

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 262**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2000 E 00304912 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1059084**

54 Título: **Composiciones líquidas de absorción rápida que contienen una amina y un AINE**

30 Prioridad:

10.06.1999 US 329900

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.03.2013

73 Titular/es:

**MCNEIL-PPC, INC (100.0%)
Grandview Road Skillman
New Jersey 08558 , US**

72 Inventor/es:

**GELOTTE, CATHY KLECH;
HILLS, JOANNA F.;
PENDLEY, CHARLES E. II y
SHAH, MANOJ N.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 397 262 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

Composiciones líquidas de absorción rápida que contienen una amina y un AINE

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a fármacos que contienen una combinación de un compuesto ácido analgésico/antiinflamatorio y una amina farmacológicamente activa en una forma de dosificación líquida.

Antecedentes de la invención

10 Los productos que combinan múltiples principios farmacéuticamente activos están disponibles comercialmente por todo el mundo. Los consumidores adquieren estos fármacos porque alivian varios síntomas a la vez. Por ejemplo, el ibuprofeno y la pseudoefedrina se venden en combinación en formas sólidas, tales como comprimidos, cápsulas y polvos para reconstituir. El ibuprofeno es un agente analgésico/antipirético eficaz, mientras que la pseudoefedrina es un descongestivo eficaz. La combinación de estos dos principios activos es particularmente eficaz en el alivio de los dolores de cabeza por congestión de los senos, y en los síntomas del catarro y la gripe. En la Patente de Estados Unidos 4.552.899 se desvelan combinaciones de ibuprofeno y pseudoefedrina.

15 Aunque se sabe que estos productos son eficaces, los consumidores que los usan buscan un alivio más rápido de los síntomas. En consecuencia, se sigue sintiendo la necesidad de desarrollar productos que proporcionen un alivio más rápido al consumidor.

20 Se ha intentado mejorar la tasa del inicio de la actividad de varios fármacos, incrementando sus tasas de absorción en el torrente sanguíneo tras la administración oral. Por ejemplo, la solicitud PCT WO98/38983 desvela un procedimiento para mejorar la tasa de absorción del analgésico paracetamol, combinándolo con bicarbonato sódico en una formulación en comprimido o cápsula en una relación de pesos específica. Irwin y col. [J. Pharm. Sci. 58(3), Marzo 1969] demostraron el aumento de absorción de la isopropamida, un compuesto de amonio cuaternario, cuando se administraba en combinación con un gran exceso molar de tricloroacetato en una solución. Meyer y Manning [Pharm. Res. 15(2), 1998] analizan el uso del emparejamiento de iones hidrófobos para aumentar la biodisponibilidad de fármacos constituidos por péptidos y proteínas poco liposolubles.

25 Ahora se ha descubierto, de forma inesperada, que se mejora la tasa de absorción de una amina farmacéuticamente activa (tal como la pseudoefedrina) cuando la amina se formula junto a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (tal como el ibuprofeno) en un medio líquido, en el que el medio líquido es el agua.

Sumario de la invención

30 De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición líquida estable como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los perfiles farmacocinéticos del ibuprofeno en formas de dosificación líquidas.
La figura 2 muestra los perfiles farmacocinéticos de la pseudoefedrina en formas de dosificación líquidas.
La figura 3 muestra los perfiles farmacocinéticos de la pseudoefedrina en formas de dosificación sólidas.

Descripción detallada de la invención

35 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, comúnmente denominados AINE, para su uso en la presente invención se conocen bien en la técnica. Pueden seleccionarse entre los derivados del ácido propiónico, los derivados del ácido acético, los derivados del ácido fenámico y los derivados del ácido bifenilcarboxílico. En consecuencia, se entiende que el término AINE, como se usa en el presente documento, significa cualquier compuesto analgésico no narcótico antiinflamatorio no esteroideo, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que pertenezcan a las clases de compuestos indicadas anteriormente. Las sales aceptables incluyen las de sodio, potasio, arginina, lisina y similares.

40 Los ejemplos específicos de los derivados del ácido propiónico incluyen el ibuprofeno, el naproxeno, el naproxeno sódico, el fenoprofeno, el ketoprofeno y similares. Los derivados adecuados del ácido acético incluyen la indometacina, el zomepirac, el sulindac y similares. Los derivados adecuados del ácido fenámico incluyen el ácido mefenámico y el meclofenamato sódico. Los derivados adecuados del ácido bifenilcarboxílico incluyen el diflunisal y el flufenisal. Los AINE preferidos son el ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno. Se entiende que la aspirina no está incluida en la definición de AINE que se usa en la presente invención.

45 La dosificación del AINE variará de acuerdo con la potencia del compuesto específico. Las dosis terapéuticas de estos analgésicos se conocen bien en la técnica y se pueden encontrar en la Physician's Desk Reference (Medical Economics Company, Montvale, NJ). La dosificación preferida del AINE ibuprofeno es de 40 - 800 miligramos cada 4 a 6 horas.

Las aminas farmacéuticamente aceptables incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias. Las aminas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen la pseudoefedrina, la fenilpropanolamina, el dextrometorfano, la clorfeniramina, la difenhidramina, la loratadina, la fexofenadina y la citiracina, la famotidina, la ranitidina, la cimetidina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 La dosificación de la amina variará de acuerdo con la potencia del compuesto específico. Las dosis terapéuticas para estos analgésicos son bien conocidas en la técnica y pueden encontrarse en la Physician's Desk Reference (Medical Economics Company, Montvale, NJ). La dosificación preferida de la amina pseudoefedrina es de 15 a 60 miligramos cada 4 a 6 horas, siendo la combinación preferida 100 miligramos de ibuprofeno y 15 miligramos de pseudoefedrina por cada dosis de 5 ml.

10 La presente invención contempla que el AINE y la amina deben estar en una forma líquida estable, que es una suspensión. En el líquido se emplearán estabilizantes de la suspensión, o agentes solubilizantes y diluyentes adecuados que se conocen en la técnica. Como se usa en el presente documento, se entiende que las formas líquidas estables son sistemas que mantienen propiedades físicas, químicas y microbianas aceptables durante al menos 20 días, preferentemente durante al menos 12 meses, y aún más preferentemente durante al menos 24
15 meses en un envase farmacéutico normal, en las condiciones habituales que se encuentran en la distribución y el almacenamiento de un producto líquido.

El AINE estará disuelto o suspendido, pero preferentemente suspendido, mientras que la amina estará sustancialmente disuelta en el medio líquido. Como se usan en el presente documento, las suspensiones se entienden como un sistema en el que pequeñas partículas están dispersas más o menos uniformemente en un
20 medio líquido. Las suspensiones emplearán agentes de suspensión y dispersión adecuados que son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos N° 5.375.659. Los ejemplos de tales materiales de suspensión incluyen, pero no se limitan a policarbohidratos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados del almidón, goma de xantano, carragenina, goma de algarrobo y similares; agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio y alquilsulfatos de polioxietileno; sulfonatos tales como compuestos de amonio cuaternario;
25 materiales no iónicos tales como éteres de alcohol graso-polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de sorbitán-polioxietileno. Un sistema preferido como el desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 5.374.659 comprende goma de xantano, almidón pregelatinizado y monooleato de polioxietileno sorbitán. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Edición, Osal and Hoover Editors, 1975, se presentan otros agentes.

30 Los agentes de suspensión se emplean a niveles del 0,1 al 5 por ciento en peso, preferentemente del 0,25 al 3 y aún más preferentemente del 0,5 al 2 por ciento en peso. El sistema disolvente es agua.

Las composiciones de la presente invención pueden contener también, además de los componentes del AINE y la amina, otros principios farmacéuticamente activos incluyendo antihistamínicos, descongestivos, antitusivos, y expectorantes. Típicamente, estos principios farmacéuticamente activos se proporcionan en sus dosificaciones
35 eficaces que son conocidas, véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos 4.552.889.

En las composiciones de la presente invención la exposición de la amina a los humanos está aumentada poco tiempo después de la dosificación, cuando se comparan con otras composiciones de aminas. La exposición temprana al fármaco se mide por el área bajo la curva de concentración en la sangre, el plasma o el suero, desde el momento en que el fármaco es ingerido hasta 1 o 2 horas más tarde (ABC_{1H} o ABC_{2H}). La exposición total al fármaco
40 es el área bajo la curva que se extrapola a un tiempo infinito ($ABC_{INFINITO}$). Un estudio comparativo ha demostrado un aumento temprano de la exposición a la amina (ABC_{1H} o ABC_{2H}) con respecto al que se obtiene en ausencia de una cantidad eficaz de un AINE en la forma líquida.

Las composiciones de la presente invención dan lugar a una exposición temprana a la amina en el torrente sanguíneo del consumidor en la primera hora (ABC_{1H}) que es un 10% más alta, preferentemente más del 40% más alta, y aún más preferentemente más del 80% más alta que la exposición temprana de la misma amina desde un
45 producto líquido de un único ingrediente. Además, las composiciones de la presente invención dan lugar a una exposición temprana de la amina en el torrente sanguíneo del consumidor en las 2 primeras horas (ABC_{2H}) que es aproximadamente un 10% más alta, preferentemente más del 20% más alta, y aún más preferentemente más del 40% más alta que la exposición temprana de la misma amina desde un producto líquido de un único ingrediente

Además, las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una C_{MAX} aumentada, siendo la C_{MAX} la máxima concentración de la amina en la sangre, el plasma o el suero, que se alcanza antes en comparación con otras composiciones líquidas de amina. Este cambio también indica que existe una tasa incrementada o un aumento de la absorción de la amina farmacéuticamente aceptable, cuando se compara con las aminas en ausencia del
50 AINE. Las composiciones de la presente invención proporcionan una concentración máxima de amina en el torrente sanguíneo del consumidor un 10% más alta, preferentemente más del 12,5% más alta, y aún más preferentemente más del 15% más alta que la concentración máxima de la misma amina desde un producto líquido con un único ingrediente.

Además, las composiciones de acuerdo con la presente invención proporcionan una exposición total a la amina (ABC_{INFINITO}) que es igual a la que proporcionan aminas en ausencia del AINE, lo que indica que no hay un descenso en el grado global de absorción de la amina farmacéuticamente aceptable.

5 Sin el deseo de estar limitados por teoría alguna, se cree que la presente invención funciona debido a la formación de un par iónico en el medio líquido. Este emparejamiento iónico aparentemente no se forma en las formas de dosificación sólidas. El par iónico permite que los fármacos de amina se liberen de manera más eficaz y rápida en el torrente sanguíneo, proporcionando de esta manera una exposición al fármaco temprana más alta y mayores concentraciones máximas que se obtienen antes que en las composiciones con la amina en ausencia del AINE en forma líquida o con la amina en presencia del AINE en forma sólida. La presente invención, por tanto, proporcionará al consumidor una amina farmacológicamente activa con una actividad de más rápida aparición.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención reivindicada, pero sin limitar la invención a los ejemplos proporcionados a continuación. Como se usan en el presente documento, se entiende que mg significa miligramos, se entiende que ng significa nanogramos, se entiende que kg son kilogramos y se entiende que ml son mililitros.

15 Ejemplo 1

Se incluyeron en un estudio veinticuatro sujetos sanos, 10 hombres y 14 mujeres, de edades comprendidas entre 18 y 55 años. Los sujetos se sometieron a tres tratamientos, y los periodos del estudio se separaron por un mínimo de una semana para asegurar la eliminación total del fármaco. Los sujetos se presentaron en la clínica la tarde anterior a cada periodo de estudio, y permanecieron allí hasta después de que se recogiera la última muestra de sangre 14 horas después de la toma de la dosis.

20 El tratamiento A era una dosis de la suspensión de ensayo, que consiste en 7,5 mg/kg de ibuprofeno y 1,125 mg/kg de clorhidrato de pseudoefedrina (ingredientes proporcionados en la Tabla 1) preparada como se desvela en la Patente de Estados Unidos 5.621.005, ejemplo 1, pero además con el clorhidrato de pseudoefedrina añadido tras la etapa de adición del ibuprofeno. El tratamiento B era una dosis de suspensión de ibuprofeno para niños Motrin®, (McNeil Consumer Healthcare) que consiste en 7,5 mg/kg de ibuprofeno. El tratamiento C era una dosis de líquido descongestivo nasal para niños Sudafed® (Warner Lambert), que consiste en 1,125 mg/kg de pseudoefedrina.

Tabla 1

Fórmula en Suspensión del Tratamiento A

Principios	(% p/v)
Glicerina USP	10,0
Goma de xantano N	0,18
Almidón pregelatinizado	1,5
Sacarosa NF	35,0
Colorante	0,0038
Polisorbato 80 NF	0,05
Saborizantes artificiales	0,893
Ibuprofeno USP	2,0
Pseudoefedrina HCL USP	0,30
Benzoato Sódico NF	0,20
Ácido Cítrico USP	0,18
Agua Purificada USP	64,2

Tras una noche de ayuno, los sujetos ingirieron el producto y bebieron 170,48 ml de agua inmediatamente. Se les extrajeron siete mililitros de sangre antes de la toma de la dosis y a las 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 horas después de la toma de la dosis. El plasma se separó de las muestras de sangre, y se cuantificaron las cantidades de ibuprofeno y de pseudoefedrina separadamente usando dos procedimientos específicos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

35 Los siguientes parámetros farmacocinéticos de una sola dosis para el ibuprofeno y la pseudoefedrina en plasma se determinaron mediante procedimientos no compartimentales: la exposición temprana al fármaco hasta 1 hora (ABC_{1H}), la exposición temprana al fármaco hasta 2 horas (ABC_{2H}), el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma extrapolado al infinito (ABC_{INFINITO}), y el pico de concentración en plasma (C_{MAX}). La velocidad o tasa de absorción del fármaco se refleja por las ABC_{1H} , ABC_{2H} y C_{MAX} .

Se analizaron separadamente las medias de los parámetros para el ibuprofeno y la pseudoefedrina creando una prueba cruzada de dos tratamientos en tres periodos. Las medias para el producto combinado y para el ibuprofeno o

la pseudoefedrina solos se compararon por análisis de varianza (ANOVA). A partir del ANOVA, se detectan diferencias estadísticamente significativas si los valores de p son menores de 0,05.

5 Los perfiles medios de las concentraciones de ibuprofeno en plasma con respecto al tiempo de la suspensión de combinación ibuprofeno-pseudoefedrina y de la suspensión Motrin® se muestran en la Figura 1. Estos perfiles tienen una forma similar y prácticamente superponible, lo que indica que no hay ningún cambio en la tasa de la absorción de ibuprofeno cuando se combina con una amina. Los perfiles medios de la pseudoefedrina para la suspensión de combinación ibuprofeno-pseudoefedrina y el líquido Sudafed® se muestran en la Figura 2. En el caso de la suspensión de combinación la amina se absorbió a una tasa más rápida que en el del líquido comercial, lo cual se refleja por una pendiente más pronunciada y un pico de concentración más alto. Esta observación era inesperada, porque la pseudoefedrina se disuelve en el vehículo líquido en forma de sal clorhidrato en ambos productos.

10 Los resultados del análisis de los datos para la pseudoefedrina se resumen en la Tabla 2, en la que se demuestra claramente que la tasa de absorción de la amina aumentó por el ibuprofeno presente en la forma de dosificación líquida. La composición de ejemplo de la presente invención aumentó la exposición temprana a la amina en humanos un 93% durante la primera hora (ABC_{1H}) y un 54% en las primeras dos horas (ABC_{2H}) cuando se comparó con el producto líquido de amina con un único ingrediente. Esta diferencia fue estadísticamente muy significativa, ya que ambos valores de p fueron iguales a 0,0001. Además, la concentración media de pseudoefedrina en plasma con el producto combinado líquido tenía un pico un 18% más alto y se alcanzó una hora antes cuando se comparó con el líquido Sudafed®. Estas dos últimas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2. Resultados del estudio de la Pseudoefedrina (PSE)

Parámetros	SUDAFED®	IBU-PSE	Diferencia en	ANOVA
	Líquido	Suspensión	Porcentaje	Valor de p
ABC hasta 1 hora (ng.h/ml)	83,6	161,6	+93%	0,0001
ABC hasta 2 horas (ng.h/ml)	299	461	+54%	0,0001
ABC INFINITO (ng.h/ml)	2633	2614	-1%	NS
C _{MAX} (ng/ml)	273	322	+18%	0,0001
NS = no estadísticamente significativo				

Ejemplo comparativo 2

20 Se incluyeron en un estudio veinticuatro hombres sanos, de edades comprendidas entre 18 y 50 años. Los sujetos se sometieron a cuatro tratamientos, y los periodos de estudio se separaron por un mínimo de una semana para favorecer la eliminación total del fármaco. Los sujetos se presentaron en la clínica la tarde antes de cada periodo de estudio, y permanecieron allí hasta después de que se recogiera la última muestra de sangre 24 horas después de la toma de la dosis.

25 El tratamiento A era un comprimido combinado que contenía 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina. El tratamiento B era un comprimido de Nuprin® (Bristol-Meyers), que contiene 200 mg de ibuprofeno. El tratamiento D era un comprimido de Sudafed® (Warner Lambert), que contiene 30 mg de pseudoefedrina.

30 Tras una noche de ayuno, los sujetos ingirieron el producto y bebieron 200 ml de agua inmediatamente. Se recogieron ocho mililitros de sangre antes de la dosificación y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, y 24 horas tras la toma de la dosis. El plasma se separó de las muestras de sangre y se cuantificó la cantidad de ibuprofeno y la de pseudoefedrina separadamente usando procedimientos de cromatografía líquida de alta resolución y cromatografía de gases, respectivamente.

35 Los siguientes parámetros farmacocinéticos de una sola dosis para el ibuprofeno y la pseudoefedrina en plasma se determinaron utilizando procedimientos no compartimentales: la exposición temprana al fármaco hasta 1 hora (ABC_{1H}), la exposición temprana al fármaco hasta 2 horas (ABC_{2H}), el área bajo la curva de la concentración en plasma-tiempo extrapolada al infinito ($ABC_{INFINITO}$), y el pico de la concentración en el plasma (C_{MAX}). La velocidad o tasa de absorción de fármaco se refleja por (ABC_{1H}), (ABC_{2H}) y (C_{MAX}).

40 Las medias de los parámetros de ibuprofeno y pseudoefedrina se analizaron separadamente creando una prueba cruzada de tres tratamientos en cuatro periodos. Las medias para el producto combinado así como para el ibuprofeno y la pseudoefedrina solos se compararon por análisis de varianza (ANOVA). A partir del ANOVA, se detectan diferencias estadísticamente significativas en las medias si los valores de p son menores de 0,05.

45 Los perfiles medios de la pseudoefedrina en el comprimido de combinación de ibuprofeno-pseudoefedrina y en el comprimido de Sudafed® dosificado solo y con un comprimido de NUPRIN® se muestran en la Figura 3. Estos perfiles tienen una forma similar y prácticamente son superponibles, indicando que el ibuprofeno no cambiaba la tasa de absorción de la pseudoefedrina cuando se formulaba en una forma de dosificación sólida.

Los resultados del análisis de los datos para la pseudoefedrina se resumen en las Tablas 3 y 4, demostrando

claramente que el ibuprofeno no afectaba a la tasa de la absorción de la amina cuando se formulaba como un comprimido. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las siