

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos Olarte
office@olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343- -00007-0000

Fecha: 2012-10-17 16:16:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 7

ASUNTO

Radicación 10 02343
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio - - - 18566
Folios 007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2008/059016
Fecha de Presentación Internal. 10/Julio/2008

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios 21 – 32 | 12/Enero/2010 |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 33 – 34
Folios 51 – 52 | 12/Enero/2010
28/Mayo/2010 |
| 1.3. | <u>Oposición:</u> | Synthesys: folios 58-91 | 19/Julio/2011 |
| 1.4. | <u>Rta Oposición:</u> | Folios 101 – 103 | 28/Noviembre/2011 |
| 1.5. | <u>Prioridad:</u> | EP 07112381.4 | 12/Julio/2007 |

2. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "Soluciones farmacéuticas orales que contienen telbivudina"

10-02343 1º Art. 45

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de soluciones orales de telbivudina que sean estables, no tengan sabor amargo y eviten el crecimiento bacteriano.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición el solución que contiene telbivudina, sacarina, un mejorador de sabor, ácido benzoico y un regulador de citrato.

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 9/08

3. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Synthesys

Dice la sociedad opositora que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo, basándose en el documento US 2004087541 (D1), el cual revela composiciones líquidas para administración oral que contienen telbivudina en forma de jarabe con edulcorantes, preservativos y saborizantes.

Respuesta del Solicitante

El solicitante responde a la oposición argumentando que las composiciones de D1 no revelan todas y cada una de las características técnicas esenciales de las composiciones reivindicadas y, por lo tanto, dicho documento no afecta la novedad de la presente solicitud y que al incluir la combinación específica de componentes, tampoco afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

De los argumentos de Synthesys se puede apreciar que D1 enseña composiciones de telbivudina en forma de jarabe que contiene agente endulzante y ciertos preservativos, colorantes y saborizantes, las cuales son similares a la materia que se pretende proteger.

En cuanto la respuesta del solicitante, queda claro que las composiciones reclamadas son diferentes a las de D1, pero no demuestra de manera contundente que las composiciones reivindicadas no son derivables de D1.

En conclusión, el documento adjuntado por Synthesys es relevante para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 1-2 extienden la materia que se desea proteger, ya que de la lectura de la descripción se puede apreciar que la concentración de principio activo son dos concentraciones diferentes: una de 20 u otra de 50 mg/ml, mientras que lo que se encuentra en la reivindicación 1 o 2 es un rango de concentración entre 20 y 50 mg/ml, lo que amplía la materia inicialmente presentada.

La reivindicación 3 habla de un rango de pH entre 3-5, pero al leer la descripción dicho rango se relaciona directamente con la inclusión de hidróxido de sodio 1N, que no se encuentra reivindicado. El sistema regulador de pH con citrato produce un intervalo de pH entre 4 y 5.

En conclusión, los rangos de concentración y pH de las reivindicaciones 1 a 3 no serán tenidos en cuenta para el estudio de fondo de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de la solicitud de patente es 12.07.07, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 2004087541	"Formas cristalinas y amorfas de beta-1,2-deoxitimidina"	06.05.04
D2	Remington Farmacia	"Jarabes"	1995

D1 (folios 72-91) enseña el compuesto telbivudina (párrafo 3) y composiciones en forma de jarabe que lo contienen, junto con un endulzante, preservativos y saborizantes (párrafo 146).

D2 (folios 108-110) enseña que los jarabes son las composiciones adecuadas para enmascarar el sabor de ingredientes activos amargos y que necesitan edulcorantes y saborizantes y ácido cítrico (pág. 2303-2306)

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 de la presente solicitud se relaciona con una composición.

- Comparación de las características esenciales

Característica esencial	D1	D2
Telbivudina	Telbivudina	Agente activo de mal sabor
Sacarina de sodio	Agente endulzante	Agentes edulcorantes
Mejorador de sabor	Saborizantes	Saborizantes
Ácido benzoico/parabenos	Conservante	Ácido benzoico/metil parabeno
Regulador citrato	---	Ácido cítrico

La diferencia que existe entre las composiciones reivindicadas y las de D1 radica en que dicho documento no hay un regulador de citrato.

El efecto que confiere dicha diferencia es una solución estable, saborizada y preservada del activo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo es la provisión de soluciones estables, saborizadas y preservadas de telbivudina.

Dicho problema ya fue solucionado por D2 que enseña jarabes estables, saborizados y preservados que contienen ácido cítrico, saborizantes y preservantes, 10-02343 1º Art. 45

los cuales se escogen de acuerdo al tipo de activo a ser formulado (pág. 2303-2306).

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo, su solución en una derivación evidente del estado de la técnica, ya que la persona versada en la materia estaría en capacidad de incluir el regulador citrato de D2 en las composiciones de D1 con la expectativa de llegar a las soluciones reivindicadas con la expectativa de que fuesen estables, de buen sabor y preservadas.

Finalmente no se aprecia un efecto sorprendente o mejorado de las soluciones reivindicadas en comparación con lo revelado en el estado de la técnica.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 2004087541	1-10	Nivel inventivo
D2	"Remington farmacia"	1-10	Nivel inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



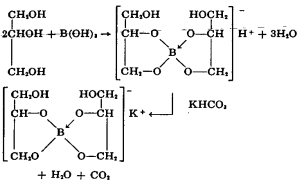
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 OCT. 2012

Elaboró: Andrés Gil 
Revisó: Jacqueline Alfonso 

También se emplean **colorantes** en los productos farmacéuticos.

Los productos comerciales (p. ej., Cepacol, Listerine, Micrin o Scope) muestran una composición muy variable. La solución y el enjuague bucal anti-sépticos se describen en NF XII. Este último producto contiene borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio. Las reacciones que tienen lugar cuando estas sustancias se disuelven en agua son las siguientes:



El enjuague bucal compuesto de cloruro de sodio y el enjuague bucal de sulfato de cinc se describen en BP y PC, respectivamente. El primero de estos enjuagues contiene cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, una emulsión concentrada de menta y agua clorofórmica de doble potencia. Las preparaciones compuestas extemporáneas incluyen el alopurinol, con una potencia de aproximadamente 0,1%, preparado a partir de comprimidos en un vehículo suspensor de metilcelulosa al 0,5% edulcorada y aromatizada. Las modificaciones de esta preparación mostraron un grado considerable de estabilidad.

Jugos

Un jugo se prepara con frutas maduras frescas; es acuoso y se utiliza como vehículo en la preparación de jarabes. El jugo fresco recién exprimido se conserva con ácido benzoico y se lo deja reposar a temperatura ambiente durante varios días hasta que las pectinas naturales sean destruidas por la acción enzimática, proceso que se refleja en la obtención de una solución límpida con alcohol después de la filtración del jugo. Si se dejasen las pectinas, provocarían precipitación en el jarabe final.

El jugo de cereza (18ª ed., pág. 1320) se describe en la USP XXI, y el jugo de frambuesa en la USP XVIII. El jugo de frambuesa concentrado PC se prepara a partir del jugo clarificado de frambuesa. Se remueve la pectinasa en pulpa de frambuesa y se deja reposar la mezcla durante 12 horas. Luego se exprime la pulpa, se clarifica el jugo y se agrega una cantidad suficiente de sucrosa para ajustar el peso entre 1,050 y 1,060 g/mL a 20°C. Luego se concentra el jugo a una sexta parte de su volumen original. Se agre-

ga una cantidad suficiente de ácido sulfuroso o metabisulfito de sodio como conservadores.

En la actualidad las esencias artificiales reemplazan a muchos de los jugos naturales. Si bien estas esencias no poseen el sabor del jugo natural, son más estables y más fáciles de incorporar a la forma farmacéutica final. Recientemente, se utilizaron jugos comerciales, tales como jugos de naranja, manzana, uva y vegetales diversos, en la preparación de productos extemporáneos con colestiramina y nizatidina.

La información relacionada con el jugo de arándano indica que podría ser efectivo en el control de algunas infecciones del tracto urinario y la urolitiasis.

Soluciones nasales

Las soluciones nasales usualmente consisten en soluciones acuosas destinadas a ser introducidas en las fosas nasales en forma de gotas o sprays. Si bien muchas de las drogas se administran por sus efectos simpaticométicos locales, como la solución nasal de sulfato de efedrina o clorhidrato de nafazolina USP para reducir la congestión nasal, algunas otras preparaciones oficiales, como la solución nasal de lipresina USP y la solución nasal de octiocina USP, se administran en forma de sprays por su efecto sistémico en el tratamiento de la diabetes insípida y para producir la bajada de la leche antes de iniciar la lactancia con leche materna, respectivamente. La vía actual para la administración de péptidos y proteínas se limita a la inyección parenteral debido a la inactivación en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, en la actualidad, gran parte de la investigación se centra en la administración intranasal de drogas como análogos de las encefalinas, la hormona liberadora de hormona luteinizante y la insulina. Otras drogas que se absorben poco en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, el sulfato de gentamicina, se administran en forma de soluciones nasales para obtener niveles sanguíneos apropiados.

Las soluciones nasales se preparan de un modo que en muchos aspectos son similares a las secreciones nasales para preservar la acción ciliar normal. Por lo tanto, las soluciones nasales acuosas son isotónicas y se amortiguan ligeramente con el fin de mantener un pH de 5,5 a 6,5. Además, en caso de que sea necesario la preparación puede incluir conservadores antimicrobianos similares a los utilizados en las preparaciones oftálmicas y estabilizadores apropiados para las drogas.

Además de las drogas antes mencionadas, las preparaciones nasales comerciales incluyen antibióticos, antihistamínicos y drogas para la profilaxis del asma.

Una fórmula para gotas nasales de efedrina PC es:

Clorhidrato de efedrina	0,5 g
Clorobutanol	0,5 g
Cloruro de sodio	0,5 g
Agua para preparaciones, c.s.p.	100 mL

Los estudios actuales indican que los sprays nasales se depositan principalmente en el atrio y se deslizan lentamente hacia la faringe con el paciente en posición vertical. Las gotas se distribuyen de manera más amplia que el spray: tres gotas cubren la mayor parte de las paredes de la cavidad nasal con el paciente en decúbito dorsal y la cabeza inclinada hacia atrás y rotada hacia la derecha y la izquierda. Se ha sugerido que la administración de gotas con los movimientos apropiados por parte del paciente proporciona una cobertura extensiva de las paredes de la cavidad nasal.

Soluciones óticas

Estas soluciones se designan algunas veces con el nombre de preparaciones aurales. Otras preparaciones óticas consisten en suspensiones y ungüentos para aplicación tópica en los oídos.

Las principales clases de drogas utilizadas para la administración tópica en el oído consisten en analgésicos, como benzocaína; antibióticos, como neomicina, y agentes antiinflamatorios, como cortisona. Las preparaciones USP incluyen la solución ótica de antipirina y benzocaína. Las soluciones óticas de sulfato de neomicina y polimixina B y la solución ótica de hidrocortisona contienen buffers y dispersantes apropiados, por lo general en una solución acuosa. Los principales solventes utilizados en estas preparaciones son glicerina o agua. El vehículo viscoso de glicerina permite que la droga permanezca en el oído durante un largo tiempo. La glicerina anhidra es higroscópica y tiende a eliminar la humedad de los tejidos circundantes, reduciendo así la tumefacción. Los líquidos viscosos, como la glicerina o el propilenglicol, se utilizan solos o combinados con un surfactante para contribuir a la eliminación del cerumen (cera ótica). Pueden utilizarse gotas óticas de bicarbonato de sodio BP para eliminar la cera del oído. Esta preparación contiene bicarbonato de sodio (5 g), glicerina (30 mL) y agua purificada (en cantidad suficiente para completar 100 mL).

Para que las preparaciones acuosas tengan tiempo suficiente para actuar es necesario que el paciente

permanezca de costado por algunos minutos para que las gotas no salgan del oído. Las preparaciones óticas se dispensan en un envase que permite la administración de gotas.

Soluciones para irrigación

Estas soluciones se utilizan para lavar o bañar incisiones quirúrgicas, heridas o tejidos corporales. Dado que estos agentes entran en contacto con los tejidos expuestos, es necesario que cumplan requerimientos estrictos para las inyecciones USP, como esterilidad, ausencia de material particulado y los requisitos de la prueba para pirógenos. Estos productos se preparan disolviendo el ingrediente activo en agua para inyección y se envasan en envases monodosis, preferentemente de vidrio Tipo I o Tipo II, o en envases de plástico adecuados y luego se esterilizan. Para detalles acerca de los procedimientos de esterilización véase el capítulo 84. La USP describe numerosas soluciones para irrigación: irrigación con ácido acético para irrigación vesical, irrigación con dimetilsulfóxido para el tratamiento de una cistitis interna, solución de sulfatos de neomicina y polimixina B para el tratamiento de infecciones e irrigación con cloruro de sodio para el lavado de heridas.

Las formulaciones extemporáneas a menudo se preparan utilizando una solución isotónica de cloruro de sodio como solvente. Por ejemplo, la cefazolina o la gentamicina en cloruro de sodio al 0,9% se utilizan como agentes antiinfecciosos, la dinoprostona con lactato Ringer se usa para la irrigación intrauterina continua en el caso de hemorragia posparto grave y el 5-fluorouracilo en cloruro de sodio al 0,9% se utiliza para la irrigación vesical. Se utilizó el alumbre, sea con potasio o con amonio, en agua estéril o en cloruro de sodio al 0,9% como solución para irrigación en casos de hemorragia vesical. La anfetérica en agua estéril se ha empleado para el tratamiento de infecciones localizadas de la vejiga y el tracto urinario. Todas las preparaciones extemporáneas deben cumplir los requerimientos generales mencionados antes para las soluciones de irrigación USP.

Soluciones acuosas edulcoradas y otras soluciones viscosas

Las soluciones edulcoradas o viscosas consisten en jarabes, mieles, mucilagos y gelatinas. Todas estas soluciones son líquidos viscosos o semisólidos. Las sustancias edulcoradas y viscosas que confieren consistencia a esas preparaciones consisten en azúcares, polioles o polisacáridos (gomas).

Jarabes

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa, en agua o en otro líquido acuoso. Si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa, la preparación se con-

ce con los nombres de *jarabe* o *jarabe simple*. Además de la sacarosa pueden agregarse otros polioles, como la glicerina o el sorbitol, para retardar la cristalización de la sacarosa o aumentar la solubilidad de los componentes agregados. A menudo se incluye el alcohol como conservador y también como solvente de las esencias aromatizantes; la incorporación de agentes antimicrobianos puede aumentar la resistencia al ataque microbiano. Si la preparación acuosa contiene alguna sustancia medicinal agregada, el jarabe se designa con el nombre de *jarabe medicado*. Un jarabe *aromatizado* consiste por lo general en un jarabe no medicado pero que contiene diversas sustancias aromáticas o de sabor agradable y suele utilizarse como vehículo o agente aromatizante en ciertas prescripciones, por ejemplo, jarabe de goma arábica, cereza, cacao y naranja USP XXI.

Los jarabes aromatizados son adecuados como vehículos en compuestos extemporáneos y son aceptados sin inconvenientes por niños y adultos. Dado que estas preparaciones contienen una cantidad infinitesimal de alcohol, o ninguna, son los vehículos de elección para muchas drogas pediátricas. La ausencia de alcohol los convierte en solventes superiores para las sustancias hidrosolubles. Sin embargo, la administración continua de medicamentos a base de sacarosa aparentemente se asocia con un aumento de la incidencia de caries dentales y gingivitis en los niños; en consecuencia, deben considerarse otras formulaciones de la droga, sea no edulcoradas o edulcoradas con sustancias no cariogénicas. El conocimiento del contenido de azúcar en los medicamentos líquidos es importante en el caso de pacientes que deben restringir la ingesta calórica; Bergen elaboró una lista de estos valores calóricos.¹⁰

Los jarabes son muy eficaces para enmascarar el sabor de las drogas amargas o saladas. Se recomendó el jarabe de regalaz para enmascarar el sabor salado de los bromuros, yoduros y cloruros. Esta propiedad se atribuyó a su naturaleza coloidal y a su doble capacidad edulcorante: la dulzura inmediata del azúcar y la dulzura persistente de la glicirina. Este jarabe también sirve para enmascarar el sabor amargo de preparaciones que contengan vitaminas del complejo B. El jarabe de goma arábica USP XXI (pág. 2133), debido a su naturaleza coloidal, es especialmente útil como vehículo para enmascarar el sabor desagradable de numerosos medicamentos. El jarabe de frambuesa BP es uno de los agentes saborizantes más efectivos y resulta útil sobre todo para enmascarar el sabor de las drogas amargas. Sin embargo, existen muchos factores que deben considerarse para elegir el sabor adecuado. Los datos publicados en la bibliografía a menudo son contradictorios y aparentemente no existen sustitutos para la gama de sabores. La bibliografía sobre este tema fue revisada por Meer,¹¹ y recomendamos consultar esta referencia y el capítulo 80 para obtener mayor información acerca del sabor de los productos farmacéuticos y de la preparación de diversos jarabes oficiales. Una serie de artículos pu-

blicados por Schumacher se refieren para mejorar el sabor de los productos compuestos a granel mediante el uso de agentes saborizantes y edulcorantes.¹²

Para la elaboración de un jarabe es importante seleccionar con sumo cuidado la sacarosa y usar agua purificada desprovista de sustancias extrañas, vasos y recipientes limpios. Esta operación debe ser conducida con cuidado para evitar la contaminación y garantizar la estabilidad del producto.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación pero sin llegar a él. En las soluciones diluidas la sacarosa es un excelente medio de cultivo para hongos, levaduras y otros microorganismos, pero en concentraciones del 65% en peso o más, la solución retardará el desarrollo de estos microorganismos. Sin embargo, una solución saturada puede conducir a la cristalización de una fracción de la sacarosa al modificarse la temperatura.

Si se utiliza calor en la preparación de los jarabes es casi inevitable que se produzca la inversión de una pequeña porción de sacarosa. Las soluciones de sacarosa son dextrorrotatorias, pero a medida que avanza la hidrólisis la rotación óptica disminuye y se torna negativa cuando se completa la reacción. Este proceso se conoce con el nombre de *inversión* debido a la formación de *azúcar invertido* (dextrosa más levulosa). La velocidad de la inversión aumenta significativamente en presencia de ácidos; el ion hidrógeno actúa como catalizador en esta reacción hidrolítica. El azúcar invertido es más fácilmente fermentable que la sacarosa y su color es más oscuro. Sin embargo, los dos azúcares reductores presentes en el azúcar invertido contribuyen a retardar la oxidación de otras sustancias.

El *jarabe invertido* se describe en la BP. Este jarabe se prepara hidrolizando sacarosa con ácido clorhídrico y neutralizando la solución con carbonato de calcio o de sodio. La sacarosa de la solución al 66,7 peso/peso debe estar invertida por lo menos en un 95%. La monografía señala que el jarabe invertido, mezclado en proporciones adecuadas con jarabe, previene la cristalización de sacarosa en la mayoría de las condiciones de almacenamiento.

La levulosa formada durante la inversión es más dulce que la sacarosa y, en consecuencia, el jarabe resultante es más dulce que el jarabe original. La dulzura relativa de la levulosa, la sacarosa y la dextrosa es del orden de 173:100:74. Por lo tanto, el azúcar invertido es $1/100 (173 + 74)/2 = 1,23$ veces más dulce que la sacarosa. La levulosa formada durante la hidrólisis también es responsable del oscurecimiento del jarabe. La levulosa es sensible al calor y se oscurece rápidamente, sobre todo en solución. El calentamiento excesivo del jarabe o de la sacarosa produce la caramelización de los mismos. Véase *Caramelo* (18ª ed., pág. 1290). En ocasiones es adecuado utilizar una preparación líquida libre de azúcar; se ha publicado una lista de estas preparaciones.¹³

Preparación. Los jarabes se preparan de diversas maneras, y la selección del método apropiado depen-

de las características físicas y químicas de las sustancias que forman parte de la preparación.

Solución con calor. Este es el método habitual para preparar jarabes cuando el componente principal no es volátil ni termolabil y cuando se desea una preparación rápida. La sacarosa por lo común se agrega al agua purificada o a la solución acuosa y se calienta hasta obtener la solución; luego se filtra la solución y se agrega una cantidad suficiente de agua purificada hasta completar el peso o el volumen deseados. Si el jarabe se prepara a partir de una infusión, un extracto obtenido por cocción o una solución acuosa que contiene materiales orgánicos, tales como savia de arce, por lo general es apropiado calentar el jarabe hasta el punto de ebullición para coagular el material albuminoso y separarlo después mediante el filtrado. Si la albúmina u otras impurezas permanecen en el jarabe existe el riesgo de fermentación en un ambiente caluroso. Los sacarómetros son muy útiles en la preparación de jarabes mediante el calor en casos en los que se conozca la densidad del jarabe terminado. Este instrumento puede dejarse flotando en el jarabe mientras hierve y de ese modo puede determinarse el grado exacto de concentración sin esperar que el jarabe se enfríe y tener que recalentarlo para incrementar la concentración. Cuando se obtiene una lectura de la densidad del jarabe caliente debe tenerse en cuenta la variación con respecto de la temperatura oficial (en la USP la densidad se toma a 25°C).

El calentamiento excesivo de los jarabes a temperatura de ebullición es indeseable debido a que invariablemente se produce un cierto grado de inversión de la sacarosa, con una mayor tendencia a la fermentación. Los jarabes no pueden esterilizarse en autoclave sin que se produzca cierto grado de caramelización. Este fenómeno se refleja por una coloración amarillenta o pardusca resultante de la formación de caramelo por la acción del calor sobre la sacarosa.

La fórmula y el procedimiento descritos para el jarabe de goma arábica (pág. 2133) ilustran este método de preparación.

Agitación sin calor. Este proceso se utiliza en casos en los cuales el calor se asociaría con la pérdida de componentes volátiles importantes. Cuando se elaboran cantidades mayores de 2.000 mL la sacarosa debe agregarse a la solución acuosa en un frasco cuyo tamaño sea aproximadamente el doble del recipiente utilizado para el jarabe. Esta precaución posibilita la agitación activa con una solubilización rápida. Es importante tapar el frasco para evitar la contaminación y la pérdida de solución durante el proceso. Mientras no se agita, el frasco debe permanecer acostado. Para la elaboración de jarabes en grandes cantidades se utilizan tanques revestidos de vidrio con agitadores mecánicos especialmente adaptados para la disolución de la sacarosa.

Este método y el descrito anteriormente se utilizan en la preparación de una amplia cantidad de formulaciones que se designan genéricamente con el nombre de jarabes. Por ejemplo, la mayoría de los jarabes antitusivos contienen sacarosa y uno o más componentes activos. Sin embargo, el rotulado de estos productos no incluye la composición exacta. Además, algunos de ellos se encuentran enunciations en la USP pero no se incluyen instrucciones para su preparación. Por ejemplo, el jarabe de guaiifenesina USP (jarabe de gua-

yacolato de glicerilo) es oficial, pero los únicos componentes conocidos son el guayaacolato de glicerilo y el etanol (no menos del 3% ni más del 4%).

Por otra parte, el PC incluye un método para la preparación del jarabe de fosfato de codeína. Este jarabe contiene fosfato de codeína (5 g), agua purificada (15 mL), espíritu de cloroformo (25 mL) y una cantidad suficiente de jarabe para completar un volumen de 1.000 mL. Este jarabe puede utilizarse para aliviar la tos. Otro jarabe utilizado con esta finalidad es el electuario de codeína PC. En realidad esta preparación es un jarabe medicinal que posee propiedades demulcentes, expectorantes o sedantes. A diferencia del jarabe, esta preparación posee un colorante y un saborizante. La fórmula del electuario de codeína PC es la siguiente:

Fosfato de codeína	3 g
Solución de tartrazina compuesta	10 mL
Solución de ácido benzoico	20 mL
Espíritu de cloroformo	20 mL
Agua para preparaciones	20 mL
Jarabe de limón	200 mL
Jarabe, c.s.p.	1.000 mL

Disolver el fosfato de codeína en agua, agregar 500 mL de jarabe y mezclar. Agregar los otros componentes y una cantidad suficiente de jarabe hasta completar 1.000 mL.

Para uso pediátrico, se diluyen 200 mL de esta preparación con una cantidad suficiente de jarabe para completar 1.000 mL. Si el azúcar se encuentra contraindicado puede recurrirse al electuario de codeína para diabéticos:

Fosfato de codeína	3 g
Ácido cítrico monohidrato	5 g
Esencia de limón	1 mL
Solución de tartrazina compuesta	10 mL
Solución de ácido benzoico	20 mL
Espíritu de cloroformo	20 mL
Agua para preparaciones	200 mL
Solución de sorbitol, c.s.p.	1.000 mL

Disolver el fosfato de codeína y el ácido cítrico en agua, agregar 750 mL de la solución de sorbitol y mezclar. Agregar los otros componentes y una cantidad suficiente de solución de sorbitol hasta completar 1.000 mL.

La solución de sorbitol es el agente edulcorante y contiene un 70% peso/peso de los sólidos totales. La solución de sorbitol consiste principalmente en D-sorbitol y su poder edulcorante equivale aproximadamente a la mitad del que tiene el jarabe. En los EE.UU. la FDA prohibió el uso de cloroformo en los productos medicinales y cosméticos debido a casos de carcinógenesis comunicados en animales.

Las formulaciones básicas pueden modificarse fácilmente para elaborar productos comerciales muy publicitados. Evidentemente, en la formulación se deberá omitir la única droga de prescripción (fosfato de codeína o metadona), aunque en ciertos países (como Canadá) se permite que haya una cantidad reducida de fosfato de codeína en los jarabes antitusivos de venta libre. Además de los componentes mencionados o enunciations en los compendios oficiales

(p. ej., bálsamo de tolú, escila o ipecacuana), muchos jarabes para la tos contienen un antihistamínico.

Existen muchos otros componentes activos (p. ej., sulfato de efedrina, clorhidrato de dicalclomina, hidrato de cloral o clorhidrato de clorpromazina) que se comercializan en forma de jarabes. Al igual que los jarabes para la tos, estas preparaciones son saborizadas y coloreadas y se recomiendan en aquellos casos en los cuales el paciente es incapaz de deglutir la forma farmacéutica sólida.

Agregado de un líquido medicinal al jarabe. Este método se utiliza en aquellos casos en los que el jarabe se mezcla con extractos líquidos, tinturas u otros líquidos. Los jarabes preparados de ese modo generalmente desarrollan precipitados, dado que a menudo el alcohol es un componente de los líquidos usados con esta finalidad, y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol precipitan cuando se mezclan con el jarabe, lo que da lugar a preparaciones antiestéticas. Una modificación de este proceso adoptada con frecuencia consiste en mezclar el extracto líquido o la tintura con el agua, dejando que la mezcla repose para permitir la separación de los componentes insolubles y luego filtrar y disolver la sacarosa en el filtrado. Es evidente que este procedimiento no es posible cuando los componentes precipitados representan los agentes medicinales activos.

La fórmula y el procedimiento del jarabe yerba santa aromático USP XXI (18ª ed., pág. 1301) ilustran este método de preparación.

Percolación. En este procedimiento, se deja pasar lentamente agua purificada o una solución acuosa a través de un lecho de sacarosa cristalina, lo que determina la disolución de la sacarosa y la formación de un jarabe. Se coloca un tapón de algodón en el cuello del percolador y se agrega el agua o la solución acuosa. Mediante una llave de tres vías adecuada se regula el flujo de manera que fluyan gotas en sucesión rápida. En caso necesario, una fracción del líquido se recila a través del percolador para disolver toda la sacarosa. Por último se pasa una cantidad suficiente de agua purificada a través del algodón hasta completar el volumen requerido.

Para que este proceso sea exitoso es necesario adoptar las siguientes precauciones: 1) el percolador utilizado debe ser cilíndrico o semicilíndrico y con una configuración cónica a medida que se aproxima al orificio inferior; 2) debe utilizarse un azúcar de granulado grueso para evitar la coalescencia en una masa compacta que no deje penetrar el líquido, y 3) el algodón purificado debe introducirse con cuidado.

Si el algodón se comprime excesivamente interrumpirá el proceso; si el tapón de algodón es demasiado laxo, el líquido pasará con rapidez a través de él y el filtrado será débil y turbio (por una filtración imperfecta); el tapón debe introducirse por completo en el interior del cuello del percolador, dado que la protrusión de un extremo a través de la sacarosa permitirá que las últimas fracciones de agua pasen a través del orificio inferior sin disolver toda la sacarosa. Para mayor detalle véase *Jarabes* (pág. 2133). El proceso de percolación se aplica en escala comercial para la elaboración de jarabes oficiales y de jarabes para otros usos.

La percolación es el método preferido para la preparación de jarabe USP (pág. 2133). En este caso, la sacarosa se introduce en el percolador. Sin embargo, puede utilizarse un enfoque ligeramente modificado si se incorpora una droga de origen vegetal en el jarabe. Por ejemplo, en primer lugar se percola con agua corteza de cerezo silvestre ("wild cherry bark"); el recipiente de recolección contiene sacarosa (800 g) y glicerol (50 mL). Cuando el volumen total llega a 1.000 mL se agita el percolado para producir jarabe de cerezo silvestre PC.

Reconstitución. Para mejorar la estabilidad y minimizar la contaminación microbiana pueden prepararse formulaciones de jarabe seco con el agregado de agua purificada USP inmediatamente antes de ser dispensadas o usadas. Ryder investigó con esta finalidad mezclas en polvo, productos completamente granulados y productos granulados en forma parcial.¹⁴

La preparación de las mezclas en polvo requiere una menor cantidad de equipos y esfuerzos. Los problemas relacionados con la estabilidad química son mínimos, dado que no se utilizan calor ni solventes y puede obtenerse un bajo contenido de humedad en el producto final; lamentablemente, las mezclas en polvo tienden a generar problemas relacionados con la homogeneidad. En el caso de un producto granulado por completo todos los componentes se incluyen en el estado de granulación. La droga puede incorporarse al producto seco antes de la granulación o disolverse o suspenderse en el líquido de granulación. Una vez formados, los gránulos se secan y luego se tamizan para reducir el tamaño de las partículas demasiado grandes. Las ventajas del granulado con respecto a las mezclas en polvo consisten en un mejor aspecto, un mayor flujo, menos problemas relacionados con la segregación y una menor cantidad de polvo durante el procesamiento. Las mezclas parcialmente granuladas se utilizan para aprovechar algunas de las ventajas de la granulación y eliminar las desventajas. Por lo general, la droga y otras partículas finas se incluyen en el estado de granulación, tal vez con algunos diluyentes para mejorar el flujo y reducir la segregación y el polvo. Los materiales seleccionados para la mezcla con los gránulos secos consisten en excipientes termolábiles (p. ej., esencias) y sustancias de flujo libre (p. ej., azúcares).

Preservación. Los jarabes deben fabricarse en cantidades que puedan consumirse en el curso de algunos meses, salvo en los casos en los cuales se cuente con métodos especiales de conservación; el método óptimo es la conservación a baja temperatura. La concentración sin sobresaturación también es una condición de conservación favorable. La USP señala que los jarabes pueden contener conservadores, como glicerina, metilparabeno y ácido benzoico para prevenir el desarrollo de bacterias y hongos. Las combinaciones de ésteres alquílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico son inhibidores eficaces de las levaduras implicadas en la contaminación de jarabes comerciales.

Los jarabes oficiales deben conservarse en frascos bien secos, de preferencia, previamente esterilizados. Estos frascos no deben contener una cantidad mayor

que la requerida durante 4 a 6 semanas y deben ser llenados por completo, tapados con sumo cuidado y conservados en un lugar fresco y protegido de la luz.

Jarabes preparados a partir de jugos

Los jarabes de zarzamora, ananá y frutilla pueden prepararse siguiendo las instrucciones para la preparación del jarabe de frambuesa BP. Se diluye un volumen de jugo de frambuesa concentrado en 11 volúmenes de jarabe. El jarabe de grosellas negras BP se prepara en forma similar, pero con ciertas modificaciones también puede prepararse a partir de grosellas negras. La pectina del jugo se destruye con pectinasa. El jarabe se prepara disolviendo 700 g de sacarosa en 560 mL de jugo clarificado y puede conservarse con metabisulfito de sodio. Se permite el agregado de un colorante siempre que cumpla las normas establecidas por el gobierno pertinente. El jarabe de cerezas USP XXI se prepara a partir de jugo de cerezas mediante el agregado de alcohol, sacarosa y agua (pág. 2133).

