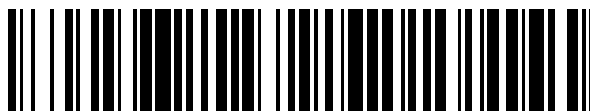


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 249**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05818055 .5**

96 Fecha de presentación: **27.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809241**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **SUSENSIONES FARMACÉUTICAS LIBRES DE COLORANTES QUE COMPRENDEN ACETAMINOFENO.**

30 Prioridad:
29.10.2004 US 978035

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2011

73 Titular/es:
**MCNEIL-PPC, INC.
GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NEW JERSEY 08558, US**

72 Inventor/es:
BUEHLER, Gail, K.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 368 249 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).

DESCRIPCION

Suspensiones farmacéuticas libres de colorantes que comprenden acetaminofeno.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas. Más particularmente, la invención se refiere a suspensiones farmacéuticas libres de colorantes que contienen al menos un agente activo substancialmente insoluble en agua, acetaminofeno.

Antecedentes de la invención

10 Los medicamentos o productos farmacéuticos administrados oralmente se administran al paciente en muchas formas, incluyendo formas sólidas, tales como, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel, o comprimidos, y formas líquidas, tales como, soluciones, por ejemplo, jarabes y elixires, emulsiones, o suspensiones. Los medicamentos administrados en forma sólida están usualmente destinados a ser tragados enteros, por lo cual, el sabor frecuente desagradable del agente activo no necesita ser tomado en cuenta en la formulación de la medicina, excepto para la adopción de medios para prevenir que el sabor sea evidente durante el corto plazo de tiempo en que la medicina está en la boca. Dichos medios pueden incluir la adopción de un recubrimiento apropiadamente fino y de disolución rápida sobre un comprimido o comprimido oblongo o el uso de una forma de cápsula de gelatina, (la cubierta exterior de gelatina de las cápsulas mantiene el agente activo dentro hasta que la cápsula ha sido tragada), o simplemente prensando un comprimido firmemente de manera tal que no comience a desintegrarse durante el corto tiempo que está destinado a permanecer en la boca.

20 Los niños, las personas ancianas, y muchas otras personas, incluyendo los pacientes impedidos o incapacitados, tienen problemas para tragar formas sólidas, por ejemplo, comprimidos enteros e incluso cápsulas. Por ello, en los casos en los que la dosificación a administrar no puede hacerse dentro de un comprimido o cápsula muy pequeña, es deseable el proporcionar la medicina o bien en una forma sólida masticable o en una forma líquida. Para muchos pacientes, incluyendo pacientes pediátricos y geriátricos, una forma de dosificación oral líquida es preferible sobre la forma de dosificación masticable dada la facilidad de la forma de dosificación líquida para ser tragada sin masticar.

25 Un problema común asociado con las formas de dosificación líquidas es el frecuente sabor desagradable de los agentes activos que se manifiesta durante el tiempo en que la forma de dosificación líquida está en la boca antes de ser tragada. Aunque las suspensiones típicamente ofrecen sabor superior que enmascara a otras formas líquidas, los expertos en la técnica saben las considerables dificultades técnicas en la producción de una suspensión estable y aceptable organolépticamente.

30 Las suspensiones son un sistema de dos fases que tiene partículas de agente activo insoluble en agua substancialmente sólido dispersadas a través del medio líquido. Una suspensión no abarca emulsiones, las cuales están destinadas a describir líquidos suspendidos dentro de vehículos líquidos o formulaciones de jarabes que contienen únicamente agentes activos farmacéuticos substancialmente completamente disueltos. Tal como se usa en la presente invención, una "partícula" puede ser un cristal, un gránulo, un aglomerado, o cualquier material sólido no disuelto. 35 Las partículas de la presente invención tienen, preferiblemente, un tamaño de partícula medio (d50%) de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 150 micrómetros, más preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 micrómetros. El reto de mantener el agente activo substancialmente insoluble en agua suspendido, que asegure la estabilidad del agente activo substancialmente insoluble en agua, y el mantenimiento de la uniformidad de la dosis durante un periodo de tiempo prolongado, ha sido ya considerado. Véanse, por ejemplo, 40 las Patentes de EE.UU. Nos. 5.409.907 y 5.374.659.

45 En una suspensión farmacéutica, típicamente al menos un agente activo está presente substancialmente en la forma de partículas sólidas no disueltas, es decir, el agente activo substancialmente insoluble en agua. Sin embargo, en cualquier sistema de este tipo, una porción de dicho agente activo puede estar en el estado disuelto. En la formulación de dichos sistemas, es ventajoso el minimizar la cantidad de fármaco presente en el estado disuelto. La minimización de la cantidad de agente activo en solución es ventajosa tanto para el sabor como para la estabilidad química y física del producto.

50 Frecuentemente se agregan colorantes a las suspensiones de productos farmacéuticos para aportar distinción y enmascarar la decoloración. Sin embargo, se ha encontrado que algunos pacientes desarrollan o tiene alergias, o son sensibles a suspensiones coloreadas o que dichas suspensiones manchan la ropa, muebles, alfombras, y similares cuando se derraman. Por ello, son muy deseables las suspensiones libres de colorantes.

