dispersiones coloidales, suspensiones, cápsulas de gelatina blanda llenas de líquido, y similares. Los líquidos
15 utilizarán agentes de emulsificación, suspensión, dispersión, estabilización o solubilización adecuados, y diluyentes que sea bien conocidos en la técnica. Como se usa en la presente, se entiende que las formas líquidas estables son sistemas que mantienen propiedades físicas, químicas y microbiológicas aceptables durante por lo menos 30 días, de preferencia por lo menos 12
20 meses, y más preferiblemente por lo menos 24 meses en empacamiento farmacéutico ordinario bajo condiciones encontradas durante la distribución y el almacenamiento normales del producto líquido.

El NSAID será disuelto o suspendido, pero de preferencia suspendido, mientras que la amina será sustancialmente disuelta en el medio líquido. Como se usa en la presente, se entiende que las suspensiones son un sistema en el cual las partículas pequeñas están más o menos dispersadas uniformemente en un medio líquido. Las suspensiones utilizarán agentes de suspensión y dispersión adecuados que sean bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, la patente de E.U.A. No. 5,375,659, cuyos contenidos se incorporan en la presente como referencia. Ejemplos de dichos materiales de suspensión incluyen, pero no están limitados a, polícarbohidratos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, goma de xantano, carragenina, goma de algarrobo, y similares, agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio y alquilpolioxietilensulfatos; sulfonatos tales como compuestos de amonio cuaternario; materiales no iónicos tales como éteres de alcohol graso de polioxietileno, ésteres grasos de sorbitán y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán. Un sistema preferido como el que se describe en la patente de E.U.A. No. 5,374,659, está formado de goma de xantano, almidón pregelatinizado y monooleato de polioxietileno. Otros agentes se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, quinceava edición, Osal y Hoover editores, 1975.

Los agentes de suspensión se utilizan a niveles de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% en peso, de preferencia de aproximadamente 0.25 a aproximadamente 3, y más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2% en peso. El agua es el sistema

de solvente preferido, aunque se puede utilizar cualquier solvente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la presente invención pueden contener también, además del NSAID y componentes de amina, otros ingredientes farmacéuticamente activos que incluyen antihistamínicos, descongestionantes, antitusivos y expectorantes. Típicamente, estos ingredientes farmacéuticamente activos son provistos en sus dosificaciones efectivas las cuales son conocidas; véase, por ejemplo, la patente de E.U.A. 4,552,889.

Las composiciones de la presente invención tienen una exposición del fármaco incrementada de la amina a humanos en los periodos tempranos después de la dosificación, comparativamente con otras composiciones de amina. La exposición temprana de fármaco se mide por el área bajo la curva de concentración en sangre, plasma o suero desde cuando el fármaco es consumido hasta 1 ó 2 horas después (AUC_{1H} o AUC_{2H}). La exposición total de fármaco es el área bajo la curva que es extrapolada hasta tiempo infinito ($AUC_{INFINITO}$). Un estudio comparativo ha demostrado una exposición temprana incrementada de amina (AUC_{1H} y AUC_{2H}) con respecto a la obtenida en ausencia de una cantidad efectiva de un NSAID en forma líquida.

Las composiciones de la presente invención dan una exposición temprana de amina en la corriente sanguínea del consumidor durante la primera hora (AUC_{1H}) que es aproximadamente 10% mayor, preferiblemente

más de aproximadamente 40% mayor, y más preferiblemente mayor a aproximadamente 80% mayor que la exposición temprana de fármaco de la misma amina a partir de un producto líquido de un solo ingrediente. Además, las composiciones de la presente dan una exposición temprana de amina en la corriente sanguínea del consumidor durante las primeras dos horas (AUC_{2H}) que es aproximadamente 10% mayor, de preferencia mayor de aproximadamente 20% mayor, y más preferiblemente mayor de aproximadamente 40% mayor que la exposición temprana de fármaco de la misma amina a partir de un producto líquido de un solo ingrediente.

Además, las composiciones de conformidad con la presente invención tienen una C_{MAX} incrementada, en donde C_{MAX} es la concentración máxima de la amina en sangre, plasma o suero, que ocurre más pronto comparativamente con otras composiciones líquidas de amina. Este cambio indica también la velocidad incrementada o mejora de absorción de la amina farmacéuticamente aceptable, comparativamente con aminas en ausencia del NSAID. Las composiciones de la presente invención dan una concentración máxima de amina en la corriente sanguínea del consumidor de aproximadamente 10% mayor, de preferencia más de aproximadamente 12.5% mayor, y más preferiblemente más de aproximadamente 15% mayor que la concentración máxima de la misma amina a partir de un producto líquido de un solo ingrediente.

Además, las composiciones de conformidad con la presente invención proveen exposición total de amina ($AUC_{INFINITO}$) que es igual a la

provista por aminos en ausencia del NSAID, indicando que no existe disminución en el nivel general de absorción de la amina farmacéuticamente aceptable.

5 Sin que se desee que sea limitado por teoría alguna, se piensa que la presente invención funciona debido a la formación de un par iónico en el medio líquido. Este apareamiento iónico no se forma aparentemente con las formas sólidas de dosificación. El apareamiento iónico permite que los fármacos de amina sean suministrados más eficientemente y rápidamente hacia la corriente sanguínea, proveyendo de esta manera mayor exposición
10 temprana de fármaco y concentraciones máximas mayores más rápido comparativamente con la amina en ausencia del NSAID en forma líquida o con la amina en presencia del NSAID en forma sólida. Por lo tanto, la presente invención proveerá al consumidor con un inicio de actividad más rápido para la amina farmacológicamente activa.

15 Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar mejor la invención reclamada, pero no limitan la misma a los ejemplos provistos más adelante. Como se usa en la presente, se entiende que mg significa miligramos, ng significa nanogramos, kg significa kilogramos y ml significa mililitros.

EJEMPLO 1

Se incluyeron en un estudio 24 sujetos sanos, 10 hombres y 14 mujeres, de edades de 18 a 55 años. Los sujetos fueron sometidos a tres
5 tratamientos en experimentos cruzados, y los períodos de estudio fueron separados por un mínimo de una semana para fracaso del fármaco. Los sujetos se reportaron en el sitio clínico la tarde antes de cada período de estudio, y permanecieron enclaustrados hasta después de que se recogió la última muestra de sangre 14 horas después de la dosificación.

(10 El tratamiento A fue una dosis de la suspensión de prueba, que consistía de 7.5 mg/kg de ibuprofeno y 1.125 mg/kg de clorhidrato de pseudoefedrina (ingredientes provistos en el cuadro 1), preparados como se describe en la patente de E.U.A. 5,621,005, ejemplo 1, adicionalmente con clorhidrato de pseudoefedrina añadida después del paso de adición de
15 ibuprofeno. El tratamiento B fue una dosis de suspensión infantil de ibuprofeno Motrin® (McNeil Consumer Healthcare) que consistía de 7.5 mg/kg de ibuprofeno. El tratamiento fue una dosis de líquido descongestionante nasal infantil Sudafed® (Warner Lambert), que consistía de 1.125 mg/kg de pseudoefedrina.

CUADRO 1**Fórmula de la suspensión del tratamiento A**

	<u>Ingredientes</u>	<u>(% en peso)</u>
5	Glicerina USP	10.0
	Goma de xantano N	0.18
	Almidón pregelatinizado	1.5
	Sacarosa NF	35.0
	Colores	0.0038
	Polisorbato 80 NF	0.05
	Sabores artificiales	0.893
	Ibuprofeno USP	2.0
	Clorhidrato de pseudoefedrina USP	0.30
	Benzoato de sodio NF	0.20
	Acido cítrico USP	0.18
	Agua purificada USP	64.2

10 Después de ayuno nocturno, los sujetos ingirieron el producto, y
bebieron de inmediato 177.42 ml de agua. Habían siete ml de sangre antes de
la dosificación y a 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 horas
después de la dosificación. Se removi6 el plasma de las muestras de sangre,
y se cuantific6 para ibuprofeno y pseudoefedrina por separado usando dos
15 métodos específicos de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR).

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos de
una sola dosis para ibuprofeno y pseudoefedrina en plasma usando métodos
no compartimentalizados: exposición temprana de fármaco hasta 1 hora (AUC
_{1H}), exposición temprana de fármaco hasta 2 horas (AUC _{2H}), área bajo la
20 curva de tiempo-concentración en plasma extrapolada hasta infinito (AUC
INFINITO), y concentración máxima en plasma (C_{MAX}). La velocidad de absorción
del fármaco es reflejada por AUC _{1H}, AUC _{2H} y C_{MAX}.

Las medias de los parámetros de ibuprofeno y pseudoefedrina fueron analizadas por separado creando un experimento cruzado de dos tratamientos y de tres períodos. Se compararon las medias para el producto de combinación e ibuprofeno y pseudoefedrina solos mediante análisis de
5 variancia (ANOVA). A partir del ANOVA, se detectan diferencias estadísticamente significativas en las medias para valores de p menores de 0.05.