Los jarabes, sea en la forma de jarabe simple o jarabe aromatizado, son útiles para preparar formas farmacéuticas líquidas orales, no sólo a partir de la droga pura sino también de inyectables, cápsulas o comprimidos si no se dispone de la droga pura. Por una parte, si la droga y todos los excipientes de la preparación, por ejemplo inyectables o cápsulas, son hidrosolubles, la preparación de un jarabe dará lugar a una solución. Por otra parte, si la preparación que se utiliza contiene componentes insolubles en agua, como suele ocurrir en el caso de los comprimidos y con algunas cápsulas, la preparación dará lugar a una suspensión. La bibliografía describe varias de estas preparaciones, no sólo en lo que respecta a la estabilidad y la biodisponibilidad. Algunas drogas preparadas a partir de la droga pura o de una forma inyectable son las siguientes: midazolam, atropina, ácido aminocaproico, terbutalina, procainamida, cloroquina, propranolol y cafeína citratada. Si se utiliza la sal apropiada de la droga, se obtendrá una solución. Si se usan comprimidos para preparar formulaciones líquidas, por lo general se obtiene una suspensión debido a la frecuente presencia de componentes insolubles en agua usados en las preparaciones de los comprimidos. Algunas formulaciones preparadas de comprimidos son clorhidrato de clonidina, axetil cefuroxima, famotidina, sulfato de terbutalina, espironolactona, ranitidina, propranolol y rifampicina. Las suspensiones resultantes deben mostrar una distribución uniforme de las partículas para poder administrar una dosis constante. Si los materiales no se encuentran distribuidos de modo uniforme, será necesario considerar formulaciones suspensoras más apropiadas, las cuales se describen más adelante en este capítulo. Si las preparaciones farmacéuticas contienen líquidos insolubles en agua, como el ácido valproico o la simeticona, que deben incorporarse en el jarabe, se for-

Melitos

Las *melitos* son preparaciones líquidas espesas emparentadas con los jarabes, en las cuales la base utilizada es la miel en lugar del jarabe. En la actualidad no son una clase de preparados importantes, pero en épocas pasadas, antes de la disponibilidad de azúcares, la miel era el edulcorante más común; estas preparaciones se utilizaban con mucha frecuencia. La BP enumera una preparación antitussiva que contiene miel. El oxímelo de escila contiene escila, agua, ácido acético y miel y se prepara por un proceso de maceración.

Las pastas de miel y azúcar se utilizan con poca frecuencia y se incluyen en la bibliografía farmacéutica en aplicaciones tópicas para el tratamiento de ciertos tipos de úlceras y abscesos. Se han preparado pastas de azúcar espesas y menos espesas con azúcar "Caster" (azúcar muy finamente granulada), azúcar impalpable (libre de aditivos), polietilenglicol 400 y peróxido de hidrógeno (en una concentración final del 0,15%), y se demostró que aceleraban el proceso de curación de las heridas.

Mucilagos

Los mucilagos oficiales son preparaciones líquidas espesas, viscosas y adherentes producidas mediante la dispersión de gomas en agua o la extracción de principios mucilaginosos de sustancias vegetales con agua. Los mucilagos tienden a la descomposición y muestran una disminución considerable de la viscosidad durante la conservación; no deben prepararse en cantidades mayores que las inmediatamente necesarias salvo que se agregue un conservador. El mucilago de goma arábiga NF XII contiene ácido benzoico y el mucilago de tragacanto BPC (1973) contiene alcohol y agua cloroformo. En algunos países el cloroformo ha sido prohibido en productos manufacturados para uso interno.

El mucilago de goma arábiga puede prepararse colocando 350 g de goma arábiga en una probeta graduada, lavando la droga con agua purificada fría, dejando drenar y agregando una cantidad suficiente de agua purificada tibia, en la que previamente se disolvieron 2 g de ácido benzoico, hasta completar un volumen de 1.000 mL. Después el recipiente se tapa, se acuesta y se rota ocasionalmente, y el producto se tamiza una vez disuelta la goma arábiga.

El mucilago de tragacanto BPC (1973) se prepara mezclando 12,5 g de tragacanto con 25 mL de alcohol (90%) en un frasco seco y agregando rápido una cantidad suficiente de agua cloroformica hasta completar 1.000 mL; esta mezcla debe agitarse enérgicamente. El alcohol se utiliza para dispersar la goma y