



QF

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

SOLICITUD

PCT

## PATENTE DE INVENCION

08-108744

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE  
SAL DE AMINA SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO  
CO-DESTILABLE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDONEZ  
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., OCTUBRE 10, 2008

613

# PETITORIO



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108744-00000-0000

Fecha: 2008-10-10 16:25:29 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folios: 74

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐
☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒

NIT

C.C.

☐

Otro

C.E.

☐

Cual

Número 79.143.366 de  
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GIAMALVA, David, Hugh y ANDERSON, Gary, Bruce

Dirección: 10638 Meadowbrook Road, Glen Allen, Virginia 23060, Estados Unidos de América y 10 Somers Crescent, Bayswater, London W2 2PN, Gran Bretaña, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/008967

Fecha 10-ABR-07

Publicación Internacional No. WO/2007/120725

Fecha 25-OCT-07

6

Título (54)

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SAL DE AMINA SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO CO-DESTILABLE

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/20, A61K 31/137, A61K 31/192, A61K 31/205, A61K 31/473, A61K 31/485, A61K 31/616, A61K 47/18

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12-ABR-06

(31) Número de Solicitud

11/402,504

9

Comprobante de pago No.

08-74025

Fecha 16-SEP-08

10

## ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros:

11

## FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108744- -00000-0000

Fecha: 2006-10-10 16:25:29 Dep: 2026 NUECREACION  
 Tra: 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONAL  
 Act: 413 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 74,025  
 FECHA : SEPTIEMBRE 16 DE 2000

## \*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEBITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | VAL. PAGO     |
|------------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|---------------|
| BAKER & MCKENZIE | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 96157574 | 16/09/2000 | 50,174,000.00 |

## \*\*\*\* 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 | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

-----  
EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.  
-----

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE BOGOTÁ

(Fdo.) Michelle L. McGowan

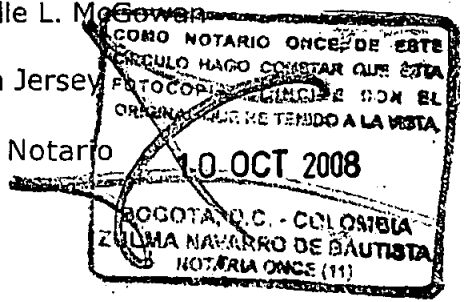
[Sello] MICHELLE L. McGOWAN  
Notario Público, Estado de Nueva Jersey  
No. 2108903  
Habilitada en el Condado de Morris  
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial  
en relieve)

-----

**APOSTILLE**  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 28 de julio de 2008
- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A334737
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado  
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

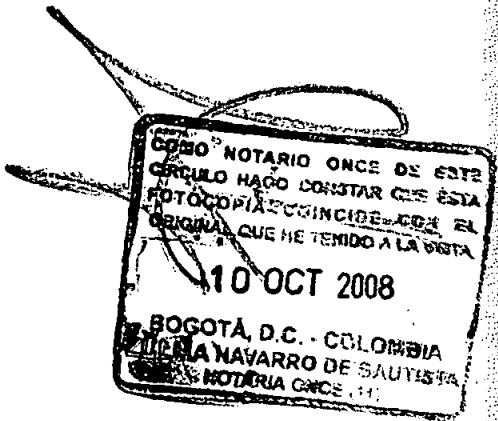
=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE OCTUBRE DE 1998

*Maria Teresa Lara R.*

María Teresa Lara R.  
c.c. 41.568.055 de Bogotá  
Traductora Oficial según  
Resolución No. 01016 del  
2 de octubre de 1998, del  
Ministerio de Justicia



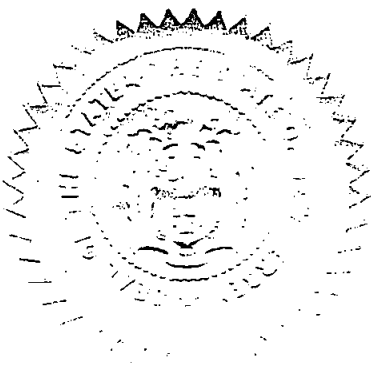
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned,

**WYETH**

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or  
OLGA GEORGETTE OTERO and/or  
RICARDO METKE and/or  
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25<sup>th</sup> day of July, 2008

Gale F. Matthews  
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

**WYETH**

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o  
OLGA GEORGETTE OTERO y/o  
RICARDO METKE y/o  
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

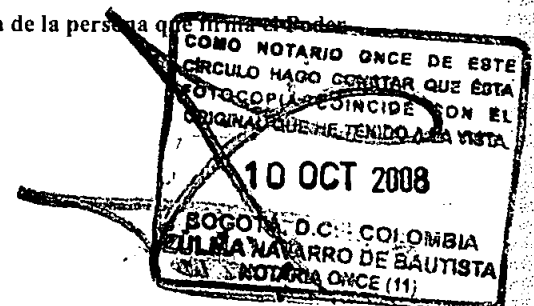
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews  
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25<sup>th</sup> day of July  
2008, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That Gale F. Matthews

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

*Assistant Secretary*

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**  
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio  
de 2008, el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que Gale F. Matthews

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

*Subsecretario*

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**  
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,  
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

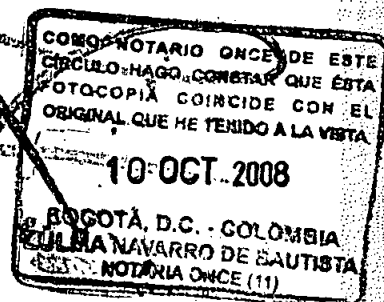
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 24 de mayo de 2008.

*Michelle L. McGowan*  
Notary Public

**MICHELLE L. MCGOWAN**  
Notary Public, State of New Jersey  
No. 2108903  
Qualified in Morris County  
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/120725 A2**

(51) International Patent Classification:  
A61K 9/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/008967

(22) International Filing Date: 10 April 2007 (10.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11/402,504

12 April 2006 (12.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **WYETH**  
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIAMALVA, David, Hugh** [US/US]; 10638 Meadowbrook Road, Glen Allen, Virginia 23060 (US). **ANDERSON, Gary, Bruce** [US/GB]; 10 Somers Crescent, Bayswater, London W2 2PN (GB).

(74) Agent: **JENSEN, Nancy, J.**; Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

**Published:**

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SYMPATHOMIMETIC AMINE SALT AND CO-DISTILLABLE ADDITIVE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition is provided which contains a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine, e.g., pseudoephedrine, and an additive, e.g., a volatile amine or other odorant, that is co-distillable, e.g., by steam distillation, with the sympathomimetic amine and/or its derivatives, e.g., its free base.

WO 2007/120725 A2

**PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SYMPATHOMIMETIC AMINE  
SALT AND CO-DISTILLABLE ADDITIVE**

**TECHNICAL FIELD**

[0001] The present invention relates generally to a pharmaceutical composition comprising sympathomimetic amine salt, wherein said amine is difficult to isolate for illicit drug manufacturing, especially by distillation.

**BACKGROUND**

[0002] Sympathomimetic compounds, as the name implies, exert biological effects similar to those produced by activation of the sympathetic nervous system. For example, the pharmaceutical compound pseudoephedrine acts as an indirect sympathomimetic agent by causing adrenergic nerve endings to release norepinephrine, thereby stimulating alpha- and beta-norepinephrine receptors, particularly in blood vessels of the upper respiratory tract. This, in turn, results in vasoconstriction and shrinkage of swollen tissues in the sinuses and nasal passages, rendering such compounds useful as decongestants.

[0003] Despite their legitimate uses, acid salts of sympathomimetic amines (SA), such as the ubiquitous pseudoephedrine hydrochloride, pseudoephedrine sulfate, ephedrine hydrochloride and phenylpropanolamine hydrochloride, are often utilized in the synthesis of illegal drugs such as methamphetamine, amphetamine, methcathinone, and cathinone. One of the most efficient starting materials in the synthesis of methamphetamine is ephedrine, which is heavily regulated and therefore difficult to obtain. Increasingly, pseudoephedrine, a diastereomer of ephedrine, is being used in the production of methamphetamine. Pseudoephedrine can be obtained from a pseudoephedrine salt, such as pseudoephedrine hydrochloride, which is a common ingredient in over-the-counter (OTC) medications.

**[0004]** Pseudoephedrine hydrochloride may be isolated from OTC medications by first suspending/dissolving the commercial products in water. The resulting slurry/solution is filtered and then treated with base to neutralize the amine salt, thereby producing pseudoephedrine free base. The free base, which has limited water solubility, is then extracted into a water immiscible solvent such as ether. This extraction serves as a purification step. Acidification to regenerate the amine hydrochloride followed by extraction into water is normally adequate to produce suitably pure pseudoephedrine hydrochloride. Alternatively, one may use the free base without regenerating the salt form.

**[0005]** It has thus been found desirable to formulate sympathomimetic amine-containing products in order to render isolation of the sympathomimetic amine more difficult or otherwise interfere with efforts to produce illegal drugs from common OTC medications, e.g., by altering reactants used to convert sympathomimetic amine to methamphetamine.

**[0006]** For example, U.S. Patent No. 6,136,864 to Nichols et al. discloses incorporation of one or more denaturant compounds, to render commercially available medications containing sympathomimetic amine salts much less suitable as starting materials in the production of illegal drugs. The denaturant(s) exhibit chemical or physical properties which make the isolation of the pure sympathomimetic amine salt difficult or essentially infeasible, resulting in compromised yields of illicit product. The denaturant can be a compound, e.g., quinine, whose separation from sympathomimetic amine salts is difficult or essentially infeasible, so that the synthesis of illegal drugs from the compositions of the invention is rendered impracticable and/or produces illegal drugs in an adulterated form. Alternately, the denaturant is a material that physically interferes with the extraction of the sympathomimetic amine salts from the pharmaceutical products (i.e., emulsifies and/or alters viscosity of the pharmaceutical products in solution), so that the purification of the sympathomimetic amine salts from the pharmaceutical products is rendered impractical. In one aspect, the denaturant reacts to provide a product of "unpleasant taste, smell, emetic effect, etc.," e.g., sulfur-containing amino acids and nitrogen-containing denaturants.

[0007] U.S. Patent No. 6,359,011 to Bess et al. and US 2002/0082304 to Bess et al. disclose a pharmaceutical composition comprising sympathomimetic amine salt and a combination inhibitor, e.g., amino polymer, which interferes with both the isolation of the amine as well as its conversion to another pharmacologically active compound, without altering amine release from the composition.

[0008] U.S. Patent No. 6,197,314 to Einig discloses a pharmaceutical tablet whose active ingredient, e.g., pseudoephedrine, is blended with an extraction-preventing composition which contains i) surfactant, e.g., alkyl sulfonate and ii) a fat or gel former, e.g., hydroxypropylmethylcellulose. The tablet produces a creamy emulsion when extraction of the active is attempted.

[0009] US2004/0166063 to Siegel discloses a method for marking a pharmaceutical product, container or pharmaceutical packaging system with a scent to establish identity or source of a product.

[0010] U.S. Patent No. 6,495,529 and US2003/0119915 to Booth, et al. disclose pharmaceutical compositions which include (-)-pseudoephedrine, substantially free of (+)-pseudoephedrine, and a carrier. (-)-Pseudoephedrine, like (+)-pseudoephedrine, acts as an effective decongestant, but without the latter's side effects and drug interactions. Moreover, (-)-pseudoephedrine's reduction yields (R)-methamphetamine, which has only one-tenth the psychoactivity of (S)-methamphetamine derived from (+)-pseudoephedrine, which discourages illicit drug manufacture from these pharmaceutical compositions.

[0011] US2005/0026298 to Bickett et al. provides a method for modifying liquid anhydrous ammonia to discourage theft by adding a dye, e.g., a xanthene dye, say, rhodamine, which stains any object in subsequent contact with the liquid anhydrous ammonia. The dye can be visible to the naked eye and so discourages the use of such liquid ammonia in illicit drug manufacture, inasmuch as the dye can stain illicit products, production areas and equipment, the manufacturers themselves and, ultimately, the drug user.

