

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

09-2495

54. TÍTULO COMPOSICIONES LIQUIDAS DE FENILEFRINA DE
ESTABILIDAD MEJORADA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITOR

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 7940.
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 28281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: BUBNIS, William; SHIELD, Stephanie; HOŠKOVEC, Gayle, P.

Dirección: 9088 Kings Charter Drive, Mechanicsville, Virginia 23116, Estados Unidos de América; 2009
Lancashire Drive, Richmond, Virginia 23235, Estados Unidos de América; 6431 Oak Drive, Quinton
Virginia 23141, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/015771

Fecha 11.07.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/008364

Fecha 17.01.2008

⑥ Título (54)

COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA DE ESTABILIDAD MEJORADA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/00; A61K 31/137

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

US

14.07.2006

11/487,120

⑨

Comprobante de pago No. 08-95,716

09-2,278

08-94,983

08-100,257

Fecha

DIC-10-2008

ENE-13-2009

DIC-9-2009

DIC-26-2008

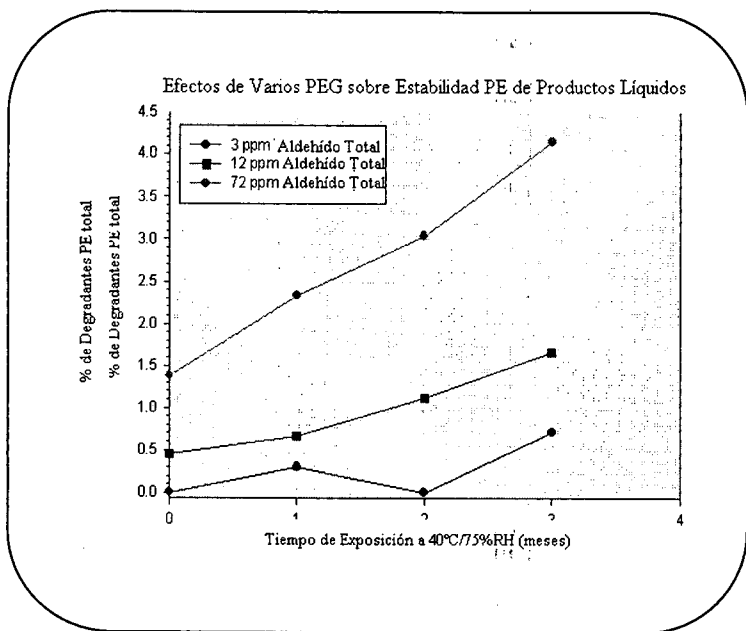
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita 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, descripción, 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: Extractos, Forma IB 304.

11 FIGURA CARATERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 70.281

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

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.

(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

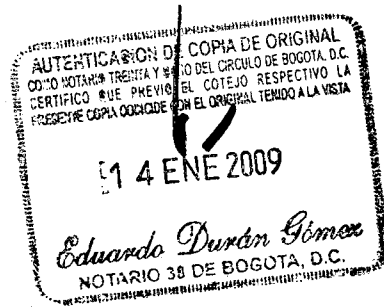
=====

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 MINISTROS

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



5

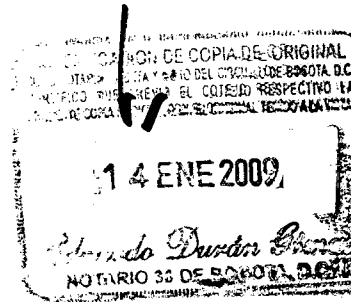
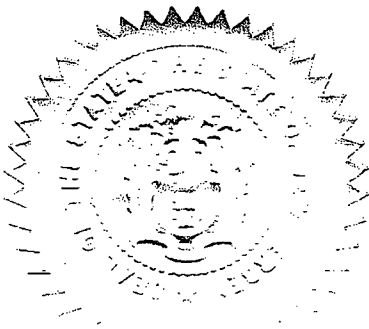
APOSTILLE

(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



Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia
NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

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 25th 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.

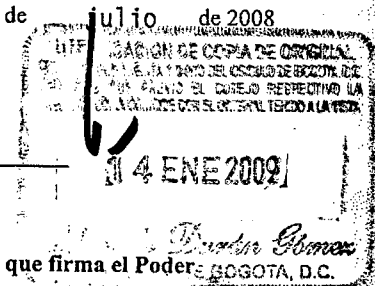
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

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: Bogotá, D.C.



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th 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.

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

CERTIFICACION NOTARIAL

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

- 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

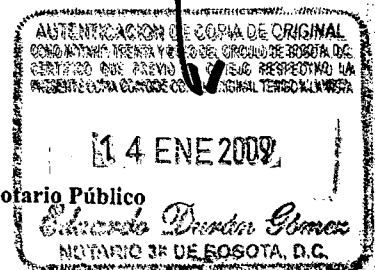
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

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.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 January 2008 (17.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/008364 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)

HOSKOVEC, Gayle, P. [US/US]; 6431 Oak Drive, Quinton, Virginia 23141 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/015771

(74) Agent: LEE, Michael, U.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(22) International Filing Date: 11 July 2007 (11.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/487,120 14 July 2006 (14.07.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 7940 (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, DO, 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, ME, 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.

(72) Inventors; and

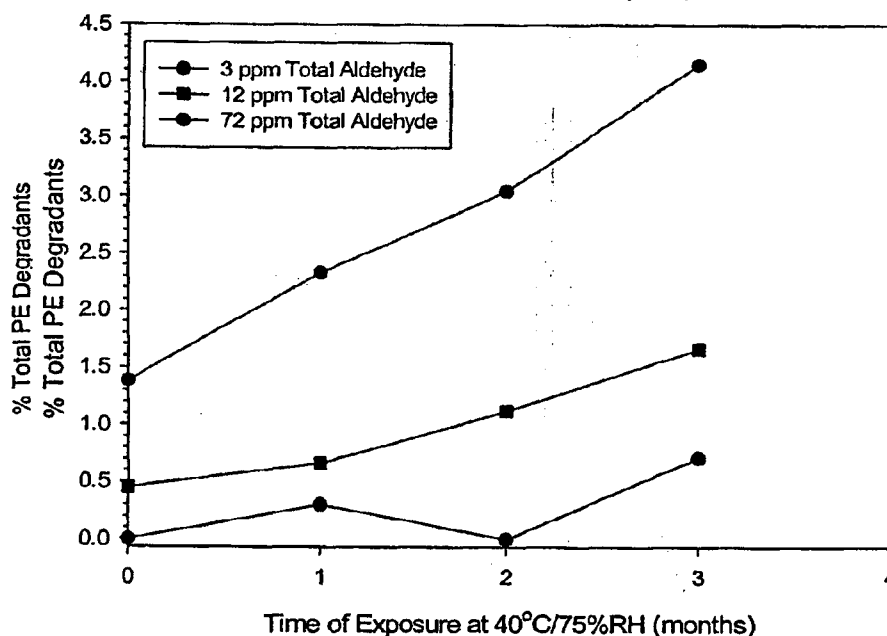
(75) Inventors/Applicants (for US only): BUBNIS, William [US/US]; 9088 Kings Charter Drive, Mechanicsville, Virginia 23116 (US). SHIELD, Stephanie [US/US]; 2009 Lancashire Drive, Richmond, Virginia 23235 (US).

(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,

[Continued on next page]

(54) Title: ENHANCED STABILITY PHENYLEPHRINE LIQUID COMPOSITIONS

Effect of Various PEG's on PE Stability Liquid Products



(57) Abstract: An oral, liquid pharmaceutical composition is provided. The composition comprises phenylephrine and substantially aldehyde-free polyethylene glycol. The composition has phenylephrine stability compatible with the stability required for commercial preparations. Optionally, the composition may comprise one or more additional active agents.

000009

WO 2008/008364 A3



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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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))

(88) Date of publication of the international search report:
22 May 2008

ENHANCED STABILITY PHENYLEPHRINE LIQUID COMPOSITIONS

[0001] An oral liquid pharmaceutical composition comprising phenylephrine is provided. The composition is particularly well suited for the relief of cold, cough, flu, fever, headache, pain, body ache, migraine, and allergy symptoms.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Orally administered pharmaceutical compositions are provided to patients in many dosage forms, including solid forms such as capsules, caplets or tablets and liquid forms such as solutions and suspensions. For many patients including young children, older persons and incapacitated persons, a liquid dose form is preferable because of the ease with which it may be swallowed.

[0003] Many commercially available over-the-counter liquid cold, cough, flu, fever, and/or allergy preparations contain pseudoephedrine as an active agent. Although such preparations have been useful, misuse of such products as a starting material for synthesis of illicit substances has lead to the desire to find alternatives that are not suitable for such illicit synthesis. Phenylephrine is a potential alternative active. However, phenylephrine is susceptible to degradation. The degradation is typically facilitated in excipient compositions of the type typically used with pseudoephedrine.

[0004] Accordingly, it would be desirable to have a palatable, liquid dosage form comprising phenylephrine with reduced propensity for degradation of phenylephrine.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] The pharmaceutical described herein is a liquid oral pharmaceutical composition comprising phenylephrine and substantially aldehyde-free polyethylene glycol.

[0006] The composition may further comprise one or more second active agents selected from analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.

[0007] The composition may be a solution or a suspension. Suspension embodiments may further comprise viscosity modifying agents. In some embodiments the composition may be filled into capsules.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

FIGURE 1

[0008] Figure 1 is a plot showing degradation of phenylephrine in a polyethylene glycol composition as a function of total aldehyde concentration in the polyethylene glycol.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0009] The invention provides an oral, liquid pharmaceutical composition comprising the pharmaceutical active phenylephrine. The composition is palatable and has improved phenylephrine stability. The composition of the invention may be a solution or a suspension or alternatively filled into capsules. In solution and suspension embodiments, the composition comprises phenylephrine, an artificial sweetener, and substantially aldehyde-free polyethylene glycol. Optionally, the composition may comprise one or more other active agents.

[0010] Applicants believe without wishing to be held to the theory that phenylephrine degradation is facilitated by the presence of aldehydes and reducing sugars (see Applicants co-pending provisional application 60/774,634). Applicants have made the discovery that many "high purity" polyethylene glycols (e.g. "PEG"), have a significant amount of aldehyde impurity (e.g. impurities and/or degradant components that bear an aldehyde functionality) upon receipt from commercial suppliers whether this is an artifact of the production process, the result of oxidation of the raw materials, or the result of another cause is unknown. Applicants further discovered that if this PEG with significant aldehyde content is used in a phenylephrine composition, degradation of the phenylephrine is facilitated yielding a product of dubious, if not inadequate, stability for a commercial product.

[0011] Accordingly applicants have discovered that phenylephrine stability compatible with commercial product requirements can be obtained by using substantially aldehyde-free polyethylene glycol. As used herein, "substantially aldehyde-free

polyethylene glycol" (i.e. "SAF-PEG") means a polyethylene glycol with less than 20 ppm total aldehyde content, and preferably less than 10 ppm total aldehyde content and that the polyethylene glycol can maintain a total aldehyde content below 20 ppm and preferably below 10 ppm for at least six months and preferably for at least one year.

[0012] The total aldehyde content in the SAF-PEG may be measured using an HPLC method that provides for identification and quantification of each component bearing an aldehyde functionality. The total aldehyde content is the sum of the individual aldehyde components. Note that the SAF-PEG definition refers to the composition of the polyethylene glycol as a single entity prior to use of the SAF-PEG to form the compositions of the invention (e.g. it is a specification of the polyethylene glycol and not of the final composition). Stability of the SAF-PEG to maintain the designated aldehyde levels over time may be determined by maintaining aliquots of SAF-PEG in closed containers, preferably, with minimal contact to light and repeating the HPLC testing for total aldehyde concentration on the maintained aliquots after a predetermined amount of time.

[0013] SAF-PEG may be obtained commercially from Sasol Germany GmbH, Werk Marl, Paul-Baumann-Str., Germany. Alternatively, SAF-PEG may be obtained by purification of commercial PEG with higher levels of aldehyde, e.g. removal of aldehydes or reduction of aldehyde content to the specified parameters.

[0014] Preferably the phenylephrine is in a salt form. Suitable salt forms include, but are not limited to, phenylephrine hydrochloride (HCl), hydrobromide (HBr), bitartrate and tannate salts. Phenylephrine may be used in an amount of about 0.001% w/v to about 10% w/v.

[0015] Preferably, phenylephrine is used in an amount of about 0.005% w/v to about 2.5%w/v. Herein % w/v means a percentage determined by the following formula:

$$\text{w/v \%} = \frac{\text{Weight of component (in grams)}}{\text{Volume of composition (in milliliters)}} \times 100$$

(1)

[0017] Volume of composition (in milliliters)

[0018] Accordingly, for example, 1% w/v% phenylephrine means 1 gram of phenylephrine in 100 ml of the oral liquid composition.

[0019] An artificial sweetener may be provided to improve palatability. An artificial sweetener is preferred for use as a sweetener to the use of conventional sugar sweeteners as the inventors believe, without wishing to be held to the theory, that conventional sugars may contribute to the degradation of phenylephrine in aqueous based compositions. Suitable artificial sweeteners, include but are not limited to sucralose, saccharine salts, cyclamates, acesulfame K, dipeptide based sweeteners, aspartame and mixtures thereof. Sucralose, which is a high intensity sweetener, is particularly well suited for use in the composition. Sucralose may be used in an amount of about 0.01% w/v to about 0.4% w/v, for example. The appropriate amount of artificial sweetener depends on properties and sweetness intensity of the artificial sweetener and target organoleptic properties of the composition. One skilled in the art is familiar with the characteristics of sweeteners and methods for determining amount of sweetener to be used.

[0020] Optionally, glycerin and sorbitol may be used in solution and suspension embodiments of the composition. Like many conventional commercial cold products, in one embodiment the composition may comprise more sorbitol than glycerin. Alternatively, in one embodiment the composition contains more glycerin than sorbitol. The inventors believe, without wishing to be bound to the theory, that reduced amounts of sorbitol facilitate stability of the phenylephrine. The composition may contain up to 45% w/v glycerin and up to about 50% w/v sorbitol. In exemplary embodiments with reduced sorbitol amounts, the composition may contain about 18% to about 30% w/v glycerin and about 3% to about 10% w/v sorbitol. Herein the amounts of sorbitol and glycerin are the amounts of standard commercial preparations of sorbitol and glycerin. Commercial sorbitol (as obtained from SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, or Roquette Frères 62080 Lestrew, France, for example) is an aqueous based composition that is 70% sorbitol. Commercial glycerin (as obtained from Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, MI 48674, or Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, TX 77253, for example) is 96% glycerin. One skilled in the art is familiar with these commercial preparations and methods of adjusting amounts should a different glycerin preparation (such as, for example, a 99% glycerin) or a different sorbitol preparation be used.

[0021] The composition may contain one or more additional pharmaceutical actives (also referred to as "active(s)", "active agent(s)", "therapeutic agent(s)", "drug(s)"). Herein reference to "first pharmaceutical active" means phenylephrine and reference to "second pharmaceutical active" means any active other than phenylephrine. Further, the term second pharmaceutical active may refer to a single species of active or a plurality

of species of actives other than phenylephrine (e.g., the total number of actives in the compositions may be greater than 2). For embodiments of the composition that are solutions, any additional active should be water soluble. A water-soluble pharmaceutical active means a pharmaceutical active indicated to be soluble in water by the Merck Index. Additional actives in suspension embodiments may be water soluble, slightly soluble in water, or insoluble in an aqueous medium.

[0022] Suitable additional or second active agents include analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.

[0023] Antihistamines useful in the practice of the present invention (along with their preferred salt form) include, but are not limited to, chlorpheniramine (maleate), brompheniramine (maleate); dexchlorpheniramine (maleate), dexbrompheniramine (maleate), triprolidine (HCl), diphenhydramine (HCl, citrate), doxylamine (succinate), tripelenamine (HCl), cyproheptadine (HCl), chlorcyclizine (HCl), bromodiphenhydramine (HCl), phenindamine (tartrate), pyrilamine (maleate, tannate), azatadine (maleate); acrivastine, astemizole, azelastine, cetirizine, ebastine, fexofenadine, ketotifen, carbinoxamine (maleate), desloratadine, loratadine, pheniramine maleate, thonzylamine (HCl), mizolastine and terfenadine.

[0024] Antitussives useful in the practice of the present invention (along with their preferred salt form) include, but are not limited to, chlorpheniramine, caramiphen (edylate), dextromethorphan (HBr), diphenhydramine (citrate, HCl), codeine (phosphate, sulfate) and hydrocodone.

[0025] Decongestants useful in the practice of the invention (along with their preferred salt form) include, but are not limited to, pseudoephedrine (HCl, sulfate), ephedrine (HCl, sulfate), phenylephrine (bitartrate, tannate, HBr, HCl), and phenylpropanolamine (HCl).

[0026] Expectorants which may be used in the practice of the invention (along with their preferred salt form) include but are not limited to terpin hydrate, guaifenesin (glycerol, guaiacolate), potassium (iodide, citrate) and potassium guaicol sulfonate.

[0027] Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) which may be used in the practice of the invention include, but are not limited to, propionic acid derivatives such as

AM102509

ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, suprofen, fluprofen and fenbufen; acetic acid derivatives such as tolmetin sodium, zomepirac, sulindac, and indomethacin; fenamic acid derivatives such as mefenamic acid and meclofenamate sodium; biphenyl carboxylic acid derivatives such as diflunisal and flufenisal and oxicams such as piroxicam, sudoxicam and isoxicam.

[0028] Cox 2 inhibitors which may be used in the practice of the invention include, but are not limited to, Celecoxib, Rofecoxib and Valdecoxib.

[0029] Analgesics which may be used in the practice of the invention include but are not limited to aspirin, acetaminophen, phenacetin and salicylate salts.

[0030] Examples of substantially insoluble pharmaceutical actives that may be suspended in the suspending system of suspension embodiments include, but are not limited to, nabumetone, glimepiride, diclofenac, piroxicam and meloxicam.

[0031] Of the pharmaceutically active compounds described above which may be included in addition to phenylephrine in the composition, those which are particularly preferred are set forth below along with preferred ranges for their inclusion into the claimed pharmaceutical composition.

[0032] Chlorpheniramine may be used in the pharmaceutical composition in amounts between about 0.01% w/v and about 0.05% w/v. Preferably chlorpheniramine, when used in the pharmaceutical composition, is present in the amount of about 0.01% w/v to 0.03% w/v.

[0033] Chlorpheniramine maleate may be used in the pharmaceutical composition, preferably in the amount of about 0.01% w/v to about 0.03% w/v.

[0034] Brompheniramine maleate may be used in the pharmaceutical composition, preferably in the amount of about 0.01% w/v to about 0.03% w/v.

[0035] Dextromethorphan HBr may be used in the pharmaceutical composition, preferably in the amount of about 0.05% w/v to about 0.250% w/v.

AM102509

[0036] Guaifenesin may be used in the composition in amounts of about 0.4 % w/v to about 6 % w/v and preferably in amounts of about 2 % w/v to about 4 % w/v.

[0037] Acetaminophen may be used in the composition in amounts of about 0.2 % w/v to about 10 % w/v and preferably in amounts of about 0.5 % w/v to about 3.2 % w/v.

[0038] Chlophendianol may be used in the composition in amounts of about 0.1 % w/v to about 1 % w/v and preferably in amounts of about 0.25 % w/v to about 0.5 % w/v.

[0039] Diphenhydramine may be used in the composition in amounts of about 0.2 % w/v to about 2 % w/v and preferably in amounts of about 0.5 % w/v to about 1 % w/v.

[0040] Brompheniramine may be used in the composition in amounts of about 0.016 % w/v to about 0.16% w/v and preferably in amounts of about 0.02% w/v to about 0.08 % w/v.

[0041] Loratadine may be used in the composition in amounts of about 0.02 % w/v to about 0.4 % w/v and preferably in amounts of about 0.1 % w/v to about 0.2 % w/v.

[0042] Aspirin may be used in the composition in amounts of about 0.8 % w/v to about 13 % w/v and preferably in amounts of about 3.2 % w/v to about 7.2 % w/v.

[0043] Doxylamine may be used in the composition in amounts of about 0.1 % w/v to about 1% w/v and preferably in amounts about 0.25 % w/v to about 0.5 % w/v.

[0044] Acetaminophen may be used in the composition in amounts of about 0.12 %w/v to about 13 % w/v and preferably in amounts of about 1.2%w/v to about 4 % w/v.

[0045] Amounts of pharmaceutically active compounds incorporated are conventional dosages known to those skilled in the art. Further, for pharmaceutical compositions intended for use in the United States, amounts of pharmaceutical actives are preferably in compliance with applicable FDA regulations regarding dosage of such compounds.

[0046] The pharmaceutically active compounds are preferably, but not limited to, a compendial grade such as, for example, N.F. (National Formulary) or U.S.P. (United States Pharmacopeia) grade.

[0047] Excipients known by those skilled in the art may be useful in the practice of the present invention. Such excipients may include, but are not limited to, humectants such as glycerin, sweeteners, defoaming agents, buffers, electrolytes, preservatives such as sodium benzoate and disodium edetate, antioxidants, taste masking agents and various flavoring and coloring agents, for example. Optionally, some embodiments may include viscosity modifiers such as, for example, glycerin, xanthan, and /or povidone; and/or densifiers such as, for example, sorbitol or glycerin.

[0048] Examples of suitable flavoring agents include, but are not limited to, natural and artificial flavors such as mints (i.e., peppermint, etc.), menthol, chocolate, artificial chocolate, bubblegum, both artificial and natural fruit flavors (i.e., cherry, grape, orange, strawberry, etc.) and combinations of two or more thereof. It is preferable to avoid flavoring agents which have aldehyde functional groups (e.g. use non-aldehyde containing flavorants is preferred). Flavoring agents are generally provided as a minor component of the composition in amounts effective to provide palatable flavor to the compositions. Typically, flavoring agents are present in amounts in the range of about 0 % wt/v to about 5 % wt/v in the composition.

[0049] Optionally, an antioxidant may be used in the composition. Propyl gallate is exemplary of an antioxidant that is suitable for use in the composition.

[0050] Preservatives useful in the present invention include but are not limited to sodium benzoate, sorbates, such as potassium sorbate, salts of edetate (also known as salts of ethylenediaminetetraacetic acid or EDTA, such as disodium edetate), benzaldionium chloride and parabens (such as methyl, ethyl, propyl, and butyl p-hydroxybenzoic acid esters). Preservatives listed above are exemplary, but each preservative must be evaluated on an experimental basis, in each formulation to assure compatibility and efficacy of the preservative. Methods for evaluating the efficacy of preservatives in pharmaceutical formulations are known to those skilled in the art. Sodium benzoate and disodium edetate are the presently preferred preservative ingredients.

[0051] Preservatives are generally present in amounts of up to one gram per 100 ml of the pharmaceutical composition. Preferably the preservatives are present in amounts in the range of from about 0.01 % w/v to about 0.4 % w/v of the composition. Typically, the preservative sodium benzoate would be present in the range of about 0.1 % w/v to about 0.2% w/v of the composition, for example. Sodium benzoate was used in a concentration of about 0.1% w/v in an exemplary embodiment of the composition.

[0052] Sodium citrate is exemplary of a buffering agent which may be used in the composition. It is preferable to buffer the composition to maintain the pH less than about 5.4. More preferably the pH may be maintained in the range of about pH 2 to about pH 5.

[0053] Coloring agents may also be incorporated in the pharmaceutical composition to provide an appealing color to the composition. The coloring agents should be selected to avoid chemical incompatibilities with other ingredients in the composition. Suitable coloring agents are well known to those skilled in the art.

[0054] In some embodiments, particularly suspension embodiments, a surface modifying agent, such as a surfactant, may be used in the pharmaceutical composition to modify the surface of the suspended components. Such surface modification is believed to facilitate diminished irreversible aggregation of the suspended particles. The surfactant may be an ionic or non-ionic surfactant or mixtures thereof. Exemplary surfactants include but are not limited to polysorbates (tweens), Spans™, togats, lecithin, polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers and medium chain mono/di-glycerides.

[0055] Typically, suspension embodiments will further comprise a viscosity modifying agents. Suitable viscosity modifying agents include but are not limited to chitosan, xanthan, povidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxyethylcellulose (HEC), glactomannons such as guar, konjac, locust bean gum and mamman, for example, microcrystalline cellulose and combinations thereof.

[0056] Xanthan gums suitable for use in the present invention are high molecular weight polysaccharides such as the xanthan gum produced by *Xanthamonas capestris*, for example. Xanthan gum is an article of commerce and is available, for example, from manufacturers such as: Rhodia, Inc. under the brand name Rhodigel™ and from

Kelco™, a division of Merck. Rhodigel™ 80 Pharm Grade is exemplary of one specific commercial product suitable for use in the practice of the invention.

[0057] Microcrystalline cellulose is commercially available from suppliers such as FMC (1735 Market Street, Philadelphia, PA 19103) under the tradename Avicel™.

[0058] The amount of viscosity modifier used depends on the desired "thickness" of the composition and the type viscosity modifier used. Combinations of viscosity modifiers may be employed. For example, in an exemplary embodiment with a viscosity of about 1500 to about 4500 cps, up to about 1.0% w/v xanthan gum may be used with up to about 3.0% w/v microcrystalline cellulose may be as a viscosity modifier.

[0059] It is preferable to avoid viscosity modifiers with a significant presence of negatively charged moieties or moieties with propensity to ionize to a negative charge if the structure of the modifier is such that the negatively charged moiety is readily available for reaction.

[0060] Suspensions are useful for preparing compositions comprising actives that are substantially insoluble in water. In suspension embodiments the phenylephrine is dissolved in the aqueous medium. The composition may contain one or more second active agents dissolved in the aqueous medium and/or one or more substantially water insoluble second active agents may be suspended in the composition. For the suspension embodiments, it is preferable that both the suspended substantially insoluble active ingredients and any soluble active ingredients dissolved in the aqueous medium, are distributed to form a substantially homogeneous distribution of active ingredients in the pharmaceutical composition.

[0061] Exemplary pharmaceutical actives that are substantially insoluble in the aqueous composition and would be expected to form suspension include but are not limited to Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Nabumetone, Glimepiride, Diclofenac, Piroxicam and Meloxicam. For pharmaceutical actives not specified on this list a pharmaceutical active substantially insoluble in the aqueous composition means a pharmaceutical active designated as relatively insoluble or insoluble in water by the Merck Index.

[0062] Typically, solution and suspension forms of the composition are provided to a patient in need of treatment in a dosage unit of 5 ml although other dosage units may

be likewise suitable. The dosage unit may be provided as a single dosage unit or multiples thereof, based on age, weight and other health parameters determined by a physician to be relevant.

[0063] Alternatively, the composition may be prepared as a liquid fill for capsules. In an exemplary liquid fill embodiment, the composition comprises SAF-PEG and phenylephrine. Optionally, at least one second active agent may be included in the composition. In one exemplary embodiment comprising a second active agent, the composition comprises SAF-PEG, phenylephrine, ibuprofen and an aqueous alkali solution such as 50% potassium hydroxide, for example. The composition may be filled into soft or hard capsules.

EXAMPLE 1

[0064] An exemplary composition comprising the single first pharmaceutical active phenylephrine is provided in Table 1. This composition is representative and one of many composition that are within the scope of the invention. The exemplary embodiment is provided for illustrative purposes.

TABLE 1

Ingredient	Amount (grams/100ml x 100)
Phenylephrine HCl	0.1% w/v
Glycerin (96% USP)	25% w/v
Sorbitol (70% Solution USP)	10% w/v
Micronized Sucralose Powder (NF)	0.2% w/v
Substantially aldehyde-free polyethylene glycol (commercial, <10ppm)	10.0% w/v
colorant	0.01% w/v
sodium citrate/citric acid	0.95% w/v
sodium benzoate	0.1% w/v
purified H ₂ O USP	sufficient quantity to make final volume

[0065] The composition of Table 1 is prepared by simple mixing. The ingredients are mixed in a vessel equipped with a mechanical stirrer (e.g., a Lightnin mixer), the vessel is calibrated and marked to designate the final volume. An aliquot of water substantially less than the target final volume is placed in the vessel and the SAF-PEG is added and mixed with the water. The phenylephrine is added to the solution in the

vessel with mixing. The other ingredients are added sequentially with mixing. Colorants may be added directly or premixed with a small amount of water prior to addition to the main vessel. After all other ingredients are added and mixed sufficiently to dissolve, water is added to bring the total volume of the composition to the predetermined final volume and mixing is continued for approximately 10 minutes.

EXAMPLE 2

[0066] An exemplary composition comprising phenylephrine and a second active dextromethorphan hydrobromide is provided in Table 2. This composition is representative and one of the many compositions that are within the scope of the invention. The exemplary embodiment is provided for illustrative purposes.

TABLE 2

Ingredient	Amount (grams/100 ml + 100)
Phenylephrine HCl	0.1% w/v
Dextromethorphan Hydrobromide	0.02% w/v
Glycerin (96% USP)	25% w/v
Sorbitol (70% Solution USP)	10% w/v
Micronized Sucralose	0.2% w/v
Artificial Fruit Flavor	0.2% w/v
Colorant	< 0.1% w/v
Sodium Citrate/Citric Acid	0.95% w/v
Sodium Benzoate	0.1% w/v
Substantially aldehyde-free polyethylene glycol (commercial, <10ppm)	10% w/v
Purified H ₂ O	Sufficient quantity to make final volume

[0067] The composition of Table 2 may be prepared using the manner of preparation described in Example 1. The active agents phenylephrine and dextromethorphan are added to the water SAF-PEG solution prior to the addition of the other excipients.

EXAMPLE 3

[0068] An exemplary composition comprising phenylephrine and the two second active agents, dextromethorphan and guaifenesin is provided in Table 3. This

composition is representative and one of many composition that are within the scope of the invention. The exemplary embodiment is provided for illustrative purposes.

TABLE 3

Ingredient	Amount (grams/100ml x 100)
Phenylephrine HCl	0.1% w/v
Dextromethorphan Hydrobromide	0.2% w/v
Guaifenesin	4% w/v
Glycerin (96% USP)	25% w/v
Sorbitol (70% Solution USP)	10% w/v
Micronized Sucralose Powder (NF)	0.2% w/v
colorant	0.01% w/v
sodium citrate/citric acid	0.95% w/v
sodium benzoate	0.1% w/v
Substantially aldehyde-free polyethylene glycol (commercial, <10ppm)	10% w/v
purified H ₂ O USP	sufficient quantity to make final volume

[0069] The composition of Table 3 may be prepared using the manner of preparation described in Example 2.

EXAMPLE 4

[0070] An exemplary composition comprising phenylephrine and the three second active agents acetaminophen, chlorpheniramine maleate and dextromethorphan hydrobromide is provided in Table 4. This composition is representative and one of the many compositions that are within the scope of the invention. The exemplary embodiment is provided for illustrative purposes.

TABLE 4

Ingredient	Amount (grams/100 ml + 100)
Phenylephrine HCl	0.05% w/v
Acetaminophen	3.2% w/v
Chlorpheniramine Maleate	0.02% w/v
Dextromethorphan Hydrobromide	0.1 % w/v
Sorbitol (70% Solution USP)	10% w/v
Glycerin (96% USP)	25% w/v
Micronized Sucralose	0.2% w/v

Artificial Fruit Flavor	0.2% w/v
Colorant	< 0.1% w/v
Sodium Citrate/Citric Acid	0.6% w/v
Sodium Benzoate	0.1% w/v
Substantially aldehyde-free polyethylene glycol (commercial, <10ppm)	20% w/v
Propyl Gallate	0.1% w/v
Purified H ₂ O	Sufficient quantity to make final volume

[0071] The composition of Table 4 may be prepared using the manner of preparation described in Example 2. Preferably the acetaminophen is added to the water SAF-PEG solution with mixing prior to the addition of the other actives.

[0072] Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustrations and examples for purposes of clarity of understanding. It will be obvious that certain changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Modifications of the above-described modes of practicing the invention that are obvious to persons of skill in the art are intended to be included within the scope of the following claims.

EXAMPLE 5

[0073] Three compositions comprising 0.1% wt/v phenylephrine in polyethylene glycol were prepared. The compositions were alike in every respect except the polyethylene glycol used. The three polyethylene glycols used contained 3 ppm, 12 ppm and 72 ppm total aldehyde content, respectively. Three month stability testing at conditions of 40 degrees C and 75% relative humidity was conducted on the three samples. As Figure 1 shows, at the end of the three month test period the sample made from a polyethylene glycol having 3 ppm total aldehyde content had less than 1% phenylephrine degradation; the sample made from a polyethylene glycol having 12 ppm total aldehyde concentration had less than 2% total phenylephrine degradation, and the sample made from a polyethylene glycol having 72 ppm total aldehyde concentration had nearly 4.5% total phenylephrine degradation. The rate of degradation for the sample having 72 ppm is problematic for commercial shelf life of a product.

IN THE CLAIMS:

1. An oral liquid pharmaceutical composition comprising:
 - (a) phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
 - (b) substantially aldehyde-free polyethylene glycol, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 20 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least six months.
2. The composition of claim 1, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 10 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least one year.
3. The composition of claim 1 or claim 2, further comprising at least one second active agent selected from the group consisting of analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.
4. The composition of claim 3, wherein the second active agent is selected from the group consisting of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), propionic acid derivatives, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, zomepirac, sulindac, fenoprofen, suprofen, fluprofen, fenbufen; acetic acid derivatives, tolmetin sodium, indomethacin, fenamic acid derivatives, mefenamic acid, meclofenamate sodium, biphenyl carboxylic acid derivatives, diflunisal, flufenisal, oxicams, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, chlorpheniramine, brompheniramine, dexchlorpheniramine, dexbrompheniramine, triprolidine, chlorcyclizine, diphenhydramine, doxylamine, tripelenamine, cyproheptadine, bromodiphenhydramine, phenindamine, pyrillamine, azatadine, acrivastine, astemizole, azelastine, cetirizine, ebastine, fexofenadine, ketotifen, carbinoxamine, desloratadine, loratadine, pheniramine, thonzylamine, mizolastine, terfenadine, chlorpheniramine, caramiphen, dextromethorphan, diphenhydramine, codeine, hydrocodone, pseudoephedrine, ephedrine, phenylephrine, phenylpropenolamine, terpin hydrate, guaifenesin, potassium, potassium guaicol sulfonate, Cox 2 inhibitors, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, aspirin, acetaminophen, phenacetin, salicylate salts and combination thereof.

5. The composition of claim 4, wherein the at least one second active agent is selected from the group consisting of chlorpheniramine, dextromethorphan, guaifenesin, acetaminophen, chlorphenidol, diphenhydramine, brompheniramine, loratadine, aspirin and doxylamine succinate.
6. The composition of any one of claims 1 to 5, further comprising a flavor system.
7. The composition of claim 6, wherein the flavor system includes non-aldehyde flavorants.
8. The composition of any one of claims 1 to 7, wherein the composition is an aqueous based solution, aqueous based suspension, or liquid fill for a capsule.
9. The composition of any one of claims 1 to 8, further comprising an antioxidant.
10. The composition of claim 9, wherein the antioxidant is propyl gallate.
11. A method of treating a mammal in need of treatment comprising providing an effective amount of oral liquid pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 10.
12. An aqueous oral pharmaceutical composition comprising
 - (a) phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (b) substantially aldehyde-free polyethylene glycol, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 20 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least six months;
 - (c) artificial sweetener;
 - (d) up to about 45% glycerin; and
 - (e) up to about 50% sorbitol.

13. The composition of claim 12, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 10 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least one year.

14. The composition of claim 12 or claim 13, wherein the artificial sweetener is selected from the group consisting of sucralose, saccharine salts, cyclamates, acesulfame K, dipeptide based sweeteners, aspartame and mixtures thereof

15. The composition of claim 14, where in the artificial sweetener comprises sucralose.

16. The composition of any one of claims 12 to 15, further comprising a flavor system.

17. The composition of claim 16, wherein the flavor system includes non-aldehyde flavorants.

18. The composition of any one of claims 12 to 17, further comprising at least one second active agent selected from the group consisting of analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.

19. The composition of claim 18, wherein the second active agent is selected propionic acid derivatives, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, from the group consisting of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), suprofen, fluprofen, fenbufen; acetic acid derivatives, tolmetin sodium, zomepirac, sulindac, indomethacin, fenamic acid derivatives, mefenamic acid meclofenamate sodium, biphenyl carboxylic acid derivatives, diflunisal, flufenisal, oxicams, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, chlorpheniramine, brompheniramine; dexchlorpheniramine, dexbrompheniramine, triprolidine, chlorcyclizine, diphenhydramine, doxylamine, tripelenamine, cyproheptadine, bromodiphenhydramine, phenindamine, pyrilamine, azatadine, acrivastine, astemizole, azelastine, cetirizine, ebastine, fexofenadine, ketotifen, carbinoxamine, desloratadine, loratadine, pheniramine, thonzylamine, mizolastine, terfenadine, chlorpheniramine, caramiphen, dextromethorphan, diphenhydramine, codeine, hydrocodone, pseudoephedrine, ephedrine, phenylephrine, phenylpropenolamine, terpin hydrate, guaifenesin, potassium, potassium guaicol sulfonate, Cox 2 inhibitors, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, aspirin, acetaminophen, phenacetin, salicylate salts and combination thereof.

AM102509

20. The composition of claim 19, wherein the at least one second active agent is selected from the group consisting of chlorpheniramine, dextromethorphan, guaifenesin, acetaminophen, chlorpheniramine, diphenhydramine, brompheniramine, loratadine, aspirin and doxylamine succinate.

21. The composition of any one of claims 12 to 20 wherein the composition is an aqueous based solution.

22. The composition of any one of claims 12 to 21, further comprising an antioxidant.

23. The composition of claim 22, wherein the antioxidant is propyl gallate.

24. The composition of any one of claims 12 to 23, further comprising a buffering agent. 25.

25. The composition of claim 24, wherein the buffering agent maintains a pH below 5.4 in the composition.

26. The composition of claim 25, wherein the buffering agent maintains a pH between about 2 and about 5 in the composition.

27. The composition of any one of claims 12 to 26, further comprising a preservative.

28. The composition of claim 27, wherein the preservative is selected from the group consisting of sodium benzoate, sorbates, parabens, EDTA and combinations thereof.

29. An aqueous oral pharmaceutical composition comprising:

- (a) phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (b) substantially aldehyde-free polyethylene glycol, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 20 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least six months;
- (c) an artificial sweetener;

- (d) a viscosity modifying agent;
- (e) up to about 45% glycerin; and
- (f) up to about 50% sorbitol.

30. The composition of claim 29, wherein the substantially aldehyde-free polyethylene glycol has less than 10 ppm total aldehyde content and maintains said level of aldehyde content for at least one year.

31. The composition of claim 29 or claim 30, wherein the viscosity modifying agent is selected from the group consisting of chitosen, microcrystalline cellulose, xanthan, HPMC, HPC, HEC, galactomannans and combinations thereof.

32. The composition of any one of claims 29 to 31, wherein the artificial sweetener is selected from the group consisting of sucralose, saccharine salts, cyclamates, acesulfame K, dipeptide based sweeteners, aspartame and mixtures thereof.

33. The composition of claim 32, wherein the artificial sweetener comprises sucralose.

34. The composition of any one of claims 29 to 33, further comprising an effective amount of at least a second active agent selected from the group consisting of analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.

35. The composition of claim 34, wherein the second active agent is selected from the group consisting of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS), propionic acid derivatives, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, suprofen, fluprofen, fenbufen; acetic acid derivatives, tolmetin sodium, zomepirac, sulindac, indomethacin, fenamic acid derivatives, diflunisal, flufenisal, oxicams, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, chlorpheniramine, brompheniramine; dexchlorpheniramine, dexbrompheniramine, triprolidine, chlorcyclizine, diphenhydramine, doxylamine, tripelenamine, cyproheptadine, bromodiphenhydramine, phenindamine, pyrilamine, azatadine, acrivastine, astemizole, azelastine, cetirizine, ebastine, fexofenadine, ketotifen, carbinoxamine, desloratadine, loratadine, pheniramine, thonzylamine, mizolastine, terfenadine, chlorphenidol, caramiphen, dextromethorphan, diphenhydramine, codeine, hydrocodone, pseudoephedrine, ephedrine, phenylephrine, phenylpropenolamine, terpin hydrate, guaifenesin, potassium, potassium guaifenesin, Cox 2 inhibitors, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, aspirin, acetaminophen, phenacetin, salicylate salts and combination thereof.

36. The composition of claim 35, wherein the second active agent is selected from the group consisting of chlorpheniramine, dextromethorphan, guaifenesin, acetaminophen, chlorphenidol, doxylamine succinate and ibuprofen.

37. A method of treating a mammal in need of treatment comprising providing an effective amount of an aqueous oral pharmaceutical composition of any one of claims 12 to 29

38. The method of claim 37, wherein the pharmaceutical composition further comprises at least one second active agent.

39. The method of claim 38, wherein the second active agent is selected from the group consisting of analgesics, decongestants, expectorants, anti-tussives, antipyretics, anti-inflammatory agents, cough suppressants and antihistamines.

ABSTRACT

[0074] An oral, liquid pharmaceutical composition is provided. The composition comprises phenylephrine and substantially aldehyde-free polyethylene glycol. The composition has phenylephrine stability compatible with the stability required for commercial preparations. Optionally, the composition may comprise one or more additional active agents.

PCT

RECEIVED
NOV 8 2007

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LEE, Michael, U.
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day month year)
29 October 2007 (29.10.2007)Applicant's or agent's file reference
M102509

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/015771International filing date (day month year)
11 July 2007 (11.07.2007)International publication date (day month year)
Not yet publishedPriority date (day month year)
14 July 2006 (14.07.2006)

Applicant

WYETH et al

1. 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).

2. (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.

3. (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
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

14 July 2006 (14.07.2006)

11/487,120

US

02 September 2007 (02.09.2007)

RECEIVED

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Ellen Moyse NOV 13 2007

e-mail

Telephone No. +41 22 338 74 05

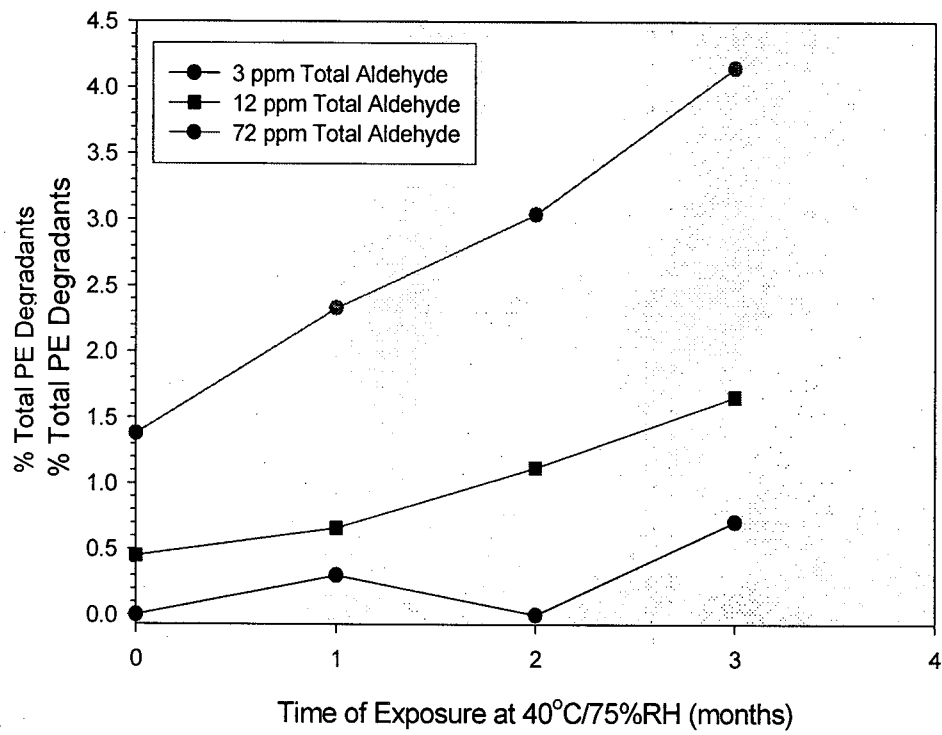
SHEILA McBRIDE

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/DENL2CUA0

Effect of Various PEG's on PE Stability Liquid Products



COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA DE ESTABILIDAD MEJORADA

[0001] Se suministra una composición farmacéutica líquida oral que comprende fenilefrina. La composición es particularmente bien adecuada para el alivio de resfriado, tos, gripe, fiebre, jaqueca, dolor, dolor corporal, migraña, y síntomas alérgicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Se suministran composiciones farmacéuticas administradas oralmente a pacientes en muchas formas de dosis, que incluyen formas sólidas, tales como cápsulas, comprimidos oblongos o formas líquidas y comprimidas tales como soluciones y suspensiones. Para muchos pacientes que incluyen niños, personas ancianas y personas incapacitadas, se prefiere una forma de dosis líquida debido a la facilidad con que esta puede ser tragada.

[0003] Muchas preparaciones disponibles comercialmente sin receta líquidas, para el resfriado, tos, gripe, fiebre, y/o alergia contienen pseudoefedrina como un agente activo. Aunque tales preparaciones han sido útiles, un mal uso de tales productos como un material de partida para la síntesis de sustancias ilícitas ha conducido al deseo de hallar alternativas que no sean adecuadas para tal síntesis ilícita. La fenilefrina es un compuesto activo alternativo potencial. Sin embargo, la fenilefrina es susceptible de degradación. La degradación se

facilita típicamente en composiciones excipientes del tipo típicamente utilizado con pseudoefedrina.

[0004] De acuerdo con esto, podría ser deseable tener una forma de dosis líquida agradable que comprende fenilefrina con propensión reducida a la degradación de la fenilefrina.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] La composición farmacéutica descrita aquí es una composición farmacéutica oral líquida que comprende fenilefrina y sustancialmente polietilenglicol libre de aldehído.

[0006] La composición puede comprender adicionalmente uno o más segundo agente activos seleccionados de agentes analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistamínicos.

[0007] La composición puede ser una solución o una suspensión. Las modalidades de suspensión pueden comprender adicionalmente agentes modificadores de la viscosidad. En algunas modalidades la composición puede llenar cápsulas.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1

[0008] La figura 1 es una gráfica que muestra la degradación de la fenilefrina en una composición de polietilenglicol como una función de la concentración de aldehído total en el polietilenglicol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0009] La invención suministra una composición farmacéutica líquida oral que comprende la fenilefrina farmacéuticamente activa. La composición es agradable y a mejorado la estabilidad de la fenilefrina. La composición de la invención puede ser una solución o una suspensión o alternativamente llenar cápsulas. En las modalidades de solución y suspensión, la composición comprende fenilefrina, un endulzante artificial, y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído. Opcionalmente, la composición puede comprender uno o más de otros agentes activos.

[0010] Los solicitantes creen sin desear estar unidos a la teoría que la degradación de la fenilefrina se facilita por la presencia de aldehídos y azúcares reductores. Los solicitantes han hecho el descubrimiento que muchos polietilenglicoles de "alta pureza" (por ejemplo "PEG"), tienen una cantidad significativa de impureza de aldehído (por ejemplo impurezas y/o componentes degradantes que llevan una funcionalidad aldehído) luego del recibo de proveedores comerciales si este es un artefacto del proceso de producción, el

resultado de la oxidación de la materia prima, o el resultado de otra causa se desconoce. Los solicitantes descubren adicionalmente que si este PEG con contenido de aldehído significativo se utiliza en una composición de fenilefrina, la degradación de la fenilefrina es facilitar la producción de un producto de estabilidad dudosa, sino inadecuada, para un producto comercial.

[0011] De acuerdo con esto los solicitantes han descubierto que la estabilidad de la fenilefrina comparadas con los requerimientos de producto comercial se pueden lograr al utilizar polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído. Como se utiliza aquí, "polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído" (es decir "SAF-PEG") significa un polietilenglicol con menos de 20 ppm de contenido total de aldehído, y preferiblemente menos de 10 ppm de contenido total de aldehído y que el polietilenglicol puede mantener un contenido total de aldehído por debajo de 20 ppm y preferiblemente por debajo de 10 ppm durante al menos seis meses y preferiblemente durante al menos un año.

[0012] El contenido total de aldehído es el SAF-PEG que se puede medir utilizando un método de HPLC que suministra la identificación y cuantificación de cada componente que lleva una funcionalidad aldehído. El contenido total de aldehído es la suma de los componentes de aldehído individuales. Note que la definición SAF-PEG se refiere a la composición del polietilenglicol como una entidad única antes de uso del SAF-PEG

para formar las composiciones de la invención (por ejemplo esta una especificación del polietilenglicol y no de la composición final). La estabilidad del SAF-PEG para mantener los niveles de aldehído designados durante el tiempo se puede determinar al mantener alícuotas de SAF-PEG en recipientes cerrados, preferiblemente, con contacto mínimo con la luz y repetir la prueba HPLC para concentración total de aldehído en las alícuotas mantenidas después de una cantidad predeterminada de tiempo.

[0013] El SAF-PEG se puede obtener comercialmente a partir de Sasol Germany GmbH, Werk Marl, Paul-Baumann-Str., Alemania. Alternativamente, el SAF-PEG se puede obtener por purificación de PEG comercial con niveles mayores de aldehído, por ejemplo remoción de aldehídos o reducción de contenido de aldehído con los parámetros especificados.

[0014] Preferiblemente la fenilefrina está en forma de sal. Las formas de sal adecuadas incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de fenilefrina (HCl), bromhidrato (HBr), bitartrato y sales de tanato. La fenilefrina se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 0.001% p/v a aproximadamente 10% p/v.

[0015] Preferiblemente, la fenilefrina se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0.005% p/v a aproximadamente 2.5% p/v. Aquí % p/v significa un porcentaje determinado por la siguiente fórmula:

[0016] $\text{p/v \%} = \frac{\text{Peso de componente (en gramos)}}{\text{}} \times 100 \text{ (1)}$

[0017] Volumen de composición (en mililitros)

[0018] De acuerdo con esto, por ejemplo, 1% p/v % de fenilefrina significa 1 gramo de fenilefrina en 100 ml de la composición líquida para uso oral.

[0019] Se puede suministrar un endulzante artificial para mejorar la agradabilidad. Un endulzante se prefiere artificial para el uso como un endulzante al uso de endulzantes de azúcar convencional como creen los inventores, sin desear estar unido a la teoría, que los azúcares convencionales pueden contribuir a la degradación de la fenilefrina en composiciones basadas en acuosos. Los endulzantes artificiales adecuados, incluyen pero no se limitan a, sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, endulzantes basados en dipéptido, aspartamo y mezclas de estos. La sucralosa, que es un endulzante de alta intensidad, es particularmente bien adecuado para uso en la composición. La sucralosa se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 0.4% p/v, por ejemplo. La cantidad apropiada de endulzante artificial depende de las propiedades y la intensidad de endulzamiento del endulzante artificial y las propiedades organolépticas objetivo de la composición. Un experto en la técnica se familiariza con las características de los endulzantes y métodos para determinar la cantidad de endulzante a ser utilizada.

[0020] Opcionalmente, se puede utilizar glicerina y sorbitol en modalidades de suspensión y solución de la composición. Como muchos productos para el resfriado comerciales disponibles, en una modalidad la composición puede comprender más sorbitol que glicerina. Alternativamente, en una modalidad la composición contiene más glicerina que sorbitol. Los inventores creen sin desear estar unidos por la teoría, que cantidades reducidas de sorbitol facilitan la estabilidad de la fenilefrina. La composición puede contener hasta 45% p/v de glicerina y hasta aproximadamente 50% p/v de sorbitol. En modalidades de ejemplo con cantidades reducidas de sorbitol, la composición puede contener hasta aproximadamente 18% a aproximadamente 30% p/v de glicerina y aproximadamente 3% a aproximadamente 10% p/v de sorbitol. Aquí las cantidades de sorbitol y glicerina son las cantidades de preparaciones comerciales estándar de sorbitol y glicerina. El sorbitol comercial (como se obtiene de Polioles SPI, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, o Roquette Frères 62080 Lestrew, Francia, por ejemplo) es una composición basada en acuosos que es 70% sorbitol. La glicerina comercial (como la obtenida de Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, MI 48674, o Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, TX 77253, por ejemplo) es 96% glicerina. Un experto en la técnica se familiariza con estas preparaciones comerciales y métodos de ajustar las cantidades podrían utilizar diferente preparación de glicerina (tal como, por ejemplo, un 99% de glicerina) o una preparación diferente de sorbitol.

[0021] La composición puede contener uno o más activos farmacéuticos adicionales (también referidos como "activos", "agentes activos", "agentes terapéuticos", "drogas"). Aquí la referencia a "primero farmacéuticamente activo" significa fenilefrina y la referencia a "segundo farmacéuticamente activo" significa cualquier otro diferente a fenilefrina. Adicionalmente, el término "segundo farmacéuticamente activo" puede referirse a una especie única de activo o una pluralidad de especies de activos diferentes a la fenilefrina (por ejemplo, el número total de activos en la composición puede ser mayor de 2). Para modalidades de la composición que son soluciones, cualquier activo adicional debe ser soluble en agua. Un activo farmacéutico soluble en agua significa un activo farmacéutico indicado por ser soluble en agua por el Índice Merck. Activos adicionales en modalidades de suspensión pueden ser solubles en agua, ligeramente solubles en agua o insolubles en un medio acuoso.

[0022] Segundos agentes activos o adicionales adecuados incluyen analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistamínicos.

[0023] Los antihistamínicos útiles en la práctica de la presente invención junto con su forma de sal preferida incluye, pero no se limita a, clorfeniramina (maleato), bromofeniramina (maleato); dexclorfeniramina (maleato), dexbromofeniramina (maleato), triprolidina (HCl), difenhidramina (HCl, citrato), doxilamina (succinato), tripelenamina (HCl), ciproheptatina (HCl),

clorciclizina (HCl), bromodifenhidramina (HCl), fenindamina (tartrato), pirilamina (maleato, tannato), azatadina (maleato); acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, cetotifen, carbinoxamina (maleato), desloratadina, loratadina, feniramina maleato, tonzilamina (HCl), mizolastina y terfenadina.

[0024] Antitusivos útiles en la práctica e la presente invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen, pero no se limitan a, clofendianol, caramifen (edylato), dextrometorfan (HBr), difenhidramina (citrato, HCl), codeína (fosfato, sulfato) y hidrocodona.

[0025] Descongestionantes útiles en la práctica de la invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen, pero no se limitan a, pseudoefedrina (HCl, sulfato), efedrina (HCl, sulfato), fenilefrina (bitartrato, tannato, HBr, HCl), y fenilpropenolamina (HCl).

[0026] Expectorantes que se pueden utilizar en la práctica de la invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen pero no se limitan a hidrato de terpina, guaifenesina (glicerol, guaiacolato), guaicol sulfonato de potasio (yoduro, citrato) y potasio.

[0027] Drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAIDS) que se pueden utilizar en la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan a, derivados de ácido propiónico tales como

ibuprofeno, naproxeno, cetoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, suprofen, fluprofen y fenbufen; derivados de ácido acético tal como tolmetin sódico, zomepirac, sulindac, e indometacina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico y meclofenamato sódico; derivados de ácido bifenil carboxílico tales como diflunisal y flufenisal y oxicamos tales como piroxicam, sudoxicam e isoxicam.

[0028] Inhibidores de Cox 2 que se pueden utilizar en la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan a, Celecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib.

[0029] Analgésicos que se pueden utilizar en la práctica de la invención incluyen pero no se limitan a aspirina, acetominofen, fenacetina y sales de salicilato.

[0030] Ejemplos de activos farmacéuticos sustancialmente insolubles que se pueden suspender en el sistema de suspensión de modalidades de suspensión incluyen, pero no se limitan a, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam y meloxicam.

[0031] De los compuestos farmacéuticamente activos descritos anteriormente que se pueden incluir en adición a la fenilefrina en la composición, aquellos que son particularmente preferidos se establecen adelante junto con los rangos preferidos de su inclusión en la composición farmacéutica reivindicada.

[0032] Se puede utilizar clorofeniramina en la composición farmacéutica en cantidades entre aproximadamente 0.01% p/v y aproximadamente 0.05% p/v. La clorofeniramina preferiblemente, cuando se utiliza en la composición farmacéutica, está presente en la cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a 0.03% p/v.

[0033] El maleato de clorofeniramina se puede utilizar en la composición farmacéutica, preferiblemente en la cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 0.03% p/v.

[0034] El maleato de bromofeniramina se puede utilizar en la composición farmacéutica, preferiblemente en la cantidad de aproximadamente 0.01% p/v a aproximadamente 0.03% p/v.

[0035] El dextrometorfan HBr se puede utilizar en la composición farmacéutica, preferiblemente en la cantidad de aproximadamente 0.05% p/v a aproximadamente 0.250% p/v.

[0036] La guaifenesina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.4 % p/v a aproximadamente 6 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 2 % p/v a aproximadamente 4 % p/v.

[0037] El acetaminofén se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.2 % p/v a aproximadamente 10 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.5 % p/v a aproximadamente 3.2 % p/v.

[0038] El clofendianol se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 1 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.25 % p/v a aproximadamente 0.5 % p/v.

[0039] La difenhidramina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.2 % p/v a aproximadamente 2 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.5 % p/v a aproximadamente 1 % p/v.

[0040] La bromofeniramina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.016 % p/v a aproximadamente 0.16% p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.02% p/v a aproximadamente 0.08 % p/v.

[0041] La loratadina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.02 % p/v a aproximadamente 0.4 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 0.2 % p/v.

[0042] La aspirina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.8 % p/v a aproximadamente 13 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 3.2 % p/v a aproximadamente 7.2 % p/v.

[0043] La doxilamina se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 1% p/v

y preferiblemente en cantidades aproximadamente 0.25 % p/v a aproximadamente 0.5 % p/v.

[0044] El acetaminofén se puede utilizar en la composición en cantidades de aproximadamente 0.12 % p/v a aproximadamente 13 % p/v y preferiblemente en cantidades de aproximadamente 1.2% p/v a aproximadamente 4 % p/v.

[0045] Las cantidades de los compuestos farmacéuticamente activos incorporados son dosis convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, para composiciones farmacéuticas destinadas para uso en los Estados Unidos, las cantidades de activos farmacéuticos están preferiblemente de acuerdo con las regulaciones aplicables de la FDA con respecto a las dosis de tales compuestos.

[0046] Los compuestos farmacéuticamente activos son preferiblemente, pero no se limitan a, un grado de compendio tal como, por ejemplo, grado N.F. (Formulación Nacional) o U.S.P. (Farmacopea Estadounidense).

[0047] Excipientes conocidos por aquellos expertos en la técnica pueden ser útiles en la práctica de la presente invención. Tales incluyen, pero no se limitan a, humectantes tales como glicerina, endulzantes, agentes desespumantes, amortiguadores, electrolitos, preservativos tales como benzoato sódico y edetato disodio, antioxidantes, agentes enmascaradores de sabor y varios agentes colorantes y saborizantes, por ejemplo. Opcionalmente, algunas

modalidades pueden incluir modificadores de viscosidad tales como, por ejemplo, glicerina, xantano, y/o povidona; y/o densificadores tales como, por ejemplo, sorbitol o glicerina.

[0048] Ejemplos de agentes saborizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, saborizantes naturales y artificiales tales como mentas (es decir, menta, etc.), mentol, chocolate, chocolate artificial, goma de mascar, sabores de fruta natural y artificial (es decir, cereza, uva, naranja, frambuesa, etc.) y combinaciones de dos o más de estas. Es preferible evitar los agentes saborizantes que tienen grupos funcionales aldehído (por ejemplo el uso de saborizantes de recubrimiento sin aldehído se prefiere). Los agentes saborizantes son generalmente suministrados como un componente menor de la composición en cantidades efectivas para suministrar sabor agradable a las composiciones. Típicamente, los agentes saborizantes están presentes en cantidades en el rango de aproximadamente 0 % p/v a aproximadamente 5 % p/v en la composición.

[0049] Opcionalmente, se puede utilizar un antioxidante en la composición. El galato de propilo es de ejemplo de un antioxidante que es adecuado para uso en la composición.

[0050] Preservativos útiles en la presente invención incluyen pero no se limitan a benzoato sódico, sorbato, tal como sorbato potasio, sales de edetato (también conocidas como sales de ácido etilenodiaminatetraacético o EDTA, tal como edetato disodio), cloruro de benzaldionio y parabenos (tal como metilo, etilo,

propilo, y ésteres de ácido butil p-hidroxibenzoico). Los preservativos listados anteriormente son de ejemplo, pero cada preservativo se debe evaluar sobre una base experimental, en cada formulación para asegurar la compatibilidad y eficacia del preservativo. Los métodos para evaluar la eficacia e los preservativos en formulaciones farmacéuticas son conocidos por aquellos expertos en la técnica. El edetato disodio y el benzoato sódico son ingredientes de preservativos actualmente preferidos.

[0051] Los preservativos están generalmente presentes en cantidades de hasta un gramo por 100 ml de la composición farmacéutica. Preferiblemente los preservativos están presentes en cantidades en el rango de aproximadamente 0.01 % p/v a aproximadamente 0.4 % p/v de la composición. Típicamente, el preservativo de benzoato sódico estaría presente en el rango de aproximadamente 0.1 % p/v a aproximadamente 0.2% p/v de la composición, por ejemplo. El benzoato sódico se utiliza en una concentración de aproximadamente 0.1% p/v en una modalidad de ejemplo de la composición.

[0052] El citrato de sodio es un ejemplo de un agente de amortiguación que se puede utilizar en la composición. Se prefiere amortiguar la composición para mantener el pH menos de aproximadamente 5.4. Más preferiblemente el pH se puede mantener en el rango de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 5.

[0053] También se pueden incorporar agentes de coloración en la composición farmacéutica para suministrar un color a la

composición. Los agentes colorantes se deben seleccionar para evitar incompatibilidades químicas con otros ingredientes en la composición. Agentes colorantes adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

[0054] En algunas modalidades, particularmente las modalidades de suspensión, se puede utilizar un agente modificador de superficie, tal como un tensoactivo, en la composición farmacéutica para modificar la superficie de los componentes suspendidos. Se cree que tal modificación de superficie facilita la agregación irreversible disminuida de las partículas suspendidas. El tensoactivo puede ser un tensoactivo iónico o no iónico o mezclas de estos. Tensoactivos de ejemplo incluyen pero no se limitan a polisorbatos (tweens), SpansTM, togats, lecitina, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y mono/diglicéridos de cadena media.

[0055] Típicamente, las modalidades de suspensión comprenderán adicionalmente agentes modificadores de viscosidad. Los agentes modificadores de viscosidad adecuados incluyen pero no se limitan a quitosan, xantano, povidona, hidropropilmetilcelulosa (HPMC), hidropropilcelulosa (HPC), hidroetilcelulosa (HEC), galactomanonas tales como guar, coñac, goma de semilla de algarrobo y "mamman", por ejemplo, celulosa microcristalina y combinaciones de estos.

[0056] Gomas xantano adecuadas para uso en la presente invención son polisacáridos de alto peso molecular tal como goma xantano

producida por *Xanthamona capestris*, por ejemplo. La goma xantano es un artículo de comercio y esta disponible, por ejemplo, de fabricantes tales como: Rhodia, Inc. bajo el nombre comercial Rhodigel™ y de Kelco™, una división de Merck. Rhodigel™ 80 Pharm Grade es un ejemplo de un producto comercial específico adecuado para uso en la práctica de la invención.

[0057] La celulosa microcristalina esta disponible comercialmente de proveedores tales como FMC (1735 market Street, Filadelfia, PA 19103) bajo el nombre comercial Avicel™.

[0058] La cantidad de modificador de viscosidad utilizado depende del "espesor" deseado de la composición y el tipo de modificador de viscosidad utilizado. Se pueden emplear combinaciones de modificadores de viscosidad. Por ejemplo, en una modalidad de ejemplo con una viscosidad de aproximadamente 1500 a aproximadamente 4500 cps, hasta aproximadamente 1.0% p/v de goma xantano se pueden utilizar con hasta aproximadamente 3.0% p/v de celulosa microcristalina que puede ser como un modificador de viscosidad.

[0059] Es preferible evitar los modificadores de viscosidad con una presencia significativa de porciones cargadas negativamente o porciones con propensión a ionizar a una carga negativa si la estructura del modificador es tal que la porción cargada negativamente está fácilmente disponible para reacción.

[0060] las suspensiones son útiles para preparar composiciones que comprenden activos que son sustancialmente insolubles en agua. En modalidades de suspensión la fenilefrina se disuelve en el medio acuoso. La composición puede contener uno o más segundos agentes activos disueltos en el medio acuoso y/o uno o más segundos agentes activos sustancialmente insolubles en agua que pueden estar suspendidos en la composición. Para las modalidades de suspensión, es preferible que los ingredientes activos sustancialmente insolubles suspendidos y cualquier ingrediente activo soluble disuelto en el medio acuoso, se distribuyen para formar una distribución sustancialmente homogénea de ingredientes activos en la composición farmacéutica.

[0061] Los activos farmacéuticos de ejemplo que son sustancialmente insolubles en la composición acuosa y se esperaría que formen suspensión incluyen pero no se limitan a Ibuprofeno, Quetoprofeno, Naproxeno, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Nabumetona, Glimepirida, Diclofenaco, Piroxicam y Meloxicam. Para activos farmacéuticos no especificados en esta lista un activo farmacéutico sustancialmente insoluble en la composición acuosa significa un activo farmacéutico designado como insoluble o relativamente insoluble en agua por índice Merck.

[0062] Típicamente, las formas de solución y suspensión de la composición se suministran a un paciente en necesidad de tratamiento en una unidad de dosis de 5 ml aunque otras unidades de dosis pueden ser igualmente adecuadas. La unidad de dosis se

AM102509

19

puede suministrar como una unidad de dosis única o múltiple de esta, basado en la edad, peso y otros parámetros de salud determinados por un médico son importantes.

[0063] Alternativamente, la composición se puede preparar como un líquido para llenar capsulas. En una modalidad de líquido para llenar de ejemplo, la composición comprende SAF-PEG y fenilefrina. Opcionalmente, al menos un segundo agente activo se puede incluir en la composición. Es una modalidad de ejemplo que comprende un segundo agente activo, la composición comprende SAF-PEG, fenilefrina, ibuprofeno y una solución álcali acuosa tal como 50% de hidróxido de potasio, por ejemplo. La composición puede llenar capsulas duras o blandas.

EJEMPLO 1

[0064] Se suministra una composición de ejemplo que comprende la primer fenilefrina farmacéuticamente activa en la tabla 1. Esta composición es representativa y una de muchas composiciones que están dentro del alcance de la invención. Se suministra la modalidad de ejemplo para propósito ilustrativo.

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
Fenilefrina HCL	0.1% p/v
Glicerina (96% USP)	25% p/v
Sorbitol (70% solución USP)	10% p/v

Polvo de Sucralosa Micronizada (NF)	0.2% p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído (comercial, <10ppm)	10.0% p/v
Colorante	0.01 p/v
Citrato de sodio/ácido cítrico	0.95% p/v
Benzoato de sodio	0.1% p/v
H ₂ O purificado USP	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

[0065] La composición de la tabla 1 se prepara por mezcla simple. Los ingredientes se mezclan en un recipiente equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el recipiente se calibra y se marca para designar el volumen final. Se coloca una alícuota de agua sustancial menor que el volumen final objetivo en el recipiente y se agrega SAF-PEG y se mezcla con el agua. Se agrega fenilefrina a la solución en el recipiente con mezcla. Los otros ingredientes se agregan secuencialmente con mezcla. Se pueden agregar directamente colorantes o premezclar con una cantidad pequeña de agua antes de la adición al recipiente principal. Después todos los otros ingredientes se agregan y se mezclan suficientemente para disolución, se agrega agua para llevar el volumen total de la composición al volumen final predeterminado y se continua mezclando durante aproximadamente 10 minutos.

EJEMPLO 2

[0066] Se suministra una composición de ejemplo que comprende fenilefrina y un segundo dextrometorfan activo en la tabla 2.

Esta composición es representativa y una de muchas composiciones que están dentro del alcance de la invención. La modalidad de ejemplo se suministra para propósito ilustrativo.

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
Fenilefrina HCL	0.1% p/v
Bromidrato de Dextrometorfan	0.02% p/v
Glicerina (96% USP)	25% p/v
Sorbitol (70% solución USP)	10% p/v
Sucralosa Micronizada	0.2% p/v
Sabor a frutas artificial	0.02% p/v
Colorante	<0.1 p/v
Citrato de sodio/ácido cítrico	0.95% p/v
Benzoato de sodio	0.1% p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído (comercial, <10ppm)	10% p/v
H ₂ O purificado	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

[0067] La composición de la tabla 2 se puede preparar utilizando la forma de preparación descrita en el ejemplo 1. Los agentes activos de fenilefrina y dextrometorfan se agregan a la solución SAF-PEG de agua antes de la adición de los otros excipientes.

EJEMPLO 3

[0068] Se suministra una composición de ejemplo que comprende fenilefrina y los dos segundos agentes activos, dextrometorfan y guaifenesina en la tabla 3. Esta composición es representativa y

una de muchas composiciones que están dentro del alcance de la invención. La modalidad de ejemplo se suministra para propósito de ilustración.

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
Fenilefrina HCL	0.1% p/v
Bromhidrato de Dextrometorfan	0.2% p/v
Guaifenesina	4% p/v
Glicerina (96% USP)	25% p/v
Sorbitol (70% solución USP)	10% p/v
Polvo de Sucralosa Micronizado (NF)	0.2% p/v
Colorante	0.01 p/v
Citrato de sodio/ácido cítrico	0.95% p/v
Benzoato de sodio	0.1% p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído (comercial, <10ppm)	10% p/v
H ₂ O purificado USP	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

[0069] La composición de la tabla 3 se puede preparar utilizando la forma de preparación descrita en el ejemplo 2.

EJEMPLO 4.

[0070] Una composición de ejemplo que comprende fenilefrina y los tres segundos agente activos acetaminofén, clorfeniramina maleato y bromhidrato de dextrometorfan se suministran en la tabla 4. Esta composición es representativa y una de muchas

composiciones que están dentro del alcance de la invención. la modalidad de ejemplo se suministra para propósito ilustrativo.

TABLA 4

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
Fenilefrina HCL	0.05% p/v
Acetaminofén	3.2% p/v
Maleato Clorfeniramina	0.02% p/v
Bromhidrato de Dextrometorfan	0.1% p/v
Sorbitol (70% solución USP)	10% p/v
Glicerina (96% USP)	25% p/v
Sucralosa Micronizado	0.2% p/v
Sabor a fruta artificial	0.2% p/v
Colorante	<0.1 p/v
Citrato de sodio/ácido cítrico	0.6% p/v
Benzoato de sodio	0.1% p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído (comercial, <10ppm)	20% p/v
Propil Galato	0.1% p/v
H ₂ O purificado	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

[0071] La composición de la tabla 4 se puede preparar utilizando la forma de preparación descrita en el ejemplo 2. Preferiblemente se agrega acetaminofén a la solución de agua SAF-PEG con mezcla antes de la adición de los otros activos.

[0072] Aunque la anterior invención se ha descrito en algún detalle por vía de ilustración y ejemplo para propósito de claridad de entendimiento. Será obvio que ciertos cambios y

AM102509

24

modificaciones se pueden practicar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Modificaciones de las formas descritas anteriormente de práctica de la invención que son obvias a las personas expertas en la técnica están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

EJEMPLO 5

[0073] Se preparan tres composiciones que comprenden 0.01% p/v de fenilefrina y polietilenglicol. Las composiciones son similares en todos los aspectos excepto el uso del polietilenglicol. Los tres polietilenglicoles utilizados contienen 3 ppm, 12 ppm y 72 ppm de contenido total de aldehído, respectivamente. Se conducen ensayos de estabilidad de tres meses en condiciones de 40° C y 75% de humedad relativa en las tres muestras. Como se muestra en la figura 1 al final del periodo de prueba de tres meses la muestra hecha de polietilenglicol que tiene 3 ppm de contenido total de aldehído tiene menos de 1% de degradación de fenilefrina; la muestra hecha de polietilenglicol que tiene 12 ppm de concentración de aldehído total tiene menos de 2% de degradación de fenilefrina total, y la muestra hecha de un polietilenglicol que tiene 72 ppm de concentración de aldehído total tiene casi 4.5% de degradación de fenilefrina total. El índice de degradación para la muestra que tiene 72 ppm es problemático para la vida útil comercial de un producto.

REIVINDICACIONES

EN LAS REIVINDICACIONES:

1. Una composición farmacéutica líquida oral que comprende:
 - (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y
 - (b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 20 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos seis meses.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 10 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos un año.
3. La composición de la reivindicación 1 o reivindicación 2, comprende adicionalmente al menos un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste de agentes analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistaminas.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAIDS), derivados de ácido propiónico, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofen, flurbiprofen, zomepirac, sulindac fenoprofen, suprofen, fluprofen, fenbufen; derivados de ácido acético, tolmetin sódico, indometacin, derivados de ácido fenámico, meclofenamato de sodio de ácido mefenámico, derivados de ácido bifenil carboxílico, diflunisal, flufenisal, oxicamos, piroxicam, sudoxicam, isóxicam, clorfeniramina, bromfeniramina; dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, clorciclizina, difenhidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptatina, bromodifenhidramina, fenindamina, pirilamina, azatadina, acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifen, carbinoxamina, desloratadina, loratadina, feniramina, tonzilamina, mizolastina, terfenadina, clofendianol, caramifen, dextrometorfan, difenhidramina, codeina, hidrocodona, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, fenilpropenolamina, hidrato de terpin, guaifenesina, potasio, guaicol sulfonato de potasio, inhibidores 2 Cox, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, aspirina, acetaminofén, fenacetin, sales de salicilatos y combinaciones de estos.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el al menos un segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de clorfeniramina, dextrometorfan, guaifenesina,

acetaminofén, clofendianol, difenhidramina, bromfeniramina, loratadina, aspirina y succinato de doxilamina.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprende adicionalmente un sistema de sabor.
7. La composición de la reivindicación 6, en donde el sistema de sabor incluye saborizantes sin aldehído
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es una solución de base acuosa, suspensión de base acuosa, o líquido para llenar una cápsula.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprende adicionalmente un antioxidante.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde el antioxidante es galato de propilo.
11. Un método para tratar un mamífero en necesidad de tratamiento comprende suministrar una cantidad efectiva de composición farmacéutica líquida oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Una composición farmacéutica oral que comprende

- (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
 - (b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 20 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos seis meses;
 - (c) endulzante sintético;
 - (d) hasta aproximadamente 45% de glicerina; y
 - (e) hasta aproximadamente 50% de sorbitol.
13. La composición de la reivindicación 12, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 10 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos un año.
14. La composición de la reivindicación 12 o reivindicación 13, en donde el endulzante sintético se selecciona del grupo que consiste de sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, endulzantes basados en dipéptido, aspartamo y mezclas de estos.
15. La composición de la reivindicación 14, en donde el endulzante sintético comprende sucralosa.

16. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, comprende adicionalmente un sistema de sabor.
17. La composición de la reivindicación 16, en donde el sistema de sabor incluye saborizantes sin aldehído.
18. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, comprende adicionalmente al menos un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste de agentes analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistaminas.
19. La composición de la reivindicación 18, en donde el segundo agente activo se selecciona de derivados de ácido propiónico, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, del grupo que consiste de drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAIDS), suprofen, fluprofen, fenbufen; derivados de ácido acético, tolmetin sódico, zomepirac, sulindac, indometacín, derivados de ácido fenámico, meclofenamato de sodio de ácido mefenámico, derivados de ácido bifenil carboxílico, diflunisal, flufenisal, oxicamos, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, clorfeniramina, bromfeniramina; dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, clorciclizina, difenhidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptatina, bromodifenhidramina, fenindamina, pirilamina, azatadina, acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina,

fexofenadina, ketotifen, carbinoxamina, desloratadina, loratadina, feniramina, tonzilamina, mizolastina, terfenadina, clofendianol, caramifen, dextrometorfan, difenhidramina, codeina, hidrocodona, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, fenilpropenolamina, hidrato de terpin, guaifenesina, potasio, guaicol sulfonato de potasio, inhibidores 2 Cox, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, aspirina, acetaminofén, fenacetin, sales de salicilatos y combinaciones de estos.

20. La composición de la reivindicación 19, en donde el al menos un segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de clorfeniramina, dextrometorfan, guaifenesina, acetaminofén, clofendianol, difenhidramina, bromfeniramina, loratadina, aspirina y succinato de doxilamina.
21. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20 en donde la composición es una solución de base acuosa.
22. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, comprende adicionalmente un antioxidante.
23. La composición de la reivindicación 22, en donde el antioxidante es galato de propilo.
24. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 23, comprende adicionalmente un agente amortiguador.

25. La composición de la reivindicación 24, en donde el agente amortiguador mantiene un pH por debajo de 5.4 en la composición.
26. La composición de la reivindicación 25, en donde el agente amortiguador mantiene un pH entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 en la composición.
27. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26, comprende adicionalmente un preservativo.
28. La composición de la reivindicación 27, en donde el preservativo se selecciona del grupo que consiste de benzoato de sodio, sorbatos, parabenos, EDTA y combinaciones de estos.
29. Una composición farmacéutica oral que comprende:
- (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta;
 - (b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 20 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos seis meses;
 - (c) un endulzante sintético;

(d) un agente modificador de viscosidad;

(e) hasta aproximadamente 45% de glicerina; y

(f) hasta aproximadamente 50% de sorbitol.

30. La composición de la reivindicación 29, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 10 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos un año.

31. La composición de la reivindicación 29 o reivindicación 30, en donde el agente modificador de viscosidad se selecciona del grupo que consiste de quitosana, celulosa microcristalia, xantano, HPMC, HPC, HEC, galaotomannonas y combinaciones de estos.

32. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el endulzante sintético se selecciona del grupo que consiste de sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, endulzantes basados en dipéptido, aspartamo y mezclas de estos.

33. La composición de la reivindicación 32, en donde el endulzante sintético comprende sucralosa.

34. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, comprende adicionalmente una cantidad efectiva de al menos un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste de agentes analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistaminas.
35. La composición de la reivindicación 34, en donde el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de drogas anti-inflamatorias no esteroides (NSAIDS), derivados de ácido propiónico, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, suprofen, fluprofen, fenbufen; derivados de ácido acético, tolmetin sódico, zomepirac, sulindac, indometacin, derivados de ácido fenámico, diflunisal, flufenisal, oxicamos, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, clorfeniramina, bromfeniramina; dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, clorciclizina, difenhidramina, doxilamina, tripelenamina, ciproheptatina, bromodifenhidramina, fenindamina, pirilamina, azatadina, acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifen, carbinoxamina, desloratadina, loratadina, feniramina, tonzilamina, mizolastina, terfenadina, clofendianol, caramifen, dextrometorfan, difenhidramina, codeína, hidrocodona, pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, hidrato de terpin, guaifenesina, potasio, potasio guaicol sulfonate, inhibidores 2 Cox, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib,

aspirina, acetaminofén, fenacetin, sales de salicilatos y combinaciones de estos.

36. La composición de la reivindicación 35, en donde el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de clorfeniramina, dextrometorfan, guaifenesina, acetaminofén, clorfendianol, succinato de doxilamina e ibuprofeno.

37. Un método para tratar un mamífero en necesidad de tratamiento comprende suministrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica oral acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 29

38. El método de la reivindicación 37, en donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente al menos un segundo agente activo.

39. El método de la reivindicación 38, en donde el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste de agentes analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tusivos, antipiréticos, anti-inflamatorios, supresores de tos y antihistaminas.

RESUMEN

[0074] Se suministra una composición farmacéutica líquida, oral. La composición comprende fenilefrina y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído. La composición tiene fenilefrina compatible establemente con la requerida estabilidad para preparaciones comerciales. Opcionalmente, la composición puede comprender uno o más agentes activos adicionales.

000069

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 9/00; A61K 31/137	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 11/487,120	32) Fecha 14.07.2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) BUBNIS, William; HOSKOVEC, Gayle, P. SHIELD, Stephanie;	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 14/01/2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17.01.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2007		N° publicación: WO/2008/008364
	No. de solicitud : PCT/US2007/015771		
(34) Titulo: COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA DE ESTABILIDAD MEJORADA			

Reivindicación(es):

1. Una composición farmacéutica líquida oral que comprende:
 - (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta; y
 - (b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído, en donde el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído tiene menos de 20 ppm de contenido total de aldehído y mantiene dicho nivel de contenido de aldehído durante al menos seis meses.

000070

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/00; A61K 31/137

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) BUBNIS, William; SHIELD, Stephanie; HOSKOVEC, Gayle, P.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11/487,120	14.07.2006	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 14/01/2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 17.01.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2007

N° publicación: WO/2008/008364

No. de solicitud : : PCT/US2007/015771

(54) Título: COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA DE ESTABILIDAD MEJORADA



Industria y Comercio

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

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: A61K 9/00; A61K 31/137

(71) Solicitante(s) WYETH

(72) Inventor(es) BUBNIS, William; SHIELD, Stephanie; HOSKOVEC, Gayle, P.

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	11/487,120	14.07.2006	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/01/2009

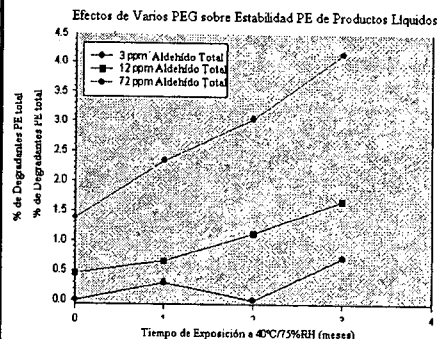
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 11.07.2007
No. de solicitud: PCT/US2007/015771

(87) Publicación internacional:

Fecha: 17.01.2008

No. Publicación: WO/2008/008364

(54) Título: COMPOSICIONES LÍQUIDAS DE FENILEFRINA DE ESTABILIDAD MEJORADA



(57) Resumen: Se suministra una composición farmacéutica líquida, oral. La composición comprende fenilefrina y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído. La composición tiene fenilefrina compatible establemente con la requerida estabilidad para preparaciones comerciales. Opcionalmente, la composición puede comprender uno o más agentes activos adicionales.

72

2008/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 95,716
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97803145	10/12/2008	39,689,000.00

***** CONCEPTO *****

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. _____

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,278
FECHA : ENERO 13 DE 2009

2009/001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			2233	09/01/2009	5,904,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR	39,000.00
	TOTAL :	\$ 39,000.00

SON: TREINTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

749

2008/022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 94,983
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10538032	05/12/2008	42,424,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	597,000.00
30		PRORROGAS Y RENOVACIONES	597,000.00
TOTAL :			\$ 597,000.00

SON: QUINIENTOS NOVENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

75

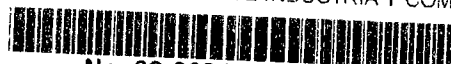
2008/023

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 100,257
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495- -00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 75

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Nr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	120646805	24/12/2008	46,377,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			\$ 3,000.00
			\$ 3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002495-00000-0000

Fecha: 2009-01-14 16:14:13
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 75

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Descripción de la invención.	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ☒ INCOMPLETA	()	()
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: Sandra Barrios
Fecha: Enero 14/09