55 Los agentes colorantes se agregan frecuentemente a los productos líquidos farmacéuticos para producir características aceptables farmacéuticamente, para proporcionar un factor identificativo e igualmente para proporcionar consistencia entre los lotes de un producto. Frecuentemente el color de los excipientes que se han usado para la fabricación del producto contribuye a una decoloración del producto. Frecuentemente, este color depende de los lotes de los excipientes y estos pueden cambiar durante el almacenamiento sin efecto adverso para el producto. Sin embargo, el consumidor percibiría el cambio de color como un efecto adverso sobre la eficacia del producto, dando como resultado el rechazo del producto.

La estabilidad del acetaminofeno (N-acetil para-aminofenol o "APAP") está afectada por la formulación de los excipientes que son necesarios para la fabricación de un producto aceptable.

Así, los retos para la fabricación de un producto líquido de APAP libre de colorante aceptable son muchos. En la preparación de un producto de suspensión de APAP, el formulador debe asegurar que las propiedades sensoriales sean aceptables y que el producto sea aceptable para el usuario. A este respecto, se agregan los necesarios aromas, edulcorantes y modificadores de la consistencia al producto. Además, el formulador debe igualmente tener en cuenta de los atributos farmacéuticos necesarios que deben incorporarse dentro del producto. Estos incluyen: propiedades de suspensión aceptables, estabilidad, y propiedades microbianas. Todas estas exigencias complican el reto de fabricar un producto de suspensión de APAP libre de colorante aceptable.

- 10 La Patente de EE.UU. 4.427.681 divulga una composición tixotrópica que usa como el agente de suspensión celulosa microcristalina Avicel® RC-591, la cual es una mezcla de aproximadamente 89 partes de celulosa microcristalina y 11 partes de carboximetilcelulosa sódica.

El Documento EP 620001 A1 divulga una suspensión que comprende APAP, fructosa, sorbitol, goma xantano, celulosa microcristalina Avicel® RC-591 y colorante.

- 15 La presente invención está dirigida al descubrimiento de un sistema de suspensión de APAP acuoso libre de colorante estable, que logra una forma de dosificación agradable al paladar tanto para aplicaciones geriátricas como especialmente pediátricas.

Sumario de la invención

Tal como se realiza y describe detalladamente en la presente invención, la presente invención proporciona:

- 20 una suspensión de APAP libre de colorante, que comprende, que está constituida por, y/o está esencialmente constituida por gramo por 100 ml de dicha suspensión de 1 a 15 de APAP; 0,1 a 0,25 de goma xantano; 0,4 a 1 de celulosa microcristalina; 20 a 65 de solución de sorbitol; 1 a 20 de glicerina; 0,01 a 1 de aromatizante; 20 a 50 de agua; 0,001 a 0,10 de un conservante antimicrobiano seleccionado entre el grupo constituido por butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, y combinaciones de los mismos; 0,003 a 0,20 de ácido cítrico; 0,1 a 0,5 de propileno glicol; y
25 en la que la suspensión de APAP libre de colorante tiene un pH de desde 5 hasta 6 y comprende menos de 4 g/100 ml de un azúcar reductor.

Descripción detallada de la invención

- 30 Tal como se usa en la presente invención, el término "libre de colorante" se usa en la presente invención como un adjetivo y significa que un colorante *per se* no está agregado a la composición objeto en ningún punto durante su fabricación o envasado.

Tal como se usa en la presente invención, el término "azúcar reductor" significa un azúcar que puede reaccionar químicamente con un reactivo de cobre especial conocido como solución de Fehlings (solución alcalina), mediante la cual el azúcar "reductor" reducirá esta solución de cobre a óxido de cobre (óxido cuproso). Los ejemplos de azúcares reductores incluyen, pero sin limitarse a ellos, jarabe de maíz, fructosa, y azúcares lácteos.

- 35 Tal como se usa en la presente invención, el término "substancialmente libre de un azúcar reductor" significa menos de aproximadamente 4 g/100 ml de cualquier azúcar reductor.

Tal como se usa en la presente invención, el término "APAP" significa acetaminofeno o N-acetil para-aminofenol, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, sales, ésteres, o derivados del mismo aceptables farmacéuticamente.

- 40 Tal como se usa en la presente invención, el término "substancialmente insoluble en agua" se refiere a composiciones que son insolubles, prácticamente insolubles o únicamente ligeramente solubles en agua tal como se define por la U.S. Pharmacopeia, 24th edition. Estas composiciones requieren al menos aproximadamente 100 partes de disolvente por parte de dicha composición, para una completa disolución.

- 45 La presente invención proporciona un sistema de suspensión libre de colorantes particularmente bien adaptado para uso en suspensiones farmacéuticas. Es el descubrimiento de los solicitantes el que puede formarse una suspensión farmacéutica libre de colorante estable y vertible que tiene un agente activo substancialmente insoluble en agua, APAP, en forma suspendida, y opcionalmente otros agentes activos, bien al menos un agente activo substancialmente insoluble en agua adicional, al menos un agente activo substancialmente insoluble en agua, o mezclas de los mismos, tanto en forma suspendida, disuelta, o en ambas.

- 50 La invención se describirá a continuación específicamente en términos de diversas realizaciones. Una realización incluye suspensiones acuosas del agente activo substancialmente insoluble APAP. El APAP es un medicamento usado tanto en preparaciones sin receta como en fármacos con receta para fines analgésicos y antipiréticos. Generalmente, el APAP está indicado para el alivio temporal de molestias y dolores menores asociados con el enfriamiento común, dolor de cabeza, dolor de muelas, dolores musculares, dolores de espalda, para dolores menores de artritis, para el dolor de calambres menstruales y para la reducción de la fiebre. En ciertas realizaciones, la suspen-

sión de la presente invención incluirá APAP en forma de suspensión, conjuntamente con agentes activos farmacéuticos adicionales, los cuales pueden estar presentes en forma disuelta o suspendida. Igualmente, se hará referencia también detalladamente en la presente invención a otras realizaciones preferidas de las composiciones, procesos y procedimientos de la invención.

Los agentes activos farmacéuticos adicionales adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistaminas, antitusivos, antibióticos, agentes anti-infecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agente antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestivos, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para la migraña, productos para enfermedades motoras, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, ayudantes para el sueño, agentes para el tracto urinario y mezclas de los mismos.

El agente(s) activo adicional puede seleccionarse entre bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos, y sales, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos aceptables farmacéuticamente.

El agente(s) activo adicional puede seleccionarse entre analgésicos, anti-inflamatorios, y antipiréticos, por ejemplo, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), incluyendo derivados del ácido propionico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, y similares; derivados del ácido acético: por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindaco, tolmetina, y similares; derivados del ácido fenámico: por ejemplo, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, y similares; derivados del ácido bifenilcarbodílico: por ejemplo, diflunisal, flufenisal, y similares; oxicams: por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, y similares. En una realización particularmente preferida, el agente activo está seleccionado entre NSAID derivado del ácido propiónico: por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofen, y sales, derivados, y combinaciones de los mismos aceptables farmacéuticamente. En otra realización preferida de la invención, el agente activo puede seleccionarse entre APAP, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos aceptables farmacéuticamente.

El agente(s) activo adicional puede seleccionarse entre pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfenilamina, dextrometorfano, difenilhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, doxilamina, norastemizol, cetirizina, mezclas de los mismos y sales, ésteres, isómeros, y mezclas de los mismos aceptables farmacéuticamente.

El agente o ingredientes activos están presentes en un "volumen de la dosis unitaria" de la suspensión acuosa en una cantidad eficaz terapéuticamente, la cual es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada tras la administración oral y puede ser fácilmente determinada por un experto en la técnica. En la determinación de dichas cantidades, deben considerarse el agente activo particular a ser administrado, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de dosis, la edad y peso del paciente y otros factores, tal como es sabido en la técnica. Tal como se usa en la presente invención, un "volumen de la dosis unitaria" de la suspensión acuosa es un volumen conveniente para la dosificación del producto a un paciente. Las instrucciones de dosificación indican al paciente ingerir cantidades que son múltiplos del volumen de la dosis unitaria dependiendo, por ejemplo, de la edad y peso del paciente. Típicamente, el volumen de la dosis unitaria de la suspensión contendrá una cantidad de agente(s) activo que eficaz terapéuticamente para el paciente más pequeño. Por ejemplo, los volúmenes de las dosis unitarias adecuadas pueden incluir una cucharilla de café llena (aproximadamente 5 ml), una cuchara grande llena (aproximadamente 15 ml), un cuentagotas lleno, o un mililitro.

En una realización, en la cual el primer agente activo es APAP, la proporción de agente activo en la suspensión es desde 80 hasta 160 mg por cucharilla de café llena, o 1,6 a 3,2 gramos por 100 ml, o 1 a 4% p/v.

Se ha encontrado por el autor de la presente invención, que la combinación sin igual de APAP conteniendo sorbitol y sacarosa a un pH de desde 5,1 hasta 5,9, produce suspensiones de APAP dispersadas de manera homogénea y ventajosamente estables al almacenamiento.

La suspensión farmacéutica de la presente invención puede contener al menos un agente activo farmacéutico adicional. Dicho agente activo farmacéutico puede ser una antihistamina, un antitusivo, guaifenesina, y un simpaticomimético.

Los ejemplos de antihistaminas incluyen las seleccionadas entre el grupo constituido por maleato de clorfeniramina, terfenadina, astemizol, hidrocloreuro de difenhidramina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de antitusivos incluyen los seleccionados entre el grupo constituido por dextrometorfano HBr, hidrocloreuro de difenhidramina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de simpaticomiméticos incluyen los seleccionados entre el grupo constituido por hidrocloreuro de pseudoefedrina, fenilpropanolamina y mezclas de los mismos.

La suspensión de la presente invención puede incluir igualmente una composición enmascaradora del sabor para enmascarar el sabor amargo de los agentes activos en la composición, particularmente el acetaminofeno suspendido. Generalmente, la composición enmascaradora del sabor contiene al menos un agente edulcorante y al menos un agente aromatizante. Los agentes aromatizantes agregados a la mezcla deberían de ser del tipo y cantidad deseada para que la suspensión particular cumpla las preferencias dictadas por el consumidor al que se destina dicha suspensión, por ejemplo, pediátrico o adulto.

Los agentes edulcorantes adicionales adecuados son azúcares no reductores, y edulcorantes de alta intensidad. Los ejemplos de azúcares no reductores adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, los heterodisacáridos sacarosa, rafinosa, estaquiosa; el homodisacárido no reductor tetrahalosa; y los homo-oligosacáridos no reductores ciclomaltohexa(...deca)osa (también conocido como dextrinas Schardinger).

La cantidad de edulcorante azúcar usado en la suspensión variará dependiendo del grado de edulcoración deseado para la suspensión particular. Generalmente, la cantidad de edulcorante azúcar estará dentro del intervalo de desde 0 hasta 110 gramos por 100 ml de la suspensión. La cantidad de edulcorante azúcar puede estar igualmente dentro del intervalo de desde 40 gramos hasta 100 gramos por 100 ml de suspensión.

Los edulcorantes de alta intensidad solubles en agua pueden igualmente usarse en lugar de, o además de, los edulcorantes azúcar. Los ejemplos de edulcorantes de alta intensidad adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, sucralosa, aspartamo, sacarina, acesulfamo, ciclamato, y sales y combinaciones de los mismos aceptables farmacéuticamente. La cantidad de edulcorante de alta intensidad usado en la suspensión variará dependiendo del grado de edulcoración deseado para la suspensión particular. Generalmente, la cantidad de edulcorantes de alta intensidad usados en la suspensión puede variar dentro del intervalo de 0 hasta 5 gramos por 100 ml de suspensión. En realizaciones que usan el edulcorante de alta intensidad, tal como sucralosa, aspartamo, acesulfamo, sacarina y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente, la proporción de edulcorante de alta intensidad es desde 0 hasta 1 gramo por 100 ml de suspensión, siendo una proporción útil desde 0 hasta 0,5 gramos por 100 ml de suspensión.

La suspensión farmacéutica de la presente invención comprende menos de 4 g/100 ml de azúcares reductores. Los azúcares reductores monosacáridos no adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, glucosa, fructosa, galactosa, ribosa, mannosu, sorbosa, arabinosa, y xilosa. Los oligosacáridos reductores no adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, celobiosa, isomaltosa, maltosa, gentibiosa, laminaribiosa, maltotriosa, maltotetrosa, maltopentosa, maltohexosa. Los azúcares reductores heterodisacáridos incluyen, pero sin limitarse a ellos, lactosa, lactulosa, maltulosa, melibiosa. Los azúcares reductores son hidroxi aldehídos e hidroxi cetonas de cadena abierta, y se oxidan fácilmente para formar ácidos. Los grupos amino básicos de proteínas, péptidos, y aminoácidos se agregan fácilmente mediante una reacción de condensación a los grupos carbonilo de azúcares acíclicos (reductores). La reacción de Maillard, una reacción bien conocida que da como resultado una formación de color pardo, tiene lugar mediante la enolización de las glicosilaminas resultantes. Un segundo tipo de reacción de descomposición de azúcar, que da igualmente como resultado una formación de color pardo, se produce de la enolización de hidroxialdehídos y hidroxiketonas a pH menor de 4 y a temperaturas elevadas, seguido de deshidratación para formar furfurales (2-furaldehídos). Este tipo de reacción se denomina a veces como "caramelización".

Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas naturales y/o artificiales tales como mentas (es decir, menta piperita, etc.), mentol, cinnamón, vainilla, vainilla artificial, chocolate, chocolate artificial, aromas de frutas naturales y/o artificiales (por ejemplo, cereza, uva, naranja, fresa, etc.) y combinaciones de dos o más de los mismos. Los agentes aromatizantes son frecuentemente mezclas complejas de compuestos químicos disueltos o dispersados en un medio inerte, tal como, propileno glicol. Estas soluciones o dispersiones se proporcionan generalmente como un componente menor de la suspensión en cantidades eficaces para proporcionar un aroma apetecible a la suspensión.

El enmascaramiento óptimo del sabor del agente activo farmacéuticamente sólido en la suspensión, puede lograrse limitando la cantidad de agua en la suspensión disponible para solubilizar el agente(s) activo. La cantidad mínima de agua debe proporcionar también a la suspensión una base acuosa suficiente para impartir el grado deseado de hidratación de los agentes de suspensión.

El pH de la suspensión debería optimizarse con el fin de minimizar la solubilidad y maximizar la estabilidad química de todo sabor desagradable y del agente activo susceptible de hidrólisis, APAP. De manera ideal, el pH de la solución debería ser tan próximo como sea posible a 2 unidades de pH por encima del pKa de un agente activo básico, y tan próximo como a 2 unidades de pH por debajo del pKa de un agente activo ácido. El pH de la suspensión debería estar dentro del intervalo de desde 5 a 6, por ejemplo, desde 5,1 a 5,9. La solución puede tamponarse usando agentes de ajuste del pH para mantener el pH de la solución dentro del intervalo de pH deseado. Se agrega ácido cítrico a la solución para estabilizar el pH de la suspensión a entre 5 y 6, por ejemplo, desde 5,1 hasta 5,9. De manera ventajosa, se agrega ácido cítrico dado que este intervalo de pH potenciará la estabilidad de la suspensión farmacéutica libre de colorante. Un pH útil para la suspensión cuando el APAP es el ingrediente activo usado, es entre 5,1 y 5,9 dado que el APAP desarrollará la menor degradación en suspensión. Para su actividad dentro de este intervalo de pH se seleccionan conservantes antimicrobianos.

Los conservantes usados en las suspensiones libres de colorante están seleccionados dentro del grupo constituido por butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos. Los derivados del ácido paraaminobenzoico, por ejemplo, butilparabeno, metilparabeno, y propilparabeno, son ingredientes conservantes particularmente útiles para agregar a una suspensión farmacéutica libre de colorante que contenga APAP, debido a su superior actividad en el intervalo de pH de desde 5 hasta 6. En una realización particularmente útil, la suspensión farmacéutica libre de colorante de la presente invención está substancialmente libre de ácido benzoico y sus derivados, dado que estos tienen actividad sub-óptima en el intervalo de pH.

Para suspensiones farmacéuticas libres de colorante que contienen APAP, es útil que el conservante propilparabeno está presente dentro del intervalo de desde 0,01 hasta 0,1 gramo por 100 ml de la suspensión farmacéutica libre de colorante y el butilparabeno esté presente dentro del intervalo de desde 0,01 hasta 0,1 gramo por 100 ml de la suspensión farmacéutica libre de colorante. Lo más útil es que el propilparabeno esté presente a una concentración de 0,045 gramos por 100 ml de la suspensión farmacéutica libre de colorante y el butilparabeno esté presente a una concentración de 0,045 gramos por 100 ml de la suspensión farmacéutica libre de colorante.

La suspensión farmacéutica libre de colorante de la presente invención está libre de agentes colorantes, tales como, colorantes, o lacas. No obstante, la suspensión farmacéutica libre de colorante de la presente invención, puede opcionalmente incorporar ciertos pigmentos, por ejemplo, dióxido de titanio y similares, como opacificantes.

Igualmente, las suspensiones pueden contener uno o más de los siguientes aditivos agentes desespumantes, tensioactivos; electrolitos (usualmente los cationes monovalentes son los preferidos); y agentes secuestrantes.

En ciertas realizaciones opcionales, la suspensión farmacéutica libre de colorante de la invención puede usar un tensioactivo para uso como un agente humectante para ayudar a la dispersión de ciertos agentes activos hidrófobos. En otras ciertas realizaciones, la suspensión de la invención puede estar substancialmente libre de tensioactivo. En realizaciones que usan un tensioactivo, un tensioactivo útil es un éster oleato de sorbitano, particularmente, mono-oleato de polioxietileno sorbitano también conocido como polisorbato 80.

En una realización particularmente útil, el componente espesante incluye goma xantano como un agente estructurante primario y una combinación co-procesada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (tal como la disponible comercialmente de FMC como Avicel-RC 591), como un agente estructurante secundario.

La goma xantano es un carbohidrato natural de alto peso molecular, específicamente, un polisacárido. La goma xantano adecuada para uso en la presente invención es un polisacárido de alto peso molecular producido por la *Xanthomonas campestris*. Las técnicas y levaduras para la producción de este polisacárido están descritas en las Patentes de EE.UU. Nos. 4.752.580 y 3.485.719. La goma xantano usada en la presente invención debería tener una viscosidad en una solución de sal al uno por ciento de desde 1000 hasta 1700 cP (mPa-seg). La viscosidad de la solución al uno por ciento debería medirse a 25°C con viscosímetro Brookfield SynchroLextric modelo LV a 60 rpm, aguja no. 3. La goma xantano se encuentra disponible procedente de diversos suministradores comerciales tal como RT Vanderbilt Company y CP Kelco. Los ejemplos de gomas xantano adecuadas son Keltrol, Keltrol F, Keltrol T, Keltrol TF, Xantural 180 y Vanzan NF-ST.

En una realización útil, el agente estructurante secundario usado en la presente invención es un microcristal co-precipitado seco de celulosa y carboximetilcelulosa sódica. La carboximetilcelulosa sódica se usa comúnmente como un co-precipitado en celulosa microcristalina. Es particularmente útil si la carboximetilcelulosa sódica está incluida dentro del intervalo de desde 8 por ciento en peso hasta 19 por ciento en peso del peso total del microcristal co-precipitado de celulosa y carboximetilcelulosa sódica. Son útiles los productos de celulosa microcristalina que tienen dentro del intervalo del 8 a 14 por ciento en peso de carboximetilcelulosa sódica. Estas mezclas tal como han sido descritas anteriormente se encuentran comercialmente disponibles de una diversidad de fuentes, incluyendo FMC bajo la marca comercial Avicel® CL-611, Avicel® RC-581 y Avicel® RC-591.

El componente espesante puede comprender opcionalmente un agente hinchante que, cuando se expone a un ambiente acuoso apropiado, se expande y puede reaccionar con el agente estructurante. El almidón pregelatinizado es un agente hinchante particularmente bueno. El almidón pregelatinizado, también conocido como almidón "instantáneo" está precocido de manera tal que se hincha y comienza a espesar instantáneamente cuando se agrega a agua fría. Un almidón pregelatinizado particularmente adecuado se prepara a partir de almidón grado alimenticio de maíz, modificado, estabilizado y encerado, y comercialmente disponible de la National Starch Company como almidón instantáneo, Ultrasperse M.

En ciertas realizaciones, se usa en la presente invención un agente de suspensión auxiliar opcional. El agente de suspensión auxiliar puede seleccionarse entre el grupo constituido por hidroxietilcelulosa y una sal aceptable farmacéuticamente de carboximetilcelulosa. Las sales aceptables farmacéuticamente adecuadas de carboximetilcelulosa incluyen sales de sodio y calcio de un policarboximetil éter de celulosa, disponible comercialmente como carboximetilcelulosa sódica, USP y carboximetilcelulosa cálcica, NF. La carboximetilcelulosa sódica, USP, contiene entre 6,5 y 7,5% en peso de sodio sobre una base en seco y se encuentra disponible comercialmente de Aqualon Co. bajo la designación de producto Aqualon. La hidroxietilcelulosa es un poli(hidroxietil) éter de celulosa parcial-

mente substituido. La hidroxixelulosa, NF, se encuentra comercialmente disponible de Aqualon Co. bajo la designación de producto Natrosol.

Un procedimiento adecuado para la preparación de la composición de la suspensión farmacéutica acuosa incluye las etapas secuenciales siguientes:

- 5 (a) adición desde aproximadamente 35 hasta 40 por ciento de agua para lograr un volumen adecuado para mezclado;
- (b) dispersión desde 0,5 hasta 1,0% de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesada) y desde 0,1 hasta 0,2% de goma xantano y mezclado hasta hidratación;
- 10 (c) adición desde 10 hasta 50% de sorbitol, en peso por volumen de la suspensión total, seguida de 5 a 20% de glicerina;
- (d) opcionalmente, adición desde 20 hasta 50% de azúcar, preferiblemente sacarosa, en peso por volumen de la suspensión total a la etapa de dispersión (c) en algunas realizaciones y mezclado hasta que los ingredientes estén uniformemente dispersados en la mezcla;
- 15 (e) adición de suficiente polvo anhidro de ácido cítrico como para rebajar el pH de la solución a entre 5 a 6 a la mezcla de la etapa (d) hasta que los ingredientes estén uniformemente dispersados a través de la mezcla; o en algunas realizaciones, se agrega polvo anhidro de citrato sódico para ajustar el pH;
- (f) adición de una mezcla de 0,03 a 0,06% de propilparabeno y desde 0,03 hasta 0,06% de butilparabeno solubilizada en 0,1 a 1,0% de propileno glicol;
- 20 (g) adición del primer agente activo, es decir, desde 3 hasta 12% de APAP, seguido del sistema aromatizante desde 0,05 hasta 0,15% y edulcorante de alta intensidad adecuado, por ejemplo, desde 0,1 hasta 0,2% de sucralosa; y
- (h) adición y mezclado de suficiente agua a la mezcla de la etapa (g) como para producir una suspensión farmacéutica libre de colorante del 100% del volumen deseado.

En realizaciones útiles del procedimiento, se agrega una cantidad eficaz de conservante, tal como, por ejemplo, propilparabeno y butilparabeno, a la mezcla en la etapa (f) y la suspensión en la etapa (h) se somete a una etapa de desaireación con el fin de que el volumen de la suspensión esté ajustado al 100% mediante la adición de agua después de dicha desaireación. Los ingredientes aromatizantes agregados a la mezcla en la etapa (g) pueden ser del tipo y cantidad deseada para que la suspensión particular cumpla las preferencias dictadas por el consumidor al cual está destinada dicha suspensión, por ejemplo, pediátrico o adulto. En los ejemplos siguientes, se suministra un ejemplo más detallado de un procedimiento útil de la presente invención.

La viscosidad de la suspensión se mide usando un viscosímetro Brookfield LV equipado con aguja #31. La muestra procedente de una botella sin abrir se dispensó dentro de la cámara de la muestra y se equilibró en un baño de agua a 25°C. Después del equilibrado, la muestra se agitó a 1,5 rpm y se leyó la viscosidad después de 2 minutos.

La viscosidad útil de la suspensión de la presente invención es desde 1500 a 7000 mPa.s, por ejemplo, no menor de 1800 mPa.s, o no menor de 2300 mPa.s, cuando se mide de acuerdo con el procedimiento anterior.

Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación mediante ejemplos. Los ejemplos no están destinados a ser limitativos del ámbito de la presente invención, sino que leídos conjuntamente con la descripción general y detalla anterior, proporcionan un conocimiento adicional de la presente invención y una descripción de un procedimiento preferido para la preparación de las composiciones de la invención.

Ejemplo 1

<u>Suspensión de APAP libre de colorante</u>		
Ingrediente	Cantidad (% p/v)	% de sólidos
Agua purificada, USP	45	0
Solución de sorbitol, USP al 70%	20	14
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) NF	0,70	0,70

(Cont.)

<u>Suspensión de APAP libre de colorante</u>		
Ingrediente	Cantidad (% p/v)	% de sólidos
Goma xantano NF	0,14	0,14
Glicerina USP	10	10
Sacarosa NF	45	45
Ácido cítrico USP anhidro	0,006	0,006
Propileno glicol USP	0,25	0,25
Butilparabeno NF	0,045	0,0125
Propilparabeno NF	0,045	0,045
Acetaminofeno USP, polvo fino	3,2	3,2
Concentrado líquido de sucralosa	0,30	0,075
Agentes aromatizantes	0,07	0,34
TOTAL	100 ml	74% sólidos 51% agua

INSTRUCCIONES DE PROCESADO

- 5 1. A un recipiente tarado equipado con mezclador en vacío de alto cizallado, agregar desde aproximadamente 35 hasta aproximadamente 40 por ciento en peso de agua purificada para lograr un volumen adecuado para mezclado.
2. Dispersar desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,0% de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) y desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,2% de goma xantano y mezclar hasta hidratación.
- 10 3. Agregar solución de sorbitol seguido de glicerina y mezclar.
4. Agregar sacarosa y mezclar hasta disolver.
5. Agregar polvo anhidro de ácido cítrico seguido de propilparabeno y butilparabeno predisolubles en propileno y mezclar hasta disolver.
6. Dispersar el APAP seguido de sucralosa y sistema de aroma y mezclar.
- 15 7. Llevar la suspensión hasta volumen final con agua purificada, y mezclar bajo vacío para desairear.

Lo anterior produce un tamaño de lote de aproximadamente 7570 litros de suspensión de acetaminofeno libre de colorante (100 mg/5 ml) a un pH de 5,5.

Ejemplo 2 (para ilustración únicamente)

<u>Gotas de suspensión de APAP libre de colorante</u>		
Ingrediente	Cantidad (% p/v)	% de sólidos
Agua purificada, USP	36	0
Solución de sorbitol, USP al 70%	62	43,4
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) NF	0,70	0,70

(Cont.)

<u>Gotas de suspensión de APAP libre de colorante</u>		
Ingrediente	Cantidad (% p/v)	% de sólidos
Goma xantana Nf	0,14	0,14
Glicerina USP	10	10
Ácido cítrico USP anhidro	0,002	0,002
Propileno glicol USP	0,25	0,25
Butilparabeno NF	0,045	0,0125
Propilparabeno NF	0,045	0,045
Acetaminofeno USP, polvo fino	10	10
Concentrado líquido de sucralosa	0,50	0,125
Agentes aromatizantes	0,082	0,082
TOTAL	100 ml	65% sólidos 55% agua

INSTRUCCIONES DE PROCESADO

- 5 1. A un recipiente tarado equipado con mezclador en vacío de alto cizallado, agregar aproximadamente 35 por ciento en peso de agua purificada y aproximadamente 24 por ciento en peso de solución de sorbitol para lograr un volumen adecuado para mezclado.
2. Dispersar desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 1,0% de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) y desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,2% de goma xantano y mezclar hasta hidratación.
- 10 3. Agregar solución de sorbitol remanente seguido de glicerina y mezclar.
4. Agregar polvo anhidro de ácido cítrico seguido de propilparabeno y butilparabeno predisueltos en propileno y mezclar hasta disolver.
5. Agregar el APAP seguido de sucralosa y sistema de aroma y mezclar para dispersar.
6. Llevar la suspensión hasta volumen final con agua purificada, y mezclar bajo vacío para desairear.
- 15 Lo anterior produce un tamaño de lote de aproximadamente 3785 litros de gotas de suspensión de acetaminofeno libre de colorante (80 mg/0,8 ml) a un pH de 5,5.

Ejemplo 3

Forma de dosificación de gotas de suspensión de APAP libre de colorante, dextrometorfano HBr y pseudoefedrina HCl

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Agua purificada, USP	35
Solución de sorbitol, USP al 70%	62
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) NF	0,90
Dextrometorfano HBr USP	0,3125

(Cont.)

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Goma xantano NF	0,18
Glicerina USP	5
Citrato sódico USP anhidro	0,018
Propileno glicol USP	0,25
Butilparabeno NF	0,045
Propilparabeno NF	0,045
Pseudoefedrina HCl USP	0,9375
Acetaminofeno USP, polvo fino	10
Concentrado líquido de sucralosa	0,60
Agentes aromatizantes	0,092
TOTAL	100 ml

5 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el hidrobromuro de dextrometorfano se agregó y mezcló para disolverlo entre la hidratación de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) y goma xantano. El hidrocloreto de pseudoefedrina se agregó y mezcló para disolver justamente antes de la adición del acetaminofeno. En lugar del polvo anhidro de ácido cítrico, se agregó polvo anhidro de citrato sódico para el ajuste del pH.

Ejemplo 4 (para ilustración únicamente)

APAP libre de colorante, dextrometorfano HBr, pseudoefedrina HCl y clorfeniramina

<u>Forma de dosificación de suspensión de maleato</u>	
Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Agua purificada, USP	44
Solución de sorbitol, USP al 70%	20
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) NF	0,70
Dextrometorfano HBr USP	0,10
Goma xantano NF	0,14
Glicerina USP	10
Sacarosa NF	45
Propileno glicol USP	0,25
Butilparabeno NF	0,045
Propilparabeno NF	0,045
Maleato de clorfeniramina USP	0,02
Pseudoefedrina HCl USP	0,30

(Cont.)

<u>Forma de dosificación de suspensión de maleato</u>	
Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Actaminofeno USP, polvo fino	3,2
Concentrado líquido de sucralosa	0,40
Agentes aromatizantes	0,08
TOTAL	100 ml

- 5 Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que el hidrobromuro de dextrometorfano se agregó y mezcló para disolverlo entre la hidratación de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) y la goma xantano. El maleato de clorfeniramina y el hidrocloreuro de pseudoefedrina se agregaron y mezclaron para disolverlos justamente antes de la adición del acetaminofeno.

Ejemplo 5

Comparación de suspensiones que contienen HFCS y suspensiones substancialmente libres de azúcares reductores

<u>Gotas de suspensión de acetaminofeno libre de colorante, dextrometorfano HBr y pseudoefedrina HCl</u>				
Ingrediente	Cantidad (% p/v), substancialmente libre de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 5% de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 10% de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 20% de azúcar reductor
Agua purificada, USP	38	38	38	38
Solución de sorbitol, USP al 70%	62	57	52	42
Jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 55%	0	5	10	20
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (co-procesadas) NF	0,90	0,90	0,90	0,90
Dextrometorfano HBr USP	0,3125	0,3125	0,3125	0,3125
Goma xantano NF	0,18	0,18	0,18	0,18
Glicerina USP	5	5	5	5
Citrato sódico anhidro USP	0,018	0,018	0,018	0,018
Propileno glicol USP	0,25	0,25	0,25	0,25
Butilparabeno NF	0,045	0,045	0,045	0,045
Propilparabeno NF	0,045	0,045	0,045	0,045
Pseudoefedrina HCl USP	0,9375	0,9375	0,9375	0,9375
Acetaminofeno USP, polvo fino	10	20	10	10
Concentrado líquido de sucralosa	0,60	0,60	0,60	0,60
Agentes aromatizantes	0,092	0,092	0,092	0,092

(Cont.)

<u>Gotas de suspensión de acetaminofeno libre de colorante, dextrometorfano HBr y pseudoefedrina HCl</u>				
Ingrediente	Cantidad (% p/v), substancialmente libre de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 5% de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 10% de azúcar reductor	Cantidad (% p/v), 20% de azúcar reductor
TOTAL	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Se llevó a cabo el procedimiento del Ejemplo 3, excepto que en las suspensiones que contenían las diversas proporciones de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 55%, se eliminó una porción de solución de sorbitol USP al 70% para permitir la adición. Las 4 muestras se envasaron y se sometieron bajo condiciones de estrés de 40°C y 50°C durante varias semanas. Después de observación de las muestras extraídas de las condiciones de estrés a diferentes periodos de tiempo, por ejemplo, 1 semana, 2 semanas, etc., se observó un incremento de la proporción de decoloración desarrollada en las muestras que contenían jarabe de maíz con alto contenido en fructosa al 55%.

Decoloración de muestras sometidas a estrés de temperatura en gotas de suspensión de acetaminofeno libre de colorante, dextrometorfano HBr y pseudoefedrina HCl.

Comparación de suspensiones que contienen HFCS y suspensiones substancialmente libres de azúcares reductores				
Observación de color *	Substancialmente libre de azúcar reductor	5% p/v de azúcar reductor	10% p/v de azúcar reductor	20% p/v de azúcar reductor
Sometidas a estrés 1 mes a 50°C	3	4	4	5
Sometidas a estrés 2 meses a 40°C	2	3	3	4
* Observaciones de color: NC: Sin cambio 1: Cambio muy ligero, observable para un analista entrenado 2: Cambio definido, observable para un analista entrenado 3: Cambio, observable escasamente para un consumidor 4: Cambio definido, observable para un consumidor 5: Cambio extremo				

Las suspensiones que contienen azúcar reductor en una proporción tan baja como del 5% p/v muestran decoloración más observable que la suspensión preferida sin azúcar reductor.

El ámbito de la presente invención no está limitado por la descripción, ejemplos y usos sugeridos en la presente invención. Por ejemplo, pueden agregarse medicamentos adicionales a la suspensión acuosa para proporcionar una combinación de medicación. La aplicación de las composiciones y del procedimiento de la presente invención para usos médicos y farmacéuticos puede realizarse mediante cualquier procedimiento y técnica clínica, médica y farmacéutica actualmente o en el futuro conocidas para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión farmacéutica libre de colorante, que comprende por gramo por 100 ml de dicha suspensión:

(a) desde 1 hasta 15 de acetaminofeno (APAP);

(b) desde 0,1 hasta 0,25 de goma xantano;

5 (c) desde 0,4 hasta 1 de celulosa microcristalina;

(d) desde 20 hasta 65 de solución de sorbitol;

(e) desde 1 hasta 20 de glicerina;

(f) desde 0,01 hasta 1 de aromatizante;

(g) desde 20 hasta 50 de agua;

10 (h) desde 0,001 hasta 0,10 de un conservante antimicrobiano seleccionado entre el grupo que consiste en butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y combinaciones de los mismos;

(i) desde 0,003 hasta 0,20 de ácido cítrico;

(j) desde 0,1 hasta 0,5 de propileno glicol; y

15 en la que la suspensión de APAP libre de colorante tiene un pH de desde 5 hasta 6 y en la que la suspensión contiene menos de 4 g/100 ml de un azúcar reductor.