



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 945**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01) **A61K 31/198** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) **A61K 47/24** (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) **A61K 47/42** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) **A61P 11/06** (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02726488 .6**

96 Fecha de presentación : **24.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1391202**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54

Título: **Preparaciones líquidas de fármaco.**

30

Prioridad: **25.05.2001 JP 2001-156840**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2011

73

Titular/es:
HISAMITSU PHARMACEUTICAL Co., Inc.
408, Tashirodaikan-Machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72

Inventor/es: **Osugi, Tomohiko;**
Fushimi, Masunari;
Murata, Yutaka;
Kaneko, Tetsuo y
Imamori, Katsumi

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 945 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparaciones líquidas de fármaco

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación líquida de fármaco que contiene fudosteína y, más particularmente, a una preparación líquida de fármaco que está libre de cambio de color y sedimentación durante su almacenamiento durante un largo periodo de tiempo a pesar de la inclusión de fudosteína y que puede usarse ventajosamente como un expectorante.

Técnica anterior

La fudosteína es un nombre no registrado para S-(3-hidroxiopropil)-L-cisteína de la siguiente fórmula (I) y es útil como un fármaco que muestra un efecto expectorante (Publicación de Patente Japonesa Examinada N° 7-88352).



Los pacientes de bronquitis crónica o asma bronquial tienen las glándulas de la submucosa del epitelio respiratorio inflamadas, segregan una mayor cantidad de mucosidad epitelial debido a la excesiva formación de células caliciformes, y sufren de dificultades de expectoración debido a la excesiva segregación de mucina durante la enfermedad. Por estas razones, estos pacientes tienen síntomas subjetivos tales como flemas que bloquean el tracto respiratorio periférico en el pecho y dificultad en la expulsión de flemas en el tracto respiratorio central. La fudosteína es muy útil como expectorante, ya que el fármaco mejora significativamente estos síntomas en una dosis clínica.

Convencionalmente, una preparación sólida que usa un almidón, por ejemplo, como un portador se ha conocido como una preparación de fudosteína (Solicitud de Patente Japonesa abierta a la Inspección Pública N° 11-35459). El documento US 5.047.428 desvela un expectorante que comprende un derivado de hidroxialquil-cisteína, por ejemplo, fudosteína. Sin embargo, no ha habido ninguna preparación líquida de fudosteína que pueden tomar fácilmente un paciente de asma o similares debido a un problema de estabilidad.

La razón es porque una solución de fudosteína muestra cambio en el color y produce sedimentación con el paso del tiempo. Aunque estos fenómenos no tienen un efecto directo sobre la eficacia del fármaco, el cambio en el color y la sedimentación provocan ansiedad entre los pacientes que toman oralmente el fármaco y reducen extraordinariamente el valor comercial del fármaco. Ya que la fudosteína tiene un sabor peculiar que da una sensación desagradable tras la dosis, la fudosteína se hace preferentemente en preparación de jarabe añadiendo un edulcorante. Sin embargo, la sacarosa y glucosa comúnmente usadas para las preparaciones de jarabe, si se añaden a una preparación de jarabe de fudosteína, reaccionan con la fudosteína y oscurecen el color de la solución. Este fenómeno también perjudica excesivamente el valor comercial.

Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de una preparación de un fármaco líquido que contenga fudosteína libre de cambio de color y de sedimentación durante su almacenamiento prolongado y que pueda tomarse fácilmente. Un objeto de la presente invención es proporcionar tal preparación líquida de fármaco.

Divulgación de la invención

Como resultado de estudios exhaustivos sobre composiciones de preparaciones líquidas de fudosteína y aditivos a tales composiciones para conseguir el anterior objeto, los inventores de la presente invención han descubierto que la fudosteína se decolora fácilmente en una región neutral, pero cambia de color solamente con dificultad y no tiene problema de sedimentación en una región ácida. Los inventores han descubierto además que si se usa alcohol de azúcar, trehalosa o un edulcorante que tenga un alto grado de dulzor como el edulcorante, puede evitarse el problema de oscurecimiento de la solución. Estos hallazgos han llevado a la finalización de la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona una preparación líquida de fármaco que tiene un pH de 2,5 a 4,0, comprendiendo fudosteína y un ácido.

La presente invención también proporciona dicha preparación líquida de fármaco que además comprende alcohol de azúcar, trehalosa o un edulcorante que tenga un alto grado de dulzor como el edulcorante.

Mejor modo de realizar la invención

La preparación líquida de fármaco de la presente invención puede prepararse añadiendo un ácido a una solución de

fudosteína para proporcionar una solución que tenga un pH ácido de acuerdo con un método convencional.

Aunque no hay limitaciones específicas, el contenido de fudosteína contenido como componente efectivo en las preparaciones líquidas de fármaco de la presente invención es aproximadamente 1-20 peso/vol% (en lo sucesivo indicado como "%"), preferentemente 2-10%, e incluso más preferentemente 4-8%.

Se usa agua como el disolvente para disolver fudosteína. Opcionalmente, pueden añadirse otros disolventes tales como etanol deshidratado, etanol, glicol de propileno, glicerina concentrada, glicerol, glicérido, aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno 60, aceite de ricino polioxil 35, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, Macrogol 200, Macrogol 300, Macrogol 400, Macrogol 600, Macrogol 4000 y Lauromacrogol.

Como el ácido añadido a la preparación líquida de fármaco de la presente invención, pueden darse ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Como un ácido inorgánico, puede usarse ácido hidrocórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares. Como un ácido orgánico, pueden usarse ácido acético, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido glucónico, glucono-d-lactona y similares. Estos ácidos pueden usarse bien individualmente o en combinación de dos o más.

La preparación líquida del fármaco de la presente invención puede tener un pH ácido, si se añade el ácido anterior. El pH es 4,0-2,5.

Preferentemente, un edulcorante tal como alcohol de azúcar, trehalosa o un edulcorante que tenga un alto grado de dulzor puede además añadirse a la preparación líquida de fármaco de la presente invención. Como ejemplos del alcohol de azúcar que pueden añadirse, pueden darse alcoholes polihídricos con una estructura en cadena obtenidos mediante reducción del grupo carbonilo de aldosa o cetosa y alcoholes cíclicos de azúcar. Los ejemplos específicos incluyen alcoholes polihídricos con una estructura en cadena que tienen 3-11 átomos de carbono tales como D-sorbitol, D-manitol, xilitol, eritritol, D-arabitol y dulcitol, y alcoholes cíclicos de azúcar tales como maltitol, platinit (palatinosa reducida), xilosa, inositol y lactitol. De estos, D-sorbitol, D-manitol, xilitol y eritritol son preferentes. Como ejemplos del edulcorante con elevado dulzor, pueden darse stevia, aspartamo, taumatina, sucralosa, sacarina y su sal y ácido glicirricínico y su sal. De estos, stevia, aspartamo, sacarina y sacarina sódica son preferentes. Estos edulcorantes pueden usarse bien individualmente o en combinación de dos o más.

Cuando se usa alcohol de azúcar o trehalosa en la preparación líquida de fármaco de la presente invención, la cantidad incorporada es 1-50%, preferentemente 5-40%, y más preferentemente 10-30%. Si se añade el edulcorante con un elevado grado de dulzor, la cantidad añadida es 0,01-1,0%. La adición del edulcorante en una cantidad de este nivel oculta el sabor peculiar que posee la fudosteína, mientras que previene el oscurecimiento de la solución.

Otros componentes opcionales que son farmacéuticamente aceptables pueden añadirse además a la preparación líquida de fármaco de la presente invención. Tales componentes opcionales incluyen espesantes tales como alginato sódico, polímero de carboxivinilo, sodio carmeloso, goma xantana, celulosa cristalina·sodio carmeloso, celulosa de hidroxietilo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y alcohol de polivinilo; conservantes tales como ácido sórbico y su sal, ácido benzoico y su sal, parabenos (etil parahidroxibenzoato, metil p-oxibenzoato, butil p-oxibenzoato, parahidroxibenzoato de propilo, etc.); colorantes tales como colorantes naturales (caramelo, β-caroteno, etc.) y colorantes artificiales (tintes comestibles, fosfato sódico de riboflavina, etc.); y perfumes tales como aceite de naranja, aceite de limón, mentol, vainilina, sabores de frutas (fresa, piña, naranja, manzana, limón, lima, pomelo, etc.), sabores no refinados de fármaco (hierba, menta, etc.), sabores del tipo bebidas (coco, té, soda de limón, etc.), y sabores del tipo productos de confitería (chocolate, yogur, etc.).

La preparación líquida de fármaco de la presente invención hecha de la manera anterior puede usarse como un expectorante oral y similar.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos que no deberían interpretarse como limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1

Estudio de la influencia de pH sobre preparaciones líquidas de fudosteína:

Soluciones acuosas que contenían 8 g de fudosteína se ajustaron a pH 2-7 usando una cantidad apropiada de ácido fosfórico o hidróxido sódico como se muestra en la Tabla 1. Se añadió agua purificada para que la cantidad total de cada solución fuera 100 ml, obteniendo de este modo preparaciones líquidas de fudosteína con diferentes pHs. Las preparaciones líquidas se conservaron a 70 °C durante siete días para examinar la proporción residual de fudosteína en las soluciones, el cambio de color y la sedimentación. La proporción residual de fudosteína se calculó a partir de la cantidad de fudosteína determinada por el análisis cuantitativo usando HPLC. El cambio de color y la sedimentación se evaluaron mediante observación a simple vista y se consideraron de acuerdo con el siguiente

5 criterio. Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Criterio de evaluación para el cambio de color:

Índice: Resultados de la evaluación

(-): No hubo cambio de de color en la preparación líquida.

(±): Hubo un ligero cambio de color en la preparación líquida.

(+): Hubo cambio de color en la preparación líquida.

(++): Hubo un notable cambio de color en la preparación líquida.

Criterio de evaluación para la sedimentación

Índice: Resultados de la evaluación

(-): No se observó sedimentación.

(±): Se observó una ligera sedimentación.

(+): Se observó sedimentación.

(Resultados).

Tabla 1

	pH 7,0	pH 6,0	pH 5,0	pH 4,0	pH 3,5	pH 3,0	pH 2,5	pH 2,0
Proporción residual del valor analítico (%)	99,4	100,4	100,1	101,1	100,3	100,7	100,9	99,9
Cambio de color	++	+	±	-	-	-	-	-
Sedimentación	-	-	-	-	-	-	±	±

Como un resultado, se confirmó que la preparación líquida de fudosteína permaneció estable en pH 5,0 o inferior, particularmente en un pH en el nivel de 3,0-4,0. Además, no hubo casi cambio en el pH de cada solución, es decir, el cambio de pH después de siete días estuvo dentro de un permisible margen de error.

Ejemplo 2

Estudio del tipo de evaluador de pH para preparación líquida de fudosteína:

Soluciones acuosas que contenían 8 g de fudosteína se ajustaron a pH 3,5 añadiendo varios ácidos mostrados en la Tabla 2. Se añadió agua purificada para que la cantidad total de cada solución fuera 100 ml, obteniendo de este modo preparaciones líquidas de fudosteína. Las preparaciones líquidas se conservaron a 70 °C durante siete días para evaluar el cambio de color de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2. (Resultados)

Tabla 2

	Proporción residual del valor analítico (%)	Cambio de color
Ácido hidroc্লórico	99,7	-
Ácido fosfórico	100,5	-
Ácido sulfúrico	100,3	-
Ácido acético	101,2	-
Ácido málico	99,3	-
Ácido cítrico	100,7	-
Ácido tartárico	100,7	-
Ácido láctico	99,5	-
Ácido fumárico	98,8	-

Como resultado, se confirmó que tanto los ácidos inorgánicos como los ácidos orgánicos podían usarse en la preparación líquida de fármaco de la presente invención. Además, no hubo casi cambio en el pH de cada solución debido a la adición de ácidos, es decir, el cambio de pH después de siete días estuvo dentro de un permisible margen de error.

Ejemplo 3

Estudio del tipo de edulcorante para preparación líquida de fudosteína:

Soluciones acuosas que contenían 8 g de fudosteína y 20 g de edulcorantes mostrados en la Tabla 3 se ajustaron a pH 3,5 añadiendo ácido fosfórico. Se añadió agua purificada para que la cantidad total de cada solución fuera 100 ml, obteniendo de este modo preparaciones líquidas de fudosteína. Las preparaciones líquidas se conservaron a 70 °C durante siete días para evaluar el cambio de color de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.
(Resultados)

Tabla 3

	Proporción residual del valor analítico (%)	Cambio de color
Azúcar blanca purificada	90,5	++
Glucosa	78,8	++
Fructosa	90,7	++
Azúcar isomerizado	90,8	++
D-sorbitol	100,7	-
D-manitol	99,3	-
Xilitol	100,3	-
Eritritol	99,5	-
Trehalosa	100,2	-
Jarabe de azúcar de malta reducido*	99,9	-
*Una mezcla de maltitol, sorbitol y alcohol de oligosacárido		

Como resultado, se confirmó que el uso de alcohol de azúcar o trehalosa como un edulcorante mantuvo una elevada proporción residual de fudosteína y previno el cambio de color. Además, no hubo casi cambio en el pH de cada solución debido a la adición de los edulcorantes, es decir, el cambio de pH después de siete días estuvo dentro de un permisible margen de error.

Ejemplo 4

Estudio del tipo de edulcorante para preparación líquida de fudosteína:

Soluciones acuosas que contenían 8 g de fudosteína y 0,1-0,2 g de edulcorantes mostrados en la Tabla 4 se ajustaron a pH 3,5 añadiendo ácido fosfórico. Se añadió agua purificada para que la cantidad total de cada solución fuera 100 ml, obteniendo de este modo preparaciones líquidas de fudosteína. Las preparaciones líquidas se conservaron a 70 °C durante siete días para evaluar el cambio de color de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.
(Resultados)

Tabla 4

	Cantidad (g)	Proporción residual del valor analítico (%)	Cambio de color
Stevia	0,2	100,4	-
Aspartamo	0,2	99,1	-
Sacarina sódica	0,1	99,4	-

Como resultado, se confirmó que el uso de edulcorantes con un elevado grado de dulzor mantuvo una elevada proporción residual de fudosteína y previno el cambio de color.

Ejemplo 5

Estudio de la cantidad de alcohol de azúcar en preparación líquida de fudosteína:

Soluciones acuosas que contenían 8 g de fudosteína y D-sorbitol en las cantidades mostradas en la Tabla 5 se

ajustaron a pH 3,5 añadiendo ácido fosfórico. Se añadió agua purificada para que la cantidad total de cada solución fuera 100 ml, obteniendo de este modo preparaciones líquidas de fudosteína. Las preparaciones líquidas se conservaron a 70 °C durante siete días para evaluar la proporción residual, el cambio de color y la sedimentación de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

5 (Resultados)

Tabla 5

10

	Proporción residual del valor analítico (%)	Cambio de color	Sedimentación
0%	99,6	-	-
10%	99,4	-	-
15	20%	99,0	-
	30%	99,3	-
	40%	99,9	±
20	50%	100,4	+

20

Como resultado, se confirmó que las preparaciones líquidas de fudosteína con una concentración de alcohol de azúcar de 40% o inferior, particularmente 30% o inferior, se mantuvieron estables. Además, no hubo casi cambio en el pH de cada solución debido al contenido de D-sorbitol, es decir, el cambio de pH después de siete días estuvo dentro de un permisible margen de error.

25

Ejemplo 6

Preparación líquida oral del fármaco que contenía fudosteína:

30

Se preparó una preparación líquida oral del fármaco con la siguiente formulación de acuerdo con una manera convencional. El pH de la preparación líquida del fármaco fue 3,7.

Componente	Cantidad (peso%)
Fudosteína	8 g
D-sorbitol	15 g
Caramelo	100 mg
Benzoato sódico	70 mg
Ácido málico	Cantidad apropiada
Perfume (tipo yogur)	100 mg
Agua purificada	El resto
Cantidad total	100 ml

35

La preparación fue estable sin ninguna reducción en el contenido de fudosteína, ningún cambio de color ni sedimentación. El sabor peculiar de la fudosteína se ocultó con la adición de D-sorbitol y perfume.

Ejemplo 7

40

Preparación líquida oral del fármaco que contenía fudosteína:

Se preparó una preparación líquida oral del fármaco con la siguiente formulación de acuerdo con una manera convencional. El pH de la preparación líquida del fármaco fue 3,7.

Componente	Cantidad (peso%)
Fudosteína	8 g
Eritritol	20 g
Caramelo	100 mg
Benzoato sódico	70 mg

Ácido málico	Cantidad apropiada
Perfume (tipo naranja)	100 mg
Agua purificada	El resto
Cantidad total	100 ml

La preparación fue estable sin ninguna reducción en el contenido de fudosteína, ningún cambio de color ni sedimentación. El sabor peculiar de la fudosteína se ocultó con la adición de eritritol y perfume.

5 Ejemplo 8

Preparación líquida oral del fármaco que contenía fudosteína:

10 Se preparó una preparación líquida oral del fármaco con la siguiente formulación de acuerdo con una manera convencional. El pH de la preparación líquida del fármaco fue 3,7.

Componente	Cantidad (peso%)
Fudosteína	8 g
Jarabe de azúcar de malta reducido*	20 g
Caramelo	100 mg
Benzoato sódico	70 mg
Ácido málico	Cantidad apropiada
Perfume (tipo mentol)	100 mg
Agua purificada	El resto
Cantidad total	100 ml

*Una mezcla de maltitol, sorbitol y alcohol de oligosacárido

15 La preparación fue estable sin ninguna reducción en el contenido de fudosteína, ningún cambio de color ni sedimentación. El sabor peculiar de la fudosteína se ocultó con la adición de jarabe de azúcar de malta reducido y perfume.

Ejemplo 9

Preparación líquida oral del fármaco que contenía fudosteína:

20 Se preparó una preparación líquida oral del fármaco con la siguiente formulación de acuerdo con una manera convencional. El pH de la preparación líquida del fármaco fue 3,7.

Componente	Cantidad (peso%)
Fudosteína	8 g
Trehalosa	20 g
Caramelo	100 mg
Benzoato sódico	70 mg
Ácido málico	Cantidad apropiada
Perfume (tipo chocolate)	100 mg
Agua purificada	El resto
Cantidad total	100 ml

25 La preparación fue estable sin ninguna reducción en el contenido de fudosteína, ningún cambio de color ni sedimentación. El sabor peculiar de la fudosteína se ocultó con la adición de trehalosa y perfume.

Ejemplo 10

30 Preparación líquida oral del fármaco que contenía fudosteína:

Se preparó una preparación líquida oral del fármaco con la siguiente formulación de acuerdo con una manera convencional. El pH de la preparación líquida del fármaco fue 3,7.

Componente	Cantidad (peso%)
Fudosteína	8 g
Stevia	100 mg
Caramelo	100 mg
Benzoato sódico	70 mg
Ácido málico	Cantidad apropiada
Perfume (tipo fresa)	100 mg
Agua purificada	El resto
Cantidad total	100 ml

- 5 La preparación fue estable sin ninguna reducción en el contenido de fudosteína, ningún cambio de color ni sedimentación. El sabor peculiar de la fudosteína se ocultó con la adición de stevia y perfume.

Aplicabilidad Industrial

- 10 La preparación líquida de fármaco de la presente invención es muy estable y libre de cambio de color y sedimentación durante un largo periodo de almacenamiento a pesar de la inclusión de fudosteína. Además, la preparación líquida de fármaco comprende además alcohol de azúcar, trehalosa o un edulcorante que tiene un grado elevado de dulzor como un edulcorante que oculta el sabor peculiar de la fudosteína sin causar un problema de oscurecimiento de la solución. La preparación líquida de fármaco de la presente invención tiene por lo tanto un
- 15 alto valor comercial como un expectorante y similar como una preparación líquida oral que puede tomarse fácilmente.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación líquida de fármaco que tiene un pH de 2,5 a 4,0, que comprende fudosteína y un ácido.
- 5 2. Una preparación líquida de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende alcohol de azúcar, trehalosa o un edulcorante que tiene un grado elevado de dulzor como un edulcorante.
3. La preparación líquida de fármaco de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el alcohol de azúcar es D-sorbitol, D-manitol, xilitol o eritritol.
- 10 4. La preparación líquida de fármaco de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el edulcorante que tiene un grado elevado de dulzor es stevia, aspartamo, sacarina o sacarina sódica.
- 15 5. La preparación líquida de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el ácido es uno o más ácidos seleccionados del grupo consistente en ácido hidroclicóric, ácido fosfórico, ácido sulfúric, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico y ácido fumárico.