3

[0012] U.S. Patent No. 6,852,891 to Murray et al. discloses a way to inhibit or prevent the use of anhydrous ammonia in a dissolving metal reduction process such as that used to convert pseudoephedrine, etc., to methamphetamine. The method adds to the anhydrous ammonia a chemical reagent capable of scavenging solvated electrons generated when metal is dissolved in the ammonia. Murray et al. use stoichiometric compounds capable of undergoing a finite number of one-electron reduction processes, e.g., urea, alpha-tocopherol (vitamin E) and derivatives thereof, pentamethylchromanol, trichloroethylene and 1,1,1,2-tetrafluoroethane. Alternately, catalytic compounds accelerating reaction of electrons with the ammonia solvent to produce amide anion and hydrogen gas can be used, e.g., Fe(III) citrate, ferrocene, 2-chloro-6-(trichloromethyl)pyridine and 1,1,1,2-tetrafluoroethane. Murray et al. at col. 5, lines 63 to 67 teach that "[c]hoosing a compound which possesses a boiling point close to that of ammonia increases the likelihood that the compound will be carried over during a distillation of the ammonia, thus making removal of the compound from ammonia very difficult." Use of this anhydrous ammonia substantially reduces methamphetamine yield.

[0013] All of the above references are incorporated herein by reference in their entirety.

[0014] Despite the various methods set out above which inhibit the isolation of sympathomimetic amines or otherwise inhibit illicit synthesis efforts, techniques have been developed which limit the effectiveness of these methods. For example, certain distillation techniques can be employed to separate denaturants from sympathomimetic amines.

[0015] Accordingly, it would be advantageous to provide additional methods for preventing or deterring illegal conversion of sympathomimetic amine compounds while maintaining OTC availability, particularly for overcoming distillation-based isolation of sympathomimetic amines.

**SUMMARY**

[0016] In one aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a mixture which contains: i) a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine, and ii) an additive that is co-distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives.

[0017] In some embodiments of this aspect, the additive inhibits reduction of the sympathomimetic amine and/or its derivatives.

[0018] In other embodiments of this aspect of the invention, the additive is co-distillable with the free base of the sympathomimetic amine, e.g., as obtained from aqueous alkali treatment of a salt of the sympathomimetic amine.

[0019] In still other embodiments of this aspect of the invention, the additive is co-steam distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives, e.g., the free base of the sympathomimetic amine.

[0020] In yet other embodiments of this aspect of the invention, the additive is co-steam distillable with the free base of the sympathomimetic amine or its derivatives and is, furthermore, substantially unextractable from the sympathomimetic amine and/or its derivatives. The additive can be substantially unextractable by one or more various methods, e.g., methanol extraction, n-hexane extraction, and/or acid/base extraction. For present purposes, the term "substantially unextractable" means that less than about 10-20 % of the total additive is removed by a single extraction step.

[0021] In yet still other embodiments of this aspect of the invention, the additive, e.g., volatile amine, exhibits a vapor pressure at 100°C of at least about 2 mmHg, preferably at least about 3 mmHg, say, from about 5 to about 100 mmHg.

[0022] In other embodiments of this aspect of the invention, the additive exhibits a vapor pressure at 100°C ranging from about 0.1 to about 10 times, say, about 0.2 to about 2.0 times that of the sympathomimetic amine.

[0023] In still other embodiments of this aspect of the invention, the additive is present in an amount ranging from about 0.01 to about 5 moles, say, from about 0.5 to about 2 moles per mole of the sympathomimetic amine salt.

[0024] In yet other embodiments of this aspect of the invention, the sympathomimetic amine is selected from the group consisting of ephedrine, phenylpropanolamine, and pseudoephedrine, e.g., pseudoephedrine.

[0025] In still yet other embodiments of this aspect of the invention, the additive comprises a volatile amine having a vapor pressure at about 95-100°C of at least about 2mmHg, say, at least about 5 mmHg. Typically, said volatile amine has the formula  $R^1R^2R^3N$  wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are each individually selected from -H, phenyl, aryl, substituted aryl, alkyl-substituted phenyl, aryl-substituted phenyl, benzyl-substituted phenyl, and/or  $C_1$  to  $C_8$  alkyl. Exemplary amines include but are not limited to phenethylamine, tributylamine, dibutylamine, octylamine, N-benzylethylamine, and ortho, meta, and para aminoacetophenone (acetylaniline).

[0026] In yet still other embodiments of this aspect of the invention, the additive comprises an odorant. Typically, the odorant is co-distillable with the sympathomimetic amine or its derivatives, say, by steam distillation, e.g., where the sympathomimetic amine is present as a free base.

[0027] In other embodiments of this aspect of the invention, the additive comprises an odorant. Exemplary odorants include but are not limited to camphor, ethyl citrate, menthol, methyl anthranil, methyl anthranilate, isoamyl acetate, geranyl acetate, linalool, alpha ionone, ortho-nitroacetophenone, alpha terpineol, and ortho-aminoacetophenone. The additive can comprise a mixture of two or more odorants selected from the group consisting of esters, alcohols, hydrocarbons and amines.

16

Exemplary of such mixtures are commercially available fruit flavorants, e.g., grape flavorant.

[0028] In still other embodiments of this aspect of the invention, the odorant is present in an amount sufficient to provide a product derived from distillation overhead wherein the product contains the odorant in an amount which is detectable by the mammalian sense of smell.

[0029] In yet other embodiments of this aspect of the invention, the odorant is present in an amount sufficient to provide a product derived from distillation overhead wherein the product contains the odorant in an amount of at least about 10 ppm by weight, say, from about 50 ppm to about 200 ppm, by weight.

[0030] In yet still other embodiments of this aspect of the invention, the pharmaceutical composition has a total odorant content of no greater than about 0.1 moles, per mole of sympathomimetic amine and/or its derivatives. Typically said total odorant content ranges from about 0.0001 to about 0.1 moles, per mole of sympathomimetic amine salt, say, from about 0.0005 to about 0.05 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

[0031] In still yet other embodiments of this aspect of the invention, the pharmaceutical composition comprises at least one further active ingredient selected from the group consisting of a fever reducer/pain reliever, an antihistamine, a cough suppressant/antitussive, an antihistamine/topical analgesic, and an expectorant. Typically, the fever reducer/pain reliever is selected from the group consisting of acetaminophen, acetylsalicylic acid, indomethacin, acetaminophen, sulindac, piroxicam, ibuprofen, naproxen, e.g., naproxen sodium, and ketoprofen, the antihistamine is selected from the group consisting of loratadine, pyrilamine, triprolidine HCl, doxylamine succinate, diphenhydramine HCl, diphenhydramine citrate, brompheniramine maleate, and chlorpheniramine maleate, the cough suppressant/antitussive is selected from the group consisting of dextromethorphan, chlorphedanol, diphenhydramine HCl and diphenhydramine citrate, the antihistamine/topical analgesic is diphenhydramine HCl, and the expectorant is

7

selected from the group consisting of guaifenesin, N-acetyl cysteine, and carbomethoxy cysteine. The sympathomimetic amine can be selected from the group consisting of ephedrine, phenylpropanolamine, and pseudoephedrine, e.g., pseudoephedrine in an amount ranging from about 10 mg to about 200 mg, say, about 30 mg. Other pharmaceutically acceptable salt forms of these active ingredients may also be used.

[0032] In another aspect, the present invention relates to a method of reducing the isolatability of a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine from a pharmaceutical composition containing the acid salt of a sympathomimetic amine, which comprises including within the pharmaceutical composition a compound which is co-distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives, e.g., free base, in an amount sufficient to reduce the purity of the amine or its derivatives recovered from a distillation overhead, as compared to the purity otherwise effected but in the absence of the included compound.

[0033] In certain embodiments of this aspect of the invention, the compound is co-steam distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives.

[0034] In other embodiments of this aspect of the invention, the compound is substantially incapable of separation from the sympathomimetic amine and/or its derivatives by a method or methods selected from the group consisting of solvent extraction, precipitation, simple distillation, and crystallization

[0035] In still other embodiments of this aspect of the invention, the compound is co-distillable with the free base of the sympathomimetic amine.

[0036] In yet another aspect, the present invention relates to a method for relieving symptoms of rhinitis in a mammal, which method comprises administering a decongestive effective amount of a pharmaceutical composition comprising: a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine in admixture with an additive that is co-distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives.

[0037] In certain embodiments of this aspect of the invention, the additive can be co-steam distillable.

[0038] In other embodiments of this aspect of the invention, the additive comprises an odorant.

[0039] In still another aspect, the present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a mixture of: i) a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine, and ii) an additive that is co-distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives, which mixture is in combination with at least one of the group consisting of pharmaceutically acceptable diluents, excipients, carriers, stabilizers, binders, buffers, lubricants, coating agents, preservatives, emulsifiers and suspension agents. Typically, the composition is in the form of a capsule, tablet, liquid, suspension, or powder, say, a tablet.

#### **DETAILED DESCRIPTION**

##### *Sympathomimetic Amines*

[0040] Sympathomimetic amines are those compounds which cause vasoconstriction in the vascular bed of the nasal mucosa which results in a shrinking of the engorged mucous membranes and thus promote drainage and improve nasal air flow. As used herein, the term "sympathomimetic amine" refers to a pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound which may have asymmetric centers and occur as racemates, racemic mixtures, individual diastereomers, or enantiomers, with all isomeric forms being included in the present invention. Such salts are soluble in water, typically to an extent of at least about 30g/100g of water, as measured at any temperature ranging from about 10° to about 100°C, say, e.g., at about 25°C. For present purposes, derivatives of the salt include free base, HCl and sulfate, with the HCl salt being especially preferred.

[0041] In a particularly preferred embodiment of the present invention, the sympathomimetic amines are used commercially as nasal decongestants. Specific

examples of acid salts of sympathomimetic amine decongestants commonly found in OTC medications include: phenylephrine hydrochloride, phenylpropanolamine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, pseudoephedrine sulfate and ephedrine hydrochloride.

[0042] Examples of illegal drugs which are synthesized from sympathomimetic amines include, but are not limited to, methamphetamine, amphetamine, methcathinone, and cathinone. The preparation of illegal drugs from sympathomimetic amines is known to those of skill in the art and occurs through a variety of oxidative or reductive reactions.

#### *Co-Distillable Additives*

[0043] Additive(s) suited to use in the present invention relate to a compound or mixture of compounds which exhibit properties sufficiently similar to those of the sympathomimetic amine, such that the additives are difficult or impossible to separate out of mixtures with the sympathomimetic amine or its derivatives, especially its free base, by techniques that include conventional distillation processes, e.g., steam distillation. Thus, the additive should exhibit low water solubility, typically less than about 5 g/100 g of water, say, from about 0.1 to about 2 g/100 g of water at a temperature of 100°C. Additionally, the additive should also exhibit some volatility from a solution of water and alkali, with partial pressures of at least about 2 mmHg, say, between about 5 mmHg and about 50 mmHg at 100°C. Thus, if the additive were present in a tablet containing pseudoephedrine, it would volatilize along with the pseudoephedrine, so that the condensate from steam distillation would contain a mixture of the two compounds rather than pure pseudoephedrine alone in water. Amounts as low as 1 mg of additive in a tablet containing a typical dose of, say, about 30 mg of sympathomimetic amine, e.g., pseudoephedrine, can at least partially encumber the isolation of the sympathomimetic amine, although higher amounts, typically from about 10 to about 500 parts, say, from about 33 to about 200 parts, total additive per 100 parts of sympathomimetic amine, by weight, would be more effective.

20

[0044] The additives used in the present invention must be essentially non-toxic at the levels used in pharmacological preparations, e.g., in tablets. Thus, additive should be approved for use in a pharmaceutical product. Ideally, the additive is a compendial material listed in the United States Pharmacopeia-National Formulary (USP-NF) or the approved "generally recognized as safe" (GRAS) list. Additives that meet these requirements include menthol and camphor (USP/NF), and triacetin, ethyl citrate (or triethyl citrate), and methyl anthranilate (GRAS).

[0045] In addition to its "safe" or "non-toxic" character, the co-distillable additive used in the present invention can, in certain embodiments, advantageously interfere with other methods of purification, besides distillation. Such other methods include recrystallization, solvent extraction, simple distillation, and precipitation. Additives such as menthol or camphor would not be readily separable from sympathomimetic amine, e.g., pseudoephedrine, by either a methanol extraction, or by a simple acid/base extraction, although an acid/base extraction with a preliminary filtration of the tablet mixture in water would largely remove these additives. In contrast, a volatile amine additive would be especially suited to use in the present invention inasmuch as it would co-steam distill with sympathomimetic amine and would not separate therefrom upon acid/base extraction.

[0046] These additives can be further characterized by an ability to reduce the overall potency of the illegal drugs which are synthesized from sympathomimetic amines, with which the additives are mixed. The reduction in potency of the mixture can be effected by mere dilution alone, or by, say, interference with the reduction to methamphetamine by competing with pseudoephedrine for the reducing agent. Alternately, the additive can impart a characteristic to the mixture, for example, a characterizing or even objectionable odor, a characterizing or even objectionable flavor, a color, etc. which reduces marketability of an illegal drug prepared from sympathomimetic amine/additive mixture, or which readily "tags" the drug as contraband.

### Odorants

[0047] In certain embodiments of the invention, the co-distillable additive(s) of the present invention can be odorants, i.e., compounds which exhibit a characteristic odor, and in some cases, a characteristic flavor as well, particularly during purification and/or conversion of sympathomimetic amines in illegal drug synthesis, or in the product of the illegal synthesis itself. Odorants are especially useful inasmuch as they can be effective when added in relatively small amounts as compared to additives which are used solely as diluents or additives that interfere with subsequent chemical reactions for converting sympathomimetic amine compounds to illegal drugs. Pharmaceutical formulations of the present invention which contain odorants should contain them in an amount sufficient to impart a strong odor to any derived fraction that contains sympathomimetic amine, especially where such fractions are derived from distillation. Suitable levels of odorant additives which can deter conversion of sympathomimetic amine-containing formulations to illegal drugs can range from about 0.01 to about 10 parts, say, from about 0.1 to about 1 part, total additive per 100 parts of sympathomimetic amine, by weight.

[0048] The odor effected by the odorant can be unpleasant, or merely pungent enough to be detected by the mammalian sense of smell, especially that of a human. The odor may be released during the preparation of illegal drugs, and thereby render such preparation distasteful and/or serve as a recognizable signal to law enforcement that illegal drugs are being prepared at a particular location. Illegal drugs prepared from starting materials that comprise the odorant may themselves retain a distasteful odor and/or taste.

[0049] Exemplary odorants include synthetic flavor oils and flavoring aromatics and/or natural oils, extracts from plants, leaves, flowers, fruits and so forth and combinations thereof, which are co-distillable with the sympathomimetic amine or its derivatives, e.g., its free base. These odorants can include cinnamon oil, oil of wintergreen, peppermint oils, clove oil, bay oil, anise oil, eucalyptus, thyme oil, cedar leave oil, oil of nutmeg, oil of sage, oil of bitter almonds, vanilla, citrus oil, and cassia oil. Especially useful are mixtures of slightly volatile (i.e., with boiling points from 150°C to 250°C at atmospheric pressure) flavorant compounds such as can be found

2

in commercially available natural and/or synthetic fruit flavorings. Flavorants which have been found to be particularly useful as odorants in the present invention, include lemon, orange, grape, lime and grapefruit, and fruit essences, including apple, pear, peach, strawberry, raspberry, cherry, plum, pineapple, apricot and mixtures thereof, with grape flavorants being especially preferred. These fruit flavorings are typically complex mixtures of flavor components, each at a very low level. Inasmuch as these mixtures typically contain mixtures of compounds taken from several different chemical classes, e.g., esters, alcohols, hydrocarbons, and, in some cases, amines, no single separation step is likely to effectively remove all such classes of compounds. The amount of odorant/flavorant added to the pharmaceutical composition may depend on a number of factors, including the desired organoleptic effect. Flavors can be present in any amount as desired by the artisan of ordinary skill in the art. Particularly preferred flavors are the grape and cherry flavors and citrus flavors such as orange.

[0050] For present purposes, a suitable odorant can be selected from the group consisting of methyl anthranil, methyl anthranilate, isoamyl acetate, linalool, alpha ionone, ortho-nitroacetophenone, ortho-aminoacetophenone, and geranyl acetate, which can be found in natural and synthetic flavors, and which have strong, distinctive odors. In one aspect of the invention, a single compound with a distinct and characteristic odor is used as odorant. Thus, where alpha ionone is added as odorant, informed law enforcement personnel would recognize alpha ionone's violet scent as a bellwether of illicit drug conversion activity.

[0051] The odorant compounds can be readily steam distilled, so they will co-steam distill with pseudoephedrine or ephedrine. In addition, many of these can be extracted with sympathomimetic amine, e.g., pseudoephedrine, by solvent extraction with polar or non-polar organic solvents, as well as by acid/base extraction techniques as known by those skilled in the art.

[0052] Additionally, when present at sufficiently high levels, typically, from about 33 to about 300 parts additive, say, from about 50 to about 100 parts additive, per 100 parts of sympathomimetic amine, specific odorants can inhibit one or more of the



reactions, e.g., reduction, used to convert the sympathomimetic amine to an illegal drug. At levels below this, an odorant can deter misuse of commercially available sympathomimetic amines by imparting a very strong odor to a material, even after multiple attempts to isolate the sympathomimetic amine. Thus, an illicit drug manufacturer (or ultimate user) would likely conclude that the resulting "isolate" contains one or more additional components and is less than pure, and so would reject such material or subject it to additional purification steps at additional cost and inconvenience. Moreover, where a specific odorant, e.g., a standard flavorant, is used, it imparts a specific odor to an area in which conversion to illicit drugs occurs, which can serve to tip off law enforcement agencies to illegal activity where a certain odor becomes associated with illicit drug production. The slightly volatile odorants tend to condense and are thus absorbable by walls, carpeting, clothing, etc. provide added complications to illicit drug manufacture.

#### *Volatile Amines*

**[0053]** In certain non-limiting embodiments of the invention, the odorant may contain nitrogen, e.g., as a volatile amine. Examples of such co-distillable nitrogen-containing odorants include mono, di and trialkylamine hydrochlorides, mono- and di-alkyl benzylamines, mono- and di-alkyl aryl amines, succinamide and glutaric acid diamide. When such nitrogen-containing compounds are subjected to illegal reaction conditions, odoriferous ammonia, low molecular weight amines and low molecular weight diamines such as putrescine and cadaverine can be produced. The foregoing nitrogen-containing denaturants can develop their unpleasant odor during the alkaline extraction and isolation steps of a conversion process used to derive an illegal drug from a legal sympathomimetic amine.

**[0054]** To summarize, an additive of the present invention should exhibit co-distillability with the sympathomimetic amine with which it is combined. Preferably, it is steam distillable from aqueous alkali, inasmuch as the latter is typically present upon conversion of the sympathomimetic amine to its free base. The additive must further be safe in the amounts in which it is present in the pharmaceutical composition. Such safety can be evidenced by approval of the additive as an

excipient in a 'Monograph' pharmaceutical product in the USA, or its presence on the GRAS list or in the USP-NF. Optionally, the additive provides, in addition to co-distillability, one or more additional obstacles to the separation or purification of sympathomimetic amine from commercially available products. Such would include solubility in methanol, ether, hexane, or other organic solvents, as well as partitionability into an organic solvent phase from an aqueous base phase.

#### *Pharmaceutical Compositions*

[0055] The term "pharmaceutical composition" as used herein and in the accompanying claims is to be understood as defining compositions of which the individual components or ingredients are themselves pharmaceutically acceptable, e.g. where oral administration is foreseen, suitable or acceptable for oral application.

[0056] The amount of additive(s) and sympathomimetic amine salts in any composition of the present invention can be in a ratio from about 100:1 to about 1:1000, preferably from about 10:1 to about 1:10. More preferably, the amount of additive(s) and sympathomimetic amine salts in any composition of the present invention can be in a ratio from about 3:1 to about 1:3. Most preferably, the amount of additive(s) and sympathomimetic amine salts in any composition of the present invention is in a ratio from about 2:1 to about 1:2.

[0057] Generally the total quantity of additive(s) in a unit dose preparation may be varied or adjusted from about 0.1 mg to about 750 mg according to the particular application and the potency of the sympathomimetic amine salt. When pseudoephedrine hydrochloride is the sympathomimetic amine salt, the concentration of the additive(s) is typically in a range from about 0.3 mg to about 300 mg; most preferably, in a range from about 10 mg to about 90 mg; and most preferably, in a range from about 15 mg to about 60 mg, say, about 30 mg. When phenylpropanolamine hydrochloride is the sympathomimetic amine salt, the concentration of the additive(s) is typically in the range from about 7.5 mg to about 750 mg; more preferably, in the range from about 25 mg to about 225 mg; most preferably, in the range from about 37.5 mg to about 75 mg.

23

[0058] The present invention is also directed to methods of preparing the additive/sympathomimetic amine salt combinations. The combinations are prepared by adding an effective amount of at least one additive to a sympathomimetic amine salt-containing pharmaceutical composition. The additive(s) may be added individually or as a mixture to the pharmaceutical composition. The present invention is also directed to products made by such methods of preparation.

[0059] Pharmaceutical compositions comprising the additive(s) and the sympathomimetic amine salt(s) (and when desired other pharmaceutical actives in an intimate admixture with a pharmaceutical carrier) may be prepared according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The compositions may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., intravenous, oral or parenteral. The compositions according to this invention may, for example, take the form of tablets, capsules, granules, powders, or lozenges, or liquid preparations such as solutions and non-aqueous suspensions, with tablets being especially preferred.

[0060] The compositions may be formulated using conventional carriers or excipients according to well-established techniques. Without being limited thereto, such conventional carriers or excipients include diluents, binders and adhesives (e.g., cellulose derivatives and acrylic derivatives), lubricants (e.g., magnesium or calcium stearate, or vegetable oils, polyethylene glycols, talc, sodium lauryl sulphate, polyoxyl ethylene monostearate), disintegrants, colorants, flavorings, preservatives, sweeteners and miscellaneous materials, such as buffers and adsorbents as needed, in order to prepare a particular composition.

[0061] Non-aqueous suspensions may be obtained by dispersing the additive/sympathomimetic amine compositions in a suitable non-aqueous based vehicle, optionally with the addition of suitable viscosity enhancing agent(s) (e.g., hydrogenated edible fats, aluminum stearate, etc.). Suitable non-aqueous vehicles include, for example; almond oil, arachis oil, soybean oil or fractionated vegetable oils such as fractionated coconut oil. Preservative(s) (e.g., methyl, ethyl, propyl or

26

butyl-hydroxybenzoates, sodium benzoate or sorbic acid, etc.) may be included as appropriate.

**[0062]** A wide variety of medicaments may further be present in the denaturant/sympathomimetic amine combinations of the present invention. The medicaments may be selected from a wide variety of drugs and their acid addition salts. Suitable categories of drugs that may be employed may vary widely. Illustrative categories and specific examples include a) antitussives, such as dextromethorphan, dextromethorphan hydrobromide, noscapine, carbetapentane citrate, and chlorphedianol hydrochloride; b) antihistamines, such as chlorpheniramine maleate, phenindamine tartrate, pyrilamine maleate, doxylamine succinate, phenyltoloxamine citrate, diphenhydramine hydrochloride, promethazine and triprolidine; c) antiasthmatic drugs,  $\beta_2$ -adrenergics, e.g. salbutamol (albuterol), terbutaline, carbutole, broxaterol, aminophylline, and theophylline; d) analgesics such as acetaminophen; and e) non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID), such as acetylsalicylic acid, indomethacin, acetaminophen, sulindac, piroxicam, ibuprofen, naproxen, ketoprofen; expectorants, such as guaifenesin, N-acetyl cysteine, and carbomethoxy cysteine. Other pharmaceutically acceptable salt forms of these active ingredients may also be used.

**[0063]** The following examples illustrate methods for preparing the sympathomimetic amine salt with co-distillable additive compositions of the invention. Any combinations, compositions or products described herein are used for known indications treated by sympathomimetic amines.

## EXAMPLES

### EXAMPLE 1 (COMPARATIVE)

**[0064]** Conventional sympathomimetic amine-containing pharmaceutical tablets (Advil Allergy Sinus) are prepared according to well known formulation procedures. The tablets each contain 200 mg ibuprofen as pain reliever/fever reducer, 30 mg

pseudoephedrine hydrochloride as decongestant and 2 mg chlorpheniramine maleate as antihistamine. The tablets further contain as inactive ingredients carnauba wax, croscarmellose sodium, FD&C red no. 40 aluminum lake, FD&C yellow no. 6 aluminum lake, glyceryl behenate, hypromellose, iron oxide black, microcrystalline cellulose, polydextrose, polyethylene glycol, pregelatinized starch, propylene glycol, silicon dioxide, starch, and titanium dioxide.

#### EXAMPLE 2

[0065] Sympathomimetic amine-containing pharmaceutical tablets are prepared according to well known formulation procedures, in accordance with Example 1, but further comprising the addition of methyl anthranilate additive which is co-distillable with the pseudoephedrine free base, in an amount sufficient to provide about 6 mg of additive per tablet. The additive is added in such a way as to be well-mixed with the pseudoephedrine hydrochloride.

#### EXAMPLE 3

[0066] Sympathomimetic amine-containing pharmaceutical tablets are prepared according to well known formulation procedures, in accordance with Example 1, but further comprising the addition of menthol additive which is co-distillable with the pseudoephedrine free base, in an amount sufficient to provide about 10 mg of additive per tablet.

#### EXAMPLE 4

[0067] Sympathomimetic amine-containing pharmaceutical tablets are prepared according to well known formulation procedures, in accordance with Example 1, but further comprising the addition of a commercially available grape flavorant, available from Ungerer & Company, of Bethlehem, Pennsylvania USA, or WILD Flavors, Inc., Erlanger, Kentucky USA, comprising a mixture of esters, alcohols and hydrocarbons,

27

which additive is co-distillable with the pseudoephedrine free base, in an amount sufficient to provide about 5 mg of additive per tablet.

#### EXAMPLE 5

[0068] Sympathomimetic amine-containing pharmaceutical tablets are prepared according to well known formulation procedures, in accordance with Example 1, but further comprising the addition of alpha ionone, which additive is co-distillable with the pseudoephedrine free base, in an amount sufficient to provide about 5 mg of additive per tablet.

#### EXAMPLE 6

[0069] The tablets prepared in Examples 1 to 6 are subjected to processes intended to isolate the sympathomimetic amine component using steam distillation as described, e.g., in "Modern Experimental Organic Chemistry," Third Edition, by Royston R. Roberts et al., pages 44 to 49). This method is consistent with methods known to be used in the isolation of pseudoephedrine for illicit purposes. The alkaline aqueous mixture comprising a slightly volatile component of low water solubility is heated to boiling. The vapors are condensed and collected to provide a condensate containing both water and the slightly volatile component, which is extracted with an immiscible organic solvent, such as toluene, to provide a solution of pseudoephedrine in the organic solvent. The pseudoephedrine is further isolated by evaporating off the solvent. Alternately, the aqueous condensate is acidified to convert the pseudoephedrine back to the non-volatile HCl salt, which is either collected as a precipitate or isolated by evaporating the mixture to dryness. Each recovered pseudoephedrine containing portion is then analyzed by HPLC or GC to quantitate the amount of pseudoephedrine obtained and assess its purity.

[0070] Pseudoephedrine is extractable from the tablets of Example 1 which lacks the co-distillable additive and yields pseudoephedrine of approximately 95% purity without further purification.

2a

[0071] The recovered pseudoephedrine salt-containing portions from Examples 2 to 5 exhibit less than about 90% purity. In addition, each such portion exhibits a strong and distinctive odor.

[0072] While preferred embodiments have been shown and described, various modifications and substitutions may be made without departing from the spirit and scope of the invention. Accordingly, it is to be understood that the present invention has been described by way of example and not by limitation.

30

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A pharmaceutical composition comprising a mixture which contains: i) a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine, and ii) an additive that is co-distillable with the sympathomimetic amine and/or its derivatives.
2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said additive inhibits reduction of said sympathomimetic amine and/or its derivatives.
3. The pharmaceutical composition of claim 1 or claim 2 wherein said additive is co-distillable with the free base of said sympathomimetic amine.
4. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 3 wherein said additive is co-steam distillable with said sympathomimetic amine and/or its derivatives.
5. The pharmaceutical composition of claim 4 wherein said additive is co-steam distillable with the free base of said sympathomimetic amine or its derivatives and is substantially unextractable from said sympathomimetic amine and/or its derivatives.
6. The pharmaceutical composition of claim 5 wherein said additive is substantially unextractable by methanol extraction, n-hexane extraction, and/or acid/base extraction.
7. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the sympathomimetic amine is selected from the group consisting of ephedrine, phenylpropanolamine, and pseudoephedrine.
8. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 6 wherein the sympathomimetic amine comprises pseudoephedrine.

31

9. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 8 wherein the additive exhibits a vapor pressure at 100°C which ranges from about 0.1 to about 10 times that of the sympathomimetic amine.

10. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 9 wherein the additive is present in an amount ranging from about 0.01 to about 2 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

11. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 9 wherein the additive is present in an amount ranging from about 0.1 to about 0.5 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

12. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 11 wherein said additive comprises a volatile amine having a vapor pressure at 100°C of at least about 2 mmHg.

13. The pharmaceutical composition of claim 12 wherein said volatile amine has the formula  $R^1R^2R^3N$  wherein  $R^1$ ,  $R^2$  and  $R^3$  are each individually selected from -H, phenyl, alkyl-substituted phenyl, aryl-substituted phenyl, benzyl-substituted phenyl and/or  $C_1$  to  $C_8$  alkyl.

14. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 9 wherein said additive comprises an odorant.

15. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein said additive comprises an odorant selected from the group consisting of camphor, triethyl citrate, menthol, methyl anthranil, methyl anthranilate, isoamyl acetate, geranyl acetate, linalool, alpha ionone, ortho-nitroacetophenone, and ortho-aminoacetophenone.

16. The pharmaceutical composition of claim 14 wherein said additive comprises a mixture of two or more odorants selected from the group consisting of esters, alcohols, hydrocarbons and amines.

17. The pharmaceutical composition of claim 16 wherein said mixture of two or more odorants is a grape flavorant.

18. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 17 wherein said odorant is present in an amount sufficient to provide a product derived from distillation overhead wherein said product contains said odorant in an amount which is detectable by the mammalian sense of smell.

19. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 17 wherein said odorant is present in an amount sufficient to provide a product derived from distillation overhead wherein said product contains said odorant in an amount of at least about 10 ppm by weight.

20. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 17 wherein said odorant is present in an amount sufficient to provide a product derived from distillation overhead wherein said product contains said odorant in an amount ranging from about 50 ppm to about 200 ppm by weight.

21. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 20 having a total odorant content of no greater than about 0.1 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

22. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 20 having a total odorant content ranging from about 0.0001 to about 0.1 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

23. The pharmaceutical composition of any one of claims 14 to 20 having a total odorant content ranging from about 0.0005 to about 0.05 moles, per mole of sympathomimetic amine salt.

24. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 23 that comprises a further active ingredient selected from the group consisting of a fever reducer/pain reliever, an antihistamine, a cough suppressant/antitussive, an antihistamine/topical analgesic, and an expectorant.

25. The pharmaceutical composition of claim 24, wherein said fever reducer/pain reliever is selected from the group consisting of acetaminophen acetylsalicylic acid, indomethacin, acetaminophen, sulindac, piroxicam, ibuprofen, naproxen, and ketoprofen, said antihistamine is selected from the group consisting of loratadine, pyrilamine, triprolidine HCl, doxylamine succinate, diphenhydramine HCl, diphenhydramine citrate, brompheniramine maleate, and chlorpheniramine maleate, said cough suppressant/antitussive is selected from the group consisting of dextromethorphan, chlorphedianol, diphenhydramine HCl and diphenhydramine citrate, and said expectorant is selected from the group consisting of guaifenesin, N-acetyl cysteine, and carbomethoxy cysteine.

26. The pharmaceutical composition of claim 25 wherein said sympathomimetic amine is pseudoephedrine in an amount ranging from about 10 mg to about 200 mg.

27. The pharmaceutical composition of claim 25 wherein said sympathomimetic amine is pseudoephedrine in an amount of about 30 mg.

28. A method of reducing the isolatability of a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine from a pharmaceutical composition containing said acid salt of a sympathomimetic amine, which comprises including within said pharmaceutical composition a compound which is co-distillable with the sympathomimetic amine or its derivatives in an amount sufficient to reduce the purity of said amine or its derivatives recovered from a distillation overhead, as compared to said purity effected in the same manner except for the absence of said included compound.

29. The method of claim 28 wherein said compound is co-steam distillable with the sympathomimetic amine or its derivatives.

30. The method of claim 29 wherein said compound is substantially incapable of separation from said sympathomimetic amine or its derivatives by a method or methods selected from the group consisting of solvent extraction, precipitation, simple distillation, and crystallization.

31. The method of claim 30 wherein said compound is co-distillable with the free base of said sympathomimetic amine.

32. A method for relieving symptoms of rhinitis in a mammal, which method comprises administering a decongestive effective amount of a pharmaceutical composition comprising: a water soluble acid salt of a sympathomimetic amine in admixture with an additive that is co-distillable with the sympathomimetic amine or its derivatives.

33. The method of claim 32 wherein said additive is co-steam distillable.

34. The method of claim 32 or claim 33 wherein said additive comprises an odorant.

35

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JENSEN, Nancy, J.  
Patent Law Department  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                      |                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>03 July 2007 (03.07.2007)        |                                                                          |
| Applicant's or agent's file reference<br>AM101837                    | IMPORTANT NOTIFICATION                                                   |
| International application No.<br>PCT/US2007/008967                   | International filing date (day/month/year)<br>10 April 2007 (10.04.2007) |
| International publication date (day/month/year)<br>Not yet published | Priority date (day/month/year)<br>12 April 2006 (12.04.2006)             |
| Applicant<br>WYETH et al                                             |                                                                          |

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date              | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 12 April 2006 (12.04.2006) | 11/402,504               | US                                                    | 22 June 2007 (22.06.2007)               |

|                                                                                               |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br>Dorothee Mülhausen                         |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 82 70<br>Telephone No. +41 22 338 74 01 |

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SAL DE AMINA

SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO CO-DESTILABLE

CAMPO TÉCNICO

5

10

La presente invención se relaciona de manera general con una composición farmacéutica que comprende una sal de amina simpatomimética, en donde dicha amina es difícil de aislar para la elaboración de fármacos ilícitos, especialmente mediante destilación.

ANTECEDENTES

15

20

25

Los compuestos simpatomiméticos, como su nombre lo implica, ejercen efectos biológicos similares a aquellos producidos mediante la activación del sistema nervioso simpático. Por ejemplo, el compuesto farmacéutico pseudoefedrina actúa como un agente simpatomimético indirecto al hacer que las terminaciones nerviosas adrenérgicas liberen norepinefrina, estimulando de esta manera los receptores alfa y beta-norepinefrina, particularmente en los vasos sanguíneos del tracto respiratorio superior. Esto, a su vez, resulta en la vasoconstricción y encogimiento de los tejidos hinchados en los senos y pasajes nasales, haciendo tales compuestos útiles como descongestionantes.

A pesar de su uso legítimo, las sales ácidas de las aminas simpatomiméticas (SA) tal como el clorhidrato de pseudoefedrina ubicua, sulfato de pseudoefedrina, clorhidrato de efedrina y clorhidrato de fenilpropanolamina, se utilizan a menudo en la

síntesis de fármacos ilícitos tales como la metanfetamina, la anfetamina, la metcatinona, y la catinona. Uno de los materiales de partida más eficientes en la síntesis de metanfetamina es la efedrina, que se regula fuertemente y por lo tanto es difícil de  
5 obtener. De manera creciente, la pseudoefedrina, un diaesteréomero de la efedrina, se está utilizando en la producción de metanfetamina. La pseudoefedrina se puede obtener de una sal de pseudoefedrina, tal como el clorhidrato de pseudoefedrina, que es un ingrediente común en medicamentos de  
10 venta libre (OTC).

El clorhidrato de pseudoefedrina se puede aislar de los medicamentos OTC al primero suspender/disolver los productos comerciales en agua. La suspensión/solución resultante se filtra  
15 y luego se trata con una base para neutralizar la sal de amina, produciendo de esta manera la base libre de pseudoefedrina. La base libre, que tienen solubilidad en agua limitada, se extrae entonces en un disolvente miscible en agua tal como éter. Esta  
) extracción sirve como una etapa de purificación. La acidificación  
20 para regenerar el clorhidrato de amina seguido por la extracción en agua es normalmente adecuada para producir clorhidrato de pseudoefedrina adecuadamente puro. Alternativamente, uno puede utilizar la base libre sin regenerar la forma de sal.

25 Se ha encontrado deseable formular productos que contienen amina simpatomimética con el fin de hacer el aislamiento de la amina simpatomimética más difícil o interferir de otra manera con los esfuerzos de producir fármacos ilícitos de los medicamentos OTC

comunes, por ejemplo, al alterar los reactivos utilizados para convertir la amina simpatomimética a metanfetamina.

Por ejemplo, la Patente U. S. No. 6,136,864 de Nichols et al., describe la incorporación de uno o más compuestos desnaturalizantes, para hacer los medicamentos comercialmente disponibles que contienen sales de amina simpatomiméticas mucho menos adecuadas como materiales de partida en la producción de fármacos ilícitos. El o los desnaturalizantes exhiben propiedades químicas o físicas que hacen el aislamiento de la sal de amina simpatomimética pura difícil o esencialmente poco factible, dando como resultado el rendimiento comprometido del producto ilícito. El desnaturalizante puede ser un compuesto, por ejemplo, quinina, cuya separación de las sales de amina simpatomiméticas es difícil o esencialmente poco factible, de tal forma que la síntesis de fármacos ilícitos proveniente de las composiciones de la invención se hace impracticable y/o produce fármacos ilícitos en una forma adulterada. Alternativamente, el desnaturalizante es un material que interfiere físicamente con la extracción de las sales de aminos simpatomiméticas provenientes de los productos farmacéuticos (es decir, emulsifica y/o altera la viscosidad de los productos farmacéuticos en solución), de tal forma que la purificación de las sales de aminos simpatomiméticas provenientes de los productos farmacéuticos se hace impráctica. En un aspecto, el desnaturalizante reacciona para suministrar un producto de "olor, sabor poco placentero, efecto emético, etc.," por ejemplo, amino ácidos que contienen azufre y desnaturalizantes que contienen nitrógeno.

La Patente U. S. No. 6,359,011 de Bess et al., y la US 2002/0082304 de Bess et al., describe una composición farmacéutica que comprende una sal de amina simpatomimética y un inhibidor de combinación, por ejemplo, un amino polímero, que interfiere tanto con el aislamiento de la amina así como también su conversión a otro compuesto farmacológicamente activo, sin alterar la liberación de la amina proveniente de la composición.

La Patente U. S. No. 6,197,314 de Einig describe una tableta farmacéutica cuyo ingrediente activo, por ejemplo, la pseudoefedrina, se mezcla con una composición que evita la extracción que contiene i) tensoactivo, por ejemplo, alquil sulfonato y ii) un formador de grasa o gel, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa. El comprimido produce una emulsión cremosa cuando se intenta la extracción del activo.

La US2004/0166063 de Siegel describe un método para marcar un producto farmacéutico, el recipiente o el sistema de empaque farmacéutico con un aroma para establecer la identidad o fuente de un producto.

La Patente U. S. No. 6,495,529 y US2003/0119915 de Booth, et al., describe composiciones farmacéuticas que incluyen (-)-pseudoefedrina, sustancialmente libre de (+)-pseudoefedrina, y un portador. La (-)-pseudoefedrina, como la (+)-pseudoefedrina, actúan como un descongestionante efectivo, pero sin los efectos colaterales posteriores y las interacciones del fármaco. Más aún la reducción de la (-)-pseudoefedrina produce (R)-metanfetamina, que tiene solo un décimo de la sicoactividad de la (S)-

metanfetamina derivada de la (+)-pseudoefedrina, que desalienta la elaboración de fármacos ilícitos provenientes de estas composiciones farmacéuticas.

- 5 La US2005/0026298 de Bickett et al., suministra un método para modificar el amonio anhidro líquido para desanimar el robo al agregar un tinte, por ejemplo, un tinte de xanteno, por ejemplo, rodamina, que tiñe un objeto en contacto posterior con el amonio anhidro líquido. El tinte puede ser visible a simple vista y
- 10 desanimar así el uso de tal amonio líquido en la elaboración del fármaco ilícito, en tanto que el tinte puede teñir los productos ilícitos, las áreas y equipo de producción, los fabricantes mismos y, finalmente, el usuario del fármaco.
- 15 La Patente U. S. No. 6,852,891 de Murray et al., describe una manera para inhibir o evitar el uso de amonio anhidro en un proceso de reducción de metal disolvente tal como el utilizado para convertir pseudoefedrina, etc., a metanfetamina. El método agrega al amino anhidro un reactivo químico capaz de absorber los
- 20 electrones solvatados generados cuando se disuelve el metal en el amonio. Murray et al., utiliza compuestos estequiométricos capaces de sufrir un número finito de procesos de reducción de un electrón, por ejemplo, urea, alfa-tocoferol (vitamina E) y derivados de éstos, pentametilcromanol, tricloroetileno, y
- 25 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Alternativamente, se pueden utilizar los compuestos catalíticos que aceleran la reacción de los electrones con el disolvente de amonio para producir el anión amida y el gas de hidrógeno, por ejemplo, citrato de Fe(III), ferroceno, 2-cloro-6-(triclorometil)piridina y 1,1,1,2-

tetrafluoroetano. Murray et al., en la columna 5, líneas 63 a 67 enseña que "[c]seleccionar un compuesto que posea un punto de ebullición cercano a aquel del amonio incrementa la probabilidad de que el compuesto sea arrastrado durante la destilación del amonio, haciendo así la remoción de compuesto de amonio muy difícil ". El uso de este amonio anhídrido reduce sustancialmente el rendimiento de la metanfetamina.

Todas las anteriores referencias se incorporan aquí mediante referencia en su totalidad.

A pesar de los varios métodos establecidos anteriormente que inhiben el aislamiento de las aminas simpatomiméticas o inhiben de otra manera los esfuerzos de síntesis ilícita, se han desarrollado técnicas que limitan la efectividad de estos métodos. Por ejemplo, ciertas técnicas de destilación se pueden emplear para separar los desnaturalizantes de las aminas simpatomiméticas.

De acuerdo con esto, sería ventajoso suministra métodos adicionales para evitar o desestimular la conversión ilegal de compuestos de amina simpatomiméticos aunque manteniendo la disponibilidad OTC, particularmente para solucionar el aislamiento basado en destilación de las aminas simpatomiméticas.

## RESUMEN

En un aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una mezcla que contiene:

i) una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética, y ii) un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados.

5 En algunas modalidades de este aspecto, el aditivo inhibe la reducción de la amina simpatomimética y/o sus derivados.

En otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo es co-destilable con la base libre de la amina simpatomimética, 10 por ejemplo, obtenida del tratamiento de álcali acuoso de una sal de la amina simpatomimética.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo es co-destilable con vapor con amina simpatomimética y/o 15 sus derivados, por ejemplo, la base libre de la amina simpatomimética.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo es co-destilable con vapor con la base libre de la amina 20 simpatomimética o sus derivados y es, además, sustancialmente inextraible de la amina simpatomimética y/o sus derivados. El aditivo puede ser sustancialmente inextraible mediante uno o varios métodos, por ejemplo, extracción con metanol, extracción con n-hexano, y/o extracción con ácido/base. Para los presentes 25 propósitos, el término "sustancialmente inextraible" significa que menos de aproximadamente 10-20% del aditivo total se remueve mediante una etapa de extracción única.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo, por ejemplo, la amina volátil, exhibe una presión de vapor a 100°C de por lo menos aproximadamente 2 mmHg, preferiblemente por lo menos aproximadamente 3 mmHg, es decir, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mmHg.

En otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo exhibe una presión de vapor a 100°C que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 veces, es decir, aproximadamente 0.2 a aproximadamente 2.0 veces aquella de la amina simpatomimética.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 moles, es decir, desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 moles por mol de la sal de amina simpatomimética.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, la amina simpatomimética se selecciona del grupo que consiste de efedrina, fenilpropanolamina, y pseudoefedrina, por ejemplo, pseudoefedrina.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo comprende una amina volátil que tiene una presión de vapor a aproximadamente 95-100°C de por lo menos aproximadamente 2mmHg, es decir, por lo menos aproximadamente 5 mmHg. Típicamente, dicha amina volátil tiene la fórmula  $R^1R^2R^3N$  en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno individualmente de -H, fenilo, arilo, arilo sustituido, fenilo sustituido con alquilo, fenilo sustituido con arilo, fenilo sustituido con bencilo, y/o alquilo  $C_1$  a  $C_8$ . Las aminas de ejemplo incluyen pero no se limitan a fenetilamina, tributilamina, dibutilamina, octilamina, N-benciletilamina, y orto, meta, y para aminoacetofenona (acetilanilina).

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo comprende un odorizante. Típicamente, el odorizante es co-destilable con la amina simpatomimética o sus derivados, es decir, mediante destilación con vapor, por ejemplo, cuando está presente la amina simpatomimética como una base libre.

En otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo comprende un odorizante. Ejemplos de odorizantes incluyen pero no se limitan a alcanfor, etil citrato, mentol, metil antranilo, metil antranilato, isoamil acetato, geranil acetato, linalool, afla ionona, orto-nitroacetofenona, alfa terpineol, y orto-aminoacetofenona. El aditivo puede comprender una mezcla de dos o más odorizantes seleccionados del grupo que consiste de ésteres, alcoholes, hidrocarburos y aminas. Ejemplos de tales mezclas son saborizantes de fruta comercialmente disponibles, por ejemplo, saborizante de uva.

25

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el odorizante está presente en una cantidad suficiente para suministrar un producto derivado de la destilación de corriente de cima en donde el producto contiene el odorizante en una

cantidad que es detectable por el sentido del olfato del mamífero.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el  
5 odorizante está presente en una cantidad suficiente para  
suministrar un producto derivado de la destilación de corriente  
de cima en donde el producto contiene el odorizante en una  
cantidad de por lo menos aproximadamente 10 ppm en peso, es  
decir, desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 200 ppm, en  
10 peso.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, la  
composición farmacéutica tiene un contenido de odorizante total  
no mayor de aproximadamente 0.1 moles, por mol de amina  
15 simpatomimética y/o sus derivados. Típicamente dicho contenido de  
odorizante varía desde aproximadamente 0.0001 a aproximadamente  
0.1 moles, por mol de sal de amina simpatomimética, es decir,  
desde aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.05 moles, por  
mol de sal de amina simpatomimética.

20

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, la  
composición farmacéutica comprende por lo menos un ingrediente  
activo adicional seleccionado del grupo que consiste de un  
reductor de la fiebre/aliviador del dolor, una antihistamina, un  
25 supresor de tos/antitusivo, una antihistamina/analgésico tópico,  
y un expectorante. Típicamente, el reductor de la  
fiebre/aliviador del dolor se selecciona del grupo que consiste  
de acetaminofén, ácido acetilsalicílico, indometacina,  
acemetacina, sulindac, piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, por

ejemplo, naproxeno sodio, y cetoprofeno, la antihistamina se selecciona del grupo que consiste de loratadina, pirilamina, triprolidina HCl, doxilamina succinato, difenhidramina HCl, difenhidramina citrato, bromfeniramina maleato, y clorfeniramina maleato, el supresor de la tos/antitusivo se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfano, clofedianol, difenhidramina HCl y difenhidramina citrato, la antihistamina/analgésico tópico es difenilhidramina HCl, y el expectorante se selecciona del grupo que consiste de guaifenesina, N-acetil cisteína, y carbometoxi cisteína. La amina simpatomimética se puede seleccionar del grupo que consiste de efedrina, fenilpropanolamina, y pseudoefedrina, por ejemplo, pseudoefedrina en una cantidad que varía desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, es decir, aproximadamente 30 mg. Otras formas de sal farmacéuticamente aceptable de estos ingredientes activos también se pueden utilizar.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para reducir la aislabilidad de una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética de una composición farmacéutica que contiene la sal de ácido de una amina simpatomimética, que comprende reducir dentro de la composición farmacéutica un compuesto que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados, por ejemplo, una base libre, en una cantidad suficiente para reducir la pureza de la amina o sus derivados recuperados de una destilación de corriente de cima, comparada con la pureza afectada de otra forma pero en la ausencia del compuesto incluido.

En ciertas modalidades de este aspecto de la invención, el compuesto es co-destilable con vapor con la amina simpatomimética y/o sus derivados.

5 En otras modalidades de este aspecto de la invención, el compuesto es sustancialmente incapaz de separación de la amina simpatomimética y/o sus derivados mediante un método o métodos seleccionados del grupo que consiste de extracción, precipitación, destilación simple y cristalización del  
10 disolvente.

En aún otras modalidades de este aspecto de la invención, el compuesto es co-destilable con la base libre de la amina simpatomimética.

15

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para aliviar los síntomas de rinitis en un mamífero, cuyo método comprende administrar una cantidad descongestionante efectiva de una composición farmacéutica que comprende: una sal  
20 ácida soluble en agua de una amina simpatomimética en mezcla con un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados.

En ciertas modalidades de este aspecto de la invención, el  
25 aditivo puede ser co-destilable con vapor.

En otras modalidades de este aspecto de la invención, el aditivo comprende un odorizante.

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una mezcla de: i) una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética, y ii) un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados, cuya mezcla está en combinación con por lo menos uno del grupo que consiste de diluyentes, excipientes, portadores, estabilizadores, ligadores, amortiguadores, lubricantes, agentes de recubrimiento, preservantes, emulsificantes y agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables. Típicamente, la composición está en la forma de una cápsula, tableta, líquido, suspensión, o polvo, es decir, una tableta.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

##### 15 *Aminas Simpatomiméticas*

Las aminas simpatomiméticas son aquellos compuestos que originan la vasoconstricción en el lecho vascular de la mucosa nasal que da como resultado un encogimiento de las membranas mucosas obstruidas y promover así el drenaje y mejorar el flujo de aire nasal. Como se utiliza aquí, el término "aminas simpatomiméticas" se refieren a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto que puede tener centros asimétricos y ocurre como racematos, mezclas racémicas, diaesterómeros individuales, o enantiómeros, con todas las formas isométricas estando incluidas en la presente invención. Tales sales son solubles en agua, típicamente en una proporción de por lo menos aproximadamente 30g/100g de agua, medida a cualquier temperatura que varía desde aproximadamente 10° a aproximadamente 100°C, es

decir, por ejemplo, a aproximadamente 25°C. Para los presentes propósitos, los derivados de la sal incluyen base libre, HCl y sulfato, siendo la sal de HCl especialmente preferida.

5 En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, las aminas simpatomiméticas se utilizan comercialmente como descongestionantes nasales. Ejemplos específicos de sales de ácido de descongestionante de amina simpatomimética comúnmente encontrados en los medicamentos OTC incluyen: clorhidrato de  
10 fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina y clorhidrato de efedrina.

Ejemplos de fármacos ilícitos que se sintetizan de aminas simpatomiméticas incluyen, pero no se limitan a, metanfetamina,  
15 anfetamina, metcatinona, y catinona. La preparación de fármacos ilícitos provenientes de aminas simpatomiméticas se conoce por aquellos expertos en la técnica y ocurre a través de una variedad de reacciones oxidativas o reductoras.

20

#### ***Aditivos Co-destilables***

El o los aditivos adecuados para utilizar en la presente invención se relacionan con un compuesto o mezcla de compuestos  
25 que exhiben propiedades suficientemente similares a aquellas de la amina simpatomimética, de tal forma que los aditivos son difíciles o imposibles de separar de la mezcla con la amina simpatomimética o sus derivados, especialmente su base libre, mediante técnicas que incluyen procesos de destilación

convencionales, por ejemplo, la destilación con vapor. Así, el aditivo debe exhibir baja solubilidad en agua, típicamente menos de aproximadamente 5 g/100 g de agua, es decir, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2 g/100 g de agua a una temperatura de 100°C. Adicionalmente, el aditivo también debe exhibir alguna volatilidad proveniente de la solución de agua y alcali, con presiones parciales de por lo menos aproximadamente 2 mmHg, es decir, entre aproximadamente 5 mmHg y aproximadamente 50 mmHg a 100°C. Así, si el aditivo estuviera presente en una tableta que contiene pseudoefedrina, ésta se volatilizaría junto con la pseudoefedrina, de tal forma que el condensado proveniente de la destilación con vapor contendría una mezcla de los dos compuestos en lugar de pseudoefedrina pura sola en agua. Cantidades tan bajas como 1 mg de aditivo en una tableta que contiene una dosis típica de, por ejemplo, aproximadamente 30 mg de amina simpatomimética, por ejemplo, pseudoefedrina, puede por lo menos parcialmente impedir el aislamiento de la amina simpatomimética, aunque cantidades mayores, típicamente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 500 partes, es decir, desde aproximadamente 33 a aproximadamente 200 partes, el aditivo total por 100 partes de la amina simpatomimética, en peso, serían más efectivas.

Los aditivos utilizados en la presente invención deben ser esencialmente no tóxicos a los niveles utilizados en las preparaciones farmacológicas, por ejemplo, en tabletas. Así, el aditivo se debe aprobar para uso en un producto farmacéutico. Idealmente, el aditivo es un material de compendio listado en las

Formulaciones de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos (USP-NF) o de la lista aprobada "generalmente reconocida como segura" (GRAS). Los aditivos que cumplen con estos requisitos incluyen mentol y alcanfor (USP/NF), y triacetina, etil citrato  
5 (o trietil citrato), y metil antranilato (GRAS).

Además de su carácter "seguro" o "no tóxico", el aditivo co-destilable utilizado en la presente invención puede, en ciertas modalidades, interferir ventajosamente con otros métodos de  
10 purificación, además de la destilación. Tales otros métodos incluyen recristalización, extracción con disolvente, destilación simple, y precipitación. Los aditivos tales como el mentol o el alcanfor no serían fácilmente separables de la amina simpatomimética, por ejemplo, pseudoefedrina, mediante una  
15 extracción con metanol, o mediante una extracción con ácido/base simple, aunque la extracción con ácido/base con una filtración preliminar de la mezcla de tableta en agua removería mayormente estos aditivos. En contraste, un aditivo de amina volátil sería especialmente adecuado para utilizar en la presente invención en  
20 tanto que éste se co-destilara con vapor con la amina simpatomimética y no se separara de éste luego de la extracción con ácido/base.

Estos aditivos se pueden caracterizar además por la capacidad de  
25 reducir la potencia total de los fármacos ilícitos que se sintetizan de las aminas simpatomiméticas, con las cuales se mezclan los aditivos. La reducción en potencia de la mezcla se puede efectuar por la simple disolución sola, o mediante, es decir, la interferencia con la reducción a metanfetamina al

competir con la pseudoefedrina por el agente reductor. Alternativamente, el aditivo puede impartir una característica a la mezcla, por ejemplo, un odorizante caracterizante o aún objetable, un sabor caracterizante o aún objetable, un color, etc., que reduce la comerciabilidad de un fármaco ilícito preparada de una mezcla de amina/aditivo simpatomimético, o que fácilmente "etiqueta" el fármaco como contrabando.

### Odorizantes

En ciertas modalidades de la invención, el o los aditivos co-destilables de la presente invención pueden ser odorizantes, es decir, compuestos que exhiben un odorizante característico, y en algunos casos, un sabor característico también, particularmente durante la purificación y/o la conversión de las aminas simpatomiméticas en síntesis de fármacos ilícitos, o en el producto de la síntesis ilegal misma. Los odorizantes se utilizan especialmente en tanto que ellos puedan ser efectivos cuando se agregan en cantidades relativamente pequeñas comparadas con los aditivos que se utilizan solamente como diluyentes o aditivos que interfieren con las posteriores reacciones químicas para convertir compuestos de amina simpatomimética a fármacos ilícitos. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención que contienen odorizantes deben contenerlos en una cantidad suficiente para impartir un fuerte olor a cualquier fracción derivada que contiene una amina simpatomimética, especialmente donde tales fracciones se derivan de la destilación. Los niveles adecuados de los aditivos odorizantes que pueden impedir la conversión de las formulaciones que

contienen una amina simpatomimética a fármacos ilícitos pueden variar desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 partes, es decir, desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 parte, de aditivo total por 100 partes de amina simpatomimética, en peso.

5

El odorizante afectado por el olor puede ser poco placentero, o simplemente suficientemente picante para ser detectable por el sentido del olfato del mamífero, especialmente aquel del humano.

El olor se puede liberar durante la preparación de fármacos ilícitos, y hacer de esta manera tal preparación desagradable y/o servir como una señal reconocible de la aplicación de la ley de que fármacos ilícitos se están preparando en un sitio particular. Los fármacos ilícitos preparados de los materiales de partida que comprenden el odorizante pueden retener ellas mismas un olor y/o

15 sabor desagradable.

Odorantes de ejemplo incluyen aceites de sabor sintético y aromáticos saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y así sucesivamente y

20 combinaciones de éstas, que son co-distilables con la amina simpatomimética o sus derivados, por ejemplo, su base libre. Estos odorizantes pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de pimienta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de timo, aceite de hoja

25 de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, vainilla, aceite de cítricos, y aceite de cassia. Especialmente útiles son las mezclas de compuestos saborizantes ligeramente volátiles (es decir, con puntos de ebullición desde 150°C a 250°C a presión atmosférica) tal como

los que se pueden encontrar en saborizantes de frutas naturales y/o sintéticas disponibles comercialmente. Los saborizante que se han encontrado como particularmente útiles como odorizantes en la presente invención, incluyen limón, naranja, uva, lima y el fruto  
5 de la vid, y esencias frutales, que incluyen manzana, pera, durazno, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y mezclas de éstas, siendo los saborizantes de la vid especialmente preferidos. Estos frutos saborizantes son típicamente mezclas complejas de componentes de sabor, cada uno a un nivel muy bajo.

10 En tanto que estas mezclas típicamente contienen mezclas de compuestos tomados de varias diferentes clases químicas, por ejemplo, ésteres, alcoholes, hidrocarburos, y, en algunos casos, aminas, ninguna etapa de separación simple es probable para remover efectivamente tales clases de compuestos. La cantidad de  
15 odorizante/saborizante agregado a la composición farmacéutica puede depender de un número de factores, que incluyen el efecto organoléptico deseado. Los sabores pueden estar presentes en cualquier cantidad según se desee por el experto en la técnica. Los sabores particularmente preferidos son los sabores de la vid  
20 y cereza y los sabores de citrus tales como naranja.

Para los presentes propósitos, un olor adecuado se puede seleccionar del grupo que consiste de metil antranilo, metil antranilato, isoamilo acetato, linalool, alfa ionona, orto-  
25 nitroacetofenona, orto-aminoacetofenona, y geranil acetato, los cuales se pueden encontrar en sabores naturales y sintéticos, y que tienen olores fuertes, distintivos. En un aspecto de la invención, un compuesto único con un olor distinto y característico se utiliza como odorizante. Así, donde se agrega

alfa ionona como odorizante, el personal para la aplicación de la ley informado reconocería el aroma de violeta de la alfa ionona como un precursor de la actividad de conversión de fármacos ilícitos.

5

Los compuestos odorizantes pueden ser fácilmente destilados con vapor, de tal forma que ellos se co-destilarán con vapor con pseudoefedrina y efedrina. Además, muchos de estos se pueden extraer con amina simpatomimética, por ejemplo, pseudoefedrina, mediante la extracción con disolvente con disolventes orgánicos polares o no polares, así como también mediante las técnicas de extracción ácido/base conocidas por aquellos expertos en la técnica.

10

15

Adicionalmente, cuando están presentes a niveles suficientemente altos, típicamente, desde aproximadamente 33 a aproximadamente 300 partes de aditivo, es decir, desde aproximadamente 50 a aproximadamente 100 partes de aditivo, por 100 partes de amina simpatomimética, los odorizantes específicos pueden inhibir una o más reacciones, por ejemplo, reducción, utilizada para convertir la amina simpatomimética a un fármaco ilícito. A niveles por debajo de estos, un odorizante puede impedir el uso inadecuado de las aminas simpatomiméticas comercialmente disponibles al impartir un olor muy fuerte a un material, aún después de múltiples intentos de aislar la amina simpatomimética. Así, un fabricante de fármaco ilícito (o finalmente el usuario) concluiría probablemente que el "aislado" resultante contiene uno o más componentes adicionales y es menos que puro, y así rechazaría tal material o lo sometería a etapas de purificación

20

25

adicionales a costos e inconvenientes adicionales. Más aún, donde un olor específico, por ejemplo, un aromatizante estándar, se utiliza, éste le imparte un olor específico a un área en la cual ocurre la conversión a los fármacos ilícitos, que puede servir para advertencia de las agencias que aplican la ley de actividades ilegales donde un cierto olor se asocia con la producción de fármacos ilícitos. Los odorizantes ligeramente volátiles tienden a condensarse y son así absorbibles por las paredes, tapetes, prendas, etc., suministrando complicaciones adicionales al fabricante de fármaco ilícito.

#### ***Aminas Volátiles***

En ciertas modalidades no limitantes de la invención, el olor puede contener nitrógeno, por ejemplo, como una amina volátil. Ejemplos de tales odorizantes que contienen nitrógeno co-distilable incluyen clorhidratos de mono, di y tri-alquilamina, mono y di-alquil benzilaminas, mono y di-alquil aril aminas, succinamida y diamida de ácido glutárico. Cuando tales compuestos que contienen nitrógeno se someten a condiciones de reacción ilegal, se puede producir amonio odorífero, aminas de bajo peso molecular y diaminas de bajo peso molecular tales como putrescina y cadaverina. Los desnaturalizantes que contienen nitrógeno anteriores pueden desarrollar su olor poco placentero durante la extracción alcalina y las etapas de aislamiento de un proceso de conversión utilizado para derivar un fármaco ilícito de una amina simpatomimética legal.

Para resumir, un aditivo de la presente invención debe exhibir co-destilabilidad con la amina simpatomimética con la cual se combina. Preferiblemente, ésta es destilable con vapor proveniente de álcali acuoso, en tanto que la última está típicamente presente luego de la conversión de la amina simpatomimética a su base libre. El aditivo debe además ser seguro en cantidades en las cuales éste está presente en la composición farmacéutica. Tal seguridad se puede evidenciar mediante la aprobación del aditivo como un excipiente en un producto farmacéutico de "Monografía" en los Estados Unidos, o su presencia en la lista GRAS o en la USP-NF. Opcionalmente, el aditivo suministra, además de la co-destilabilidad, uno o más obstáculos adicionales a la separación o purificación de la amina simpatomimética proveniente de los productos comercialmente disponibles. Tal incluiría la solubilidad en metanol, éter, hexano, u otros disolventes orgánicos, así como también la particionabilidad en una fase disolvente orgánica desde una fase de base acuosa.

## 20 ***Composiciones Farmacéuticas***

El término "composición farmacéutica" como se utiliza aquí y en las reivindicaciones que acompañan se debe entender como definiendo composiciones de las cuales los componentes o ingredientes individuales son ellos aceptables farmacéuticamente en si mismos, por ejemplo, donde se prevé la administración oral, adecuada o aceptable para la aplicación oral.

La cantidad de él o los aditivos y las sales de amina simpatomimética en cualquier composición de la presente invención pueden estar en una proporción desde aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. Más preferiblemente, la cantidad de él o los aditivos y las sales de amina simpatomimética en cualquier composición de la presente invención pueden estar en una proporción desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3. Más preferiblemente, la cantidad de él o los aditivos y las sales de amina simpatomimética en cualquier composición de la presente invención están en una proporción de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2.

En general, la cantidad total de él o los aditivos en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 750 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia de la sal de amina simpatomimética. Cuando un clorhidrato de pseudoefedrina es la sal de amina simpatomimética, la concentración de él o los aditivos está típicamente en el rango desde aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 300 mg; más preferiblemente, en un rango desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg; y más preferiblemente, en un rango de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, es decir, aproximadamente 30 mg. Cuando el clorhidrato de fenilpropanolamina es la sal de amina simpatomimética, la concentración de él o los aditivos está típicamente en el rango desde aproximadamente 7.5 mg a aproximadamente 750 mg; más preferiblemente, en el rango desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 225 mg; más

preferiblemente, en el rango desde aproximadamente 37.5 mg a aproximadamente 75 mg.

La presente invención también está dirigida a métodos para  
5 preparar las combinaciones de aditivo/sal de amina  
simpatomimética. Las combinaciones se preparan al agregar una  
cantidad efectiva de por lo menos un aditivo a una composición  
farmacéutica que contiene sal de amina simpatomimética. Él o los  
aditivos se pueden agregar individualmente o como una mezcla de  
10 la composición farmacéutica. La presente invención también está  
dirigida a los productos hechos mediante tales métodos de  
preparación.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden él o los aditivos  
15 y la o las sales de amina simpatomimética (y cuando se desean  
otros activos farmacéuticos en una mezcla íntima con un portador  
farmacéutico) se pueden preparar de acuerdo con técnicas de  
composición farmacéutica convencional. Las composiciones pueden  
tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de  
20 preparación deseada para la administración, por ejemplo,  
intravenosa, oral o parenteral. Las composiciones de acuerdo con  
esta invención pueden, por ejemplo, tomar la forma de tabletas,  
cápsulas, gránulos, polvos, o pastillas, o preparaciones líquidas  
tales como soluciones y suspensiones no acuosas, siendo  
25 especialmente preferidos los comprimidos.

Las composiciones se pueden formular utilizando portadores o  
excipientes convencionales de acuerdo a técnicas bien  
establecidas. Sin estar limitado a esto, tales portadores o

excipientes convencionales incluyen diluyentes, ligadores y adhesivos (por ejemplo, derivados de celulosa y derivados acrílicos), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio o calcio, o aceites vegetales, polietilenglicoles, talco, lauril sulfato de sodio, monoestearato de polioxi etileno), desintegrantes, colorantes, saborizantes, preservativos, endulzantes y materiales misceláneos, tales como amortiguantes y adsorbentes según sea necesario, con el fin de preparar una composición particular.

10

Las suspensiones no acuosas se pueden obtener al dispersar las composiciones de aditivo/amina simpatomimética en un vehículo basado en no acuosos, opcionalmente con la adición de él o los agentes de mejoramiento de viscosidad adecuados (por ejemplo, grasas comestibles hidrogenadas, estearato de aluminio, etc.). Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de araquís, aceite de soya o aceites vegetales fraccionados tales como aceite de coco fraccionado. Él o los preservantes (por ejemplo, metil, etil, propil o butil-hidroxibenzoatos, benzoato de sodio o ácido sórbico, etc.) se pueden incluir según sea apropiado.

15

20

Una amplia variedad de medicamentos puede estar adicionalmente presente en las combinaciones de amina desnaturalizante/simpatomimética de la presente invención. Los medicamentos se pueden seleccionar de una amplia variedad de fármacos y sus sales de adición de ácido. Las categorías adecuadas de los fármacos que se pueden emplear pueden variar ampliamente. Las categorías ilustrativas y los ejemplos

25

específicos incluyen a) antitusivos, tales como dextrometorfan, bromohidrato de dextrometorfan, noscapina, citrato de carbetapentano, y clorhidrato de clofedianol; b) antihistaminas, tales como maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, clorhidrato de difenilhidramina, prometazina y triprolidina; c) fármacos antihistamínicos, J2-adrenérgicos, por ejemplo, salbutamol (albuterol), terbutalina, carbuterol, broxaterol, aminofilina, y teofilina; d) analgésicos tales como acetaminofen; y e) fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID), tales como ácido acetilsalicílico, indometacina, acemetacina, sulindac, piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno; expectorantes, tales como guaifenesina, N-acetil cisteína, y carbometoxi cisteína. También se pueden utilizar otras formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos ingredientes activos.

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para preparar la sal de amina simpatomimética con composiciones de adivito co-distilables de la invención. Cualquier combinación, composición, o productos descritos aquí se utilizan para las indicaciones conocidas tratadas por las aminas simpatomiméticas.

#### EJEMPLOS

25

##### EJEMPLO 1 (COMPARATIVO)

Los comprimidos farmacéuticos que contienen amina simpatomimética convencional (Advil Allergy Sinus) se preparan de acuerdo con

procedimientos de formulación bien conocidos. Los comprimidos contienen cada una 200 mg de ibuprofeno como aliviador del dolor/reductor de fiebre, 30 mg de clorhidrato de pseudoefedrina como descongestionante y 2 mg de maleato de clorfeniramina como antihistamina. Los comprimidos contienen además como ingredientes activos cera carnauba, croscarmelosa sodio, rojo FD&C no. 40 aluminio lake, amarillo FD&C no. 6 aluminio lake, gliceril behenato, hipromelosa, negro de óxido de hierro, celulosa microcristalina, polidextrosa, polietilenglicol, almidón pregelatinizado, propilenglicol, dióxido de silicio, almidón, y dióxido de titanio.

#### EJEMPLO 2

Los comprimidos farmacéuticas que contienen amina simpatomimética se preparan de acuerdo a procedimientos de formulación bien conocidos, de acuerdo con el Ejemplo 1, pero además comprenden la adición del aditivo de metil antranilato que es co-destilable con la base libre de pseudoefedrina, en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente 6 mg del aditivo por tableta. El aditivo se agrega de tal manera que se mezcle bien con el clorhidrato de pseudoefedrina.

#### EJEMPLO 3

Los comprimidos farmacéuticas que contienen amina simpatomimética se preparan de acuerdo a procedimientos de formulación bien conocidos, de acuerdo con el Ejemplo 1, pero además comprenden la adición del aditivo de mentol el cual es co-destilable con la

base libre de pseudoefedrina, en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente 10 mg de aditivo por tableta.

#### EJEMPLO 4

5

Los comprimidos farmacéuticas que contienen amina simpatomimética se preparan de acuerdo a procedimientos de formulación bien conocidos, de acuerdo con el Ejemplo 1, pero además comprenden la adición de un saborizante de vid, comercialmente disponible de Ungerer & Company, de Bethlehem, Pensilvania USA, o WILD Flavors, Inc., Erlanger, Kentucky USA, que comprende una mezcla de ésteres, alcoholes e hidrocarburos, cuyo aditivo es co-destilable con la base libre de pseudoefedrina, en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente 5 mg del aditivo por tableta.

15

#### EJEMPLO 5

Los comprimidos farmacéuticas que contienen amina simpatomimética se preparan de acuerdo a procedimientos de formulación bien conocidos, de acuerdo con el Ejemplo 1, pero que además comprenden la adición de alfa ionona, cuyo aditivo es co-destilable con la base libre de pseudoefedrina, en una cantidad suficiente para suministrar aproximadamente 5 mg del aditivo por tableta.

25

#### EJEMPLO 6

Los comprimidos preparadas en los Ejemplos 1 a 6 se someten a procesos destinados a aislar el componente de amina

simpatomimética utilizando destilación con vapor como se describe, por ejemplo, en "Modern Experimental Organic Chemistry," Third Edition, por Royston R. Roberts et al., páginas 44 a 49). Este método es consistente con métodos conocidos que se van a utilizar en el aislamiento de pseudoefedrina para propósitos ilícitos. La mezcla acuosa alcalina que comprende un componente ligeramente volátil de baja solubilidad en agua se calienta hasta ebullición. Los vapores se condensan y se recolectan para suministrar un condensado que contiene tanto agua como componentes ligeramente volátiles, que se extraen con un disolvente orgánico no miscible, tal como tolueno, para suministrar una solución de pseudoefedrina en el disolvente orgánico. La pseudoefedrina se aísla adicionalmente al evaporarla del disolvente. Alternativamente, el condensado acuoso se acidifica para convertir la pseudoefedrina de nuevo a la sal de HCl no volátil, que se recolecta como un precipitado o aislado al evaporar la mezcla hasta sequedad. Cada porción que contiene pseudoefedrina recuperada se analiza entonces mediante HPLC o GC para cuantificar la cantidad de pseudoefedrina obtenida y evaluar su pureza.

La pseudoefedrina es extraíble de los comprimidos del Ejemplo 1 a la cual le falta el aditivo co-destilable y produce pseudoefedrina de aproximadamente 95% de pureza sin purificación adicional.

Las porciones que contienen sal de pseudoefedrina recuperadas de los Ejemplos 2 a 5 exhiben menos de aproximadamente 90% de

pureza. Además, cada una de tales porciones exhibe un olor fuerte y distintivo.

Aunque las modalidades preferidas se han mostrado y descrito, se  
5 pueden hacer varias modificaciones y sustituciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. De acuerdo con esto, se debe entender que la presente invención se ha descrito a manera de ejemplo y no de limitación.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla la cual contiene: i) una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética, y ii) un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde dicho aditivo inhibe la reducción de dicha amina simpatomimética y/o sus derivados.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde dicho aditivo es co-destilable con la base libre de dicha amina simpatomimética.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho aditivo es co-destilable con vapor con dicha amina simpatomimética y/o sus derivados.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 en donde dicho aditivo es co-destilable con vapor con la base libre de dicha amina simpatomimética o sus derivados y es sustancialmente no extraíble de dicha amina simpatomimética y/o sus derivados.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en donde dicho aditivo es sustancialmente inextraíble

mediante extracción con metanol, extracción con n-hexano, y/o extracción con ácido/base.

- 5 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la amina simpatomimética se selecciona del grupo que consiste de efedrina, fenilpropanolamina, y pseudoefedrina.
- 10 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la amina simpatomimética comprende pseudoefedrina.
- 15 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el aditivo exhibe una presión de vapor a 100°C que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 veces de aquella de la amina simpatomimética.
- 20 10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2 moles, por mol de sal de amina simpatomimética.
- 25 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el aditivo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 moles, por mol de sal de amina simpatomimética.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde dicho aditivo comprende una amina volátil que tiene una presión de vapor de 100°C de por lo menos aproximadamente 2 mmHg.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 en donde dicha amina volátil tiene la formula  $R^1R^2R^3N$  en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno individualmente de -H, fenilo, fenilo sustituido con alquilo, fenilo sustituido con arilo, fenilo sustituido con bencilo, y/o alquilo  $C_1$  a  $C_8$ .
14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde dicho aditivo comprende un odorizante.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en donde dicho aditivo comprende un odorizante seleccionado del grupo que consiste de alcanfor, trietil citrato, mentol, metil antranilo, metil antranilato, isoamil acetato, geranil acetato, linalool, alfa ionona, orto-nitroacetofenona, y orto-aminoacetofenona.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 en donde dicho aditivo comprende una mezcla de dos o más odorizantes seleccionados del grupo que consiste de ésteres, alcoholes, e hidrocarburos y aminas.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 en donde dicha mezcla de dos o más odorizantes es un saborizante de uva.

5 18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 en donde dicho odorizante está presente en una cantidad suficiente para suministrar un producto derivado de la destilación de corriente de cima en donde dicho producto contiene dicho odorizante en una  
10 cantidad que es detectable por el sentido del olfato del mamífero.

19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 en donde dicho odorizante está  
15 presente en una cantidad suficiente para suministrar un producto derivado de la destilación de corriente de cima en donde dicho producto contiene dicho odorizante en una cantidad de por lo menos aproximadamente 10 ppm en peso.

20 20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 en donde dicho odorizante está presente en una cantidad suficiente para suministrar un producto derivado de la destilación de corriente de cima en donde dicho producto contiene dicho odorizante en una  
25 cantidad que varía desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 200 ppm en peso.

21. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 que tiene un contenido de

odorizante total no mayor de aproximadamente 0.1 moles, por mol de sal de amina simpatomimética.

- 5 22. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 que tiene un contenido de odorizante total que varía desde aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.1 moles, por mol de sal de amina simpatomimética.
- 10 23. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20 que tiene un contenido de odorizante total que varía desde aproximadamente 0.0005 a aproximadamente 0.05 moles, por mol de sal de amina simpatomimética.
- 15 24. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que comprende un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de un reductor de la fiebre/aliviador del dolor, una antihistamina, un supresor de la tos/antitusivo, una antihistamina/analgésico tópico, y un expectorante.
- 20 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24 en donde dicho reductor de la fiebre/aliviador del dolor se selecciona del grupo que consiste de ácido acetilsalicílico acetaminofén, indometacina, acetmetacina, sulindac, piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, y cetoprofeno, dicha antihistamina se selecciona del grupo que consiste de loratadina, pirilamina, triprolidina HCl,
- 25

doxilamina succinato, difenhidramina HCl, citrato de difenhidramina, maleato de bromfeniramina, y maleato de clorfeniramina, dicho supresor de la tos/antitusivo se selecciona del grupo que consiste de dextrometorfano, clofedianol, difenhidramina HCl y difenhidramina citrato, y dicho expectorante se selecciona del grupo que consiste de guaifenesina, N-acetil cisteína, y carbometoxi cisteína.

10 26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 en donde dicha amina simpatomimética es pseudoefedrina en una cantidad que varía desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

15 27. La composición farmacéutica de la reivindicación 25 en donde dicha amina simpatomimética es pseudoefedrina en una cantidad de aproximadamente 30 mg.

20 28. Un método para reducir la aislabilidad de una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética de una composición farmacéutica que contiene dicha sal ácida de una amina simpatomimética, que comprende incluir dentro de dicha composición farmacéutica un compuesto que es co-destilable con la amina simpatomimética o sus derivados en una cantidad suficiente para reducir la pureza de dicha amina o sus derivados recuperados de una destilación de corriente de cima, comparada con dicha pureza efectuada de la misma manera excepto para la ausencia de dicho compuesto incluido.

25

29. El método de la reivindicación 28 en donde dicho compuesto es co-destilable con vapor con la amina simpatomimética o sus derivados.

5

30. El método de la reivindicación 29 en donde dicho compuesto es sustancialmente incapaz de separación desde dicha amina simpatomimética o sus derivados mediante un método o métodos seleccionados del grupo que consiste de extracción de disolvente, precipitación, destilación simple, y cristalización.

10

31. El método de la reivindicación 30 en donde dicho compuesto es co-destilable con la base libre de dicha amina simpatomimética.

15

32. Un método para aliviar los síntomas de rinitis en un mamífero, cuyo método comprende administrar una cantidad descongestionante efectiva de una composición farmacéutica que comprende: una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética en mezcla con un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética o sus derivados.

20

33. El método de la reivindicación 32 en donde dicho aditivo es co-destilable con vapor.

25

34. El método de la reivindicación 32 o la reivindicación 33 en donde dicho aditivo comprende un odorizante.

RESUMEN

## COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SAL DE AMINA

## 5                    SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO CO-DESTILABLE

Se suministra una composición farmacéutica que contiene una sal de ácido soluble en agua de la amina simpatomimética, por ejemplo, pseudoefedrina, y un aditivo, por ejemplo, una amina  
10 volátil u otro odorizante, que es co-destilable, por ejemplo, mediante destilación con vapor, con la amina simpatomimética y/o sus derivados, su base libre.

|                                                                                                                                      |                        |                                                                                                                                                               |                 |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                        | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT |                 | 72                                                               |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                |                        | (51) Int Cl: A61K 9/20, A61K 31/137, A61K 31/192, A61K 31/205, A61K 31/473, A61K 31/485, A61K 31/616, A61K 47/18                                              |                 |                                                                  |
| 22) Fecha de solicitud:                                                                                                              |                        | (71) Solicitante(s) WYETH                                                                                                                                     |                 |                                                                  |
| (30) Prioridad                                                                                                                       | (31) No.<br>11/402,504 | 32) Fecha<br>12/04/06                                                                                                                                         | (33) Pais<br>US | (72) Inventor(es) GIAMALVA, David, Hugh<br>ANDERSON, Gary, Bruce |
|                                                                                                                                      |                        |                                                                                                                                                               |                 | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                            |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/11/08                                                                                     |                        | (87) Publicación internacional                                                                                                                                |                 |                                                                  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                           |                        | Fecha: 25/10/07                                                                                                                                               |                 |                                                                  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 10/04/07                                                                                      |                        | N° publicación: WO/2007/120725                                                                                                                                |                 |                                                                  |
| No. de solicitud PCT/US2007/008967                                                                                                   |                        |                                                                                                                                                               |                 |                                                                  |
| (54) Titulo: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SAL DE AMINA SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO CO-DESTILABLE                              |                        |                                                                                                                                                               |                 |                                                                  |

Reivindicaciones:

Una composición farmacéutica que comprende una mezcla la cual contiene: i) una sal de ácido soluble en agua de una amina simpatomimética, y ii) un aditivo que es co-destilable con la amina simpatomimética y/o sus derivados.



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108744-00000-0000

Fecha 2008-10-10 16:25:29 Dep. 2020 NUECREACION  
Lr. 11 PATENTE/IIH Eje 378 FASE NACIONAL  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

|                                                                                                                                       |                    |                                            |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|-----------|
|                                                      |                    | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO   |           |
| Industria y Comercio                                                                                                                  |                    | DIVISION DE NUEVAS CREACIONES              |           |
| SUPERINTENDENCIA                                                                                                                      |                    | TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS               |           |
| PATENTE DE INVENCION                                                                                                                  |                    | PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL |           |
| (21) N° de solicitud:                                                                                                                 |                    | (22) Fecha de solicitud:                   |           |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 9/20, A61K 31/137, A61K 31/192, A61K 31/205, A61K 31/473, A61K 31/485, A61K 31/616, A61K 47/18 |                    |                                            |           |
| (71) Solicitante(s)                                                                                                                   |                    |                                            |           |
| WYETH                                                                                                                                 |                    |                                            |           |
| (72) Inventor(es) GIALMALVA, David, Hugh y ANDERSON, Gary, Bruce                                                                      |                    |                                            |           |
| (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ                                                                                                 |                    |                                            |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                        | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                 | (33) País |
|                                                                                                                                       | 11/402,504         | 12/04/06                                   | US        |
| (85) Fecha inicio fase nacional: 12/11/08                                                                                             |                    | (87) Publicación internacional             |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                            |                    | Fecha: 25/10/07                            |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 10/04/07                                                                                       |                    | N° publicación: WO/2007/120725             |           |
| No. de solicitud PCT/US2007/008967                                                                                                    |                    |                                            |           |
| (54) Título:                                                                                                                          |                    |                                            |           |
| COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SAL DE AMINA SIMPATOMIMÉTICA Y ADITIVO CO-DESTILABLE                                            |                    |                                            |           |

## DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ( ) ( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ( ) ( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. ( ) ( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ( ) ( )

COMPLETA ( )

INCOMPLETA ( )

## ESQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ( ) ( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ( ) ( )
- Representación gráfica del Esquema Trazado. ( ) ( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ( ) ( )

COMPLETA ( )

INCOMPLETA ( )

Firma Responsable:

Fecha:

OCTUBRE 10, 2008

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CORREA ORDOÑEZ ALVARO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

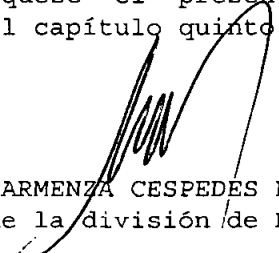
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 108744          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/008967 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 12/11/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 014860            |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 NOV. 2008  
adpall