En la figura 1 se muestran los perfiles promedio de las concentraciones de ibuprofeno en plasma con el tiempo para la suspensión de
10 combinación de ibuprofeno-pseudoefedrina y la suspensión Motrin®. Son similarmente configurados y virtualmente sobrepuestos, no indicando cambio alguno en la velocidad de absorción de ibuprofeno cuando se combina con una amina. En la figura 2 se muestran los perfiles promedio de pseudoefedrina para la suspensión de combinación de ibuprofeno-
15 pseudoefedrina y el líquido Sudafed®. La amina fue absorbida a una velocidad más rápida a partir de la suspensión de combinación que a partir del líquido comercializado, lo cual es reflejado por una pendiente más pronunciada y una concentración máxima mayor. Esta observación fue inesperada, puesto que la pseudoefedrina es disuelta como la sal de
20 clorhidrato en el vehículo líquido de ambos productos.

Los resultados del análisis de datos para la pseudoefedrina se resumen en el cuadro 2, el cual demuestra claramente que la velocidad de absorción de la amina fue incrementada por el ibuprofeno en la forma líquida

de dosificación. La composición ejemplar de la presente invención incrementó la exposición temprana de amina en humanos aproximadamente 93% durante la primera hora (AUC_{1H}), y aproximadamente 54% durante las primeras dos horas (AUC_{2H}), comparativamente con el producto líquido de amina de un solo ingrediente. Esta diferencia fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico, ya que ambos valores de p fueron iguales a 0.0001. Además, la concentración promedio de pseudoefedrina en plasma a partir del producto líquido de combinación alcanzó un máximo 18% mayor, y ocurrió una hora antes, comparativamente con el líquido Sudafed®. Estas últimas diferencias fueron estadísticamente significativas.

CUADRO 2

Resultados del estudio de pseudoefedrina (PSE)

15

Parámetros	Líquido SUDAFED®	Suspensión de IBU-PSE	Porcentaje de diferencia	Valor p de ANOVA
AUC hasta 1 hora (ng.h/ml)	83.6	161.6	+93%	0.0001
AUC hasta 2 horas (ng.h/ml)	299	461	+54%	0.0001
AUC _{INFINITO} (ng.h/ml)	2633	2614	-1%	NS
C _{MAX} (ng.h/ml)	273	322	+18%	0.001

20

NS = no estadísticamente significativo.

EJEMPLO COMPARATIVO 2

Se incluyeron en un estudio 24 hombres sanos, de edades de 18 a 50 años. Los sujetos fueron sometidos a experimentos cruzados en cuatro
5 tratamientos, y los períodos de estudio fueron separados por un mínimo de una semana para fracaso del fármaco. Los sujetos se reportaron en el sitio clínico la tarde antes de cada período de estudio, y permanecieron enclaustrados hasta después de que se recogió la última muestra de sangre 24 horas después de la dosificación.

10 El tratamiento A fue una tableta de combinación que contenía 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina. El tratamiento B era una tableta de Nuprin® (Bristol-Meyers) que contenía 200 mg de ibuprofeno. El tratamiento D era una tableta de Sudafed® (Warner Lambert) que contenía 30 mg de pseudoefedrina.

15 Después de ayuno nocturno, los sujetos ingirieron el producto, y bebieron de inmediato 200 ml de agua. Se recogieron 8 ml de sangre antes de la dosificación y a 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación. El plasma fue removido de las muestras de sangre, y se cuantificó para ibuprofeno y pseudoefedrina por separado
20 usando, respectivamente, cromatografía de líquidos de alto rendimiento y cromatografía de gases.

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos de una sola dosis para ibuprofeno y pseudoefedrina en plasma usando métodos

no compartimentalizados: exposición temprana de fármaco hasta 1 hora (AUC_{1H}), exposición temprana de fármaco hasta 2 horas (AUC_{2H}), área bajo la curva de tiempo-concentración en plasma extrapolada hasta infinito ($AUC_{INFINITO}$), y concentración máxima en plasma (C_{MAX}). La velocidad de absorción del fármaco es reflejada por (AUC_{1H}), (AUC_{2H}) y (C_{MAX}).

Se analizaron por separado las medias de los parámetros de ibuprofeno y pseudoefedrina creando un experimento cruzado en tres tratamientos y cuatro períodos. Se compararon las medias para el producto de combinación e ibuprofeno o pseudoefedrina solos mediante análisis de variancia (ANOVA). A partir del ANOVA, se detectan diferencias estadísticamente significativas en las medias para los valores de p menores de 0.05.

En la figura 3 se muestran los perfiles promedio de pseudoefedrina para la tableta de combinación de ibuprofeno-pseudoefedrina y para la tableta de Sudafed® dosificada sola y con una tableta de NUPRIN®. Son similarmente configurados y virtualmente sobrepuestos, indicando que el ibuprofeno no cambió la velocidad de absorción de la pseudoefedrina cuando se formuló en una forma sólida de dosificación.

Los resultados del análisis de datos para la pseudoefedrina se resumen en los cuadros 3 y 4, los cuales demuestran claramente que la velocidad de absorción de la amina no fue afectada por el ibuprofeno cuando se formuló como una tableta. No existieron diferencias estadísticamente

significativas entre cualquiera de las siguientes medias: AUC_{1H}, AUC_{2H}, AUC INFINITO y C_{MAX}.

CUADRO 3

5 **Resultados del estudio de pseudoefedrina (PSE), que comparan los tratamientos A y B**

10

Parámetros	Tableta de SUDAFED® Tableta de NUPRIN	Diferencia de IBU-PSE	Porcentaje del valor p	ANOVA
AUC hasta 1 hora (ng.h/ml)	43.8	43.2	-1%	NS
AUC hasta 2 horas (ng.h/ml)	136	140	+4%	NS
AUC _{INFINITO} (ng.h/ml)	1111	1203	+8%	NS
C _{MAX} (ng/ml)	102	107	+5%	NS

NS= no estadísticamente significativo.

15

CUADRO 4

Resultados del estudio de pseudoefedrina (PSE), que comparan los tratamientos A y D

20

Parámetros	Tableta de SUDAFED® Tableta sola	Diferencia de IBU-PSE	Porcentaje del valor p	ANOVA
AUC hasta 1 hora (ng.h/ml)	40.7	43.2	+6%	NS
AUC hasta 2 horas (ng.h/ml)	134	140	+3%	NS
AUC _{INFINITO} (ng.h/ml)	1125	1203	+7%	NS
C _{MAX} (ng/mQ)	104	107	+3%	NS

NS= no estadísticamente significativo.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

GF

5 1.- Un método para proveer absorción incrementada de una
amina farmacéuticamente aceptable en la sangre de un humano,
caracterizado porque comprende proveer una dosificación
farmacológicamente efectiva de una amina farmacéuticamente aceptable y
una cantidad efectiva de un fármaco ácido antiinflamatorio no esteroidal en
10 forma líquida estable.

GF

 2.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque la absorción incrementada es indicada por AUC
 $_{1H}$ (exposición temprana de fármaco) que es por lo menos aproximadamente
10% mayor que la exposición temprana de fármaco de la misma amina a partir
15 de un líquido de un solo ingrediente.

GF

 3.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque la absorción incrementada es indicada por AUC
 $_{2H}$ (exposición temprana de fármaco) que es por lo menos aproximadamente
10% mayor que la exposición temprana de fármaco de la misma amina a partir
20 de un líquido de un solo ingrediente.

GF

 4.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado además porque la absorción incrementada es indicada por una
 C_{MAX} (concentración máxima) que es por lo menos aproximadamente 10%

mayor que la C_{MAX} de la misma amina a partir de un líquido de un solo ingrediente.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la forma líquida estable es una suspensión.

5 6.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la amina es pseudoefedrina.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el fármaco antiinflamatorio no esteroideal es ibuprofeno.

10 8.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la pseudoefedrina es provista en una escala de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg por unidad de dosificación.

15 9.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque la pseudoefedrina es provista en una escala de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg por unidad de dosificación.

20 10.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el ibuprofeno es provisto en una cantidad de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 800 mg por unidad de dosificación.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el ibuprofeno es provisto en una cantidad de

aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg por unidad de dosificación.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la amina es pseudoefedrina a aproximadamente
5 15 miligramos, y el antiinflamatorio no esterooidal es ibuprofeno provisto a un nivel de aproximadamente 100 miligramos por 6 ml.

~~10~~ 13.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el humano es un infante.

14.- Una composición que comprende una cantidad
10 farmacológicamente efectiva de una amina farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente efectiva de un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, dicha amina y dicho fármaco antiinflamatorio no esterooidal siendo provistos en una forma líquida estable.

15.- La composición de conformidad con la reivindicación 14,
15 caracterizada además porque la forma líquida estable es una suspensión.

16.- La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada además porque el fármaco antiinflamatorio no esterooidal es ibuprofeno, y la amina farmacéuticamente aceptable es pseudoefedrina. ✓

17.- La composición de conformidad con la reivindicación 16,
20 caracterizada además porque el ibuprofeno es provisto a una dosificación de aproximadamente 100 miligramos, y la pseudoefedrina es provista a una dosificación de aproximadamente 15 miligramos por 6 ml.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método que provee la absorción más rápida de aminos farmacéuticamente aceptables; el método
5 provee una amina farmacéuticamente aceptable en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esterooidal en forma líquida; una modalidad preferida utiliza pseudoefedrina e ibuprofeno.

10

15

20

MG/mvh*cgm.

P00/814

2337

22



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00041828 00000000

Folios: 25

Fecha (AMD): 2000-06-06 15:40:27

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,773
FECHA : ABRIL 28 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	999256	165,000.00

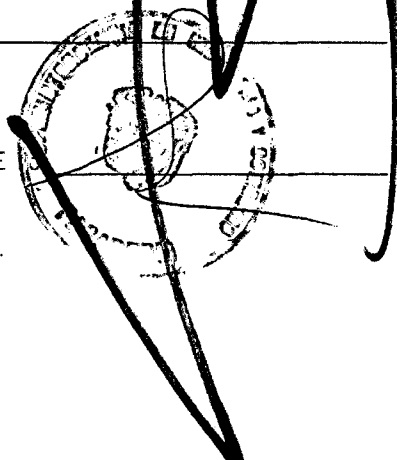
***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE



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

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

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.: A 61

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE: MCNEIL - PPC, INC.
domiciliado en Skillman, New Jersey, E.U.A.

(30) PRIORIDAD: SÍ

(31) No. DE SOLICITUD: 09/329900

(72) INVENTORES: CATHY CLECH GELOTTE (North Wales
Pennsylvania, E.U.A.); JOANNA F. HILLS (Glenside,
Pennsylvania, E.U.A.); CHARLES E. PENDLEY, II
(Abington, Pennsylvania, E.U.A.); MANOJ N. SHAH
(Norristown, Pennsylvania, E.U.A.).

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: JUNIO 10, 1999

(33) PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

(74) APODERADO: JIMENA ESCOBAR URIBE

(54) TÍTULO: METODO PARA PROVEER UNA RAPIDA ABSORCION DE AMINAS FARMACÉUTICAMENTE
ACEPTABLES Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DICHAS AMINAS.

(57) RESUMEN:

La presente invención se refiere a un método para suministrar una absorción aumentada de una amina farmacéuticamente aceptable en la sangre de un humano que comprende suministrar una dosis farmacológicamente efectiva de una amina farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una droga acidificante, antiinflamatoria, no esteroideal en una forma líquida estable.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

29
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00041828 00000000

Folios: 25

Fecha (AMD): 2000-06-06 15:40:27

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 | ☐ |
| ☒ Relvindicaciones - 18 | ☐ |
| ☒ Resumen - 2 | ☐ |
| ☒ Comprobante de pago - 22 | ☐ |

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 _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-41828 .

Fecha: 7 de Junio del 2000 .

Se certifica que:

En el día 22 de febrero de 1996 ,
del folio 84.497 al folio 84.501 del
libro de Protocolo N° 291 , obra el poder
N° 16465 conferido por MCNEIL-PPC, INC
domiciliado(a) en Gradview Road, Skillman, New
jersey 08558, U.S.A.
al doctor Jimena Escobar Uribe /Ignacio
Escobar Uribe /Luis Patiño Leyva /Mauricio
Patiño Bonnet .
Representante en Santafé de Bogotá D.C. los
mismos .
Facultad para desistir y sustituir si .

Revisado .

2000-06-07
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-41828

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

- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de Enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: 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 posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 7 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

02022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-41828

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1311

IPC: A61K31/13

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

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

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 10 DE JULIO DE 2000.

202012

29

2000-08-24
480

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-41828

AUTO 2010

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE, como apoderada de la Sociedad 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 siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

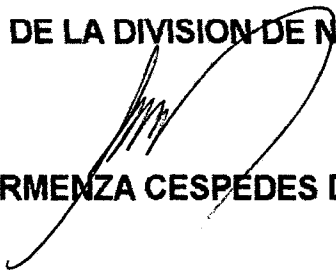
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

notificado por anotación en estado de esta misma

24 AGO. 2000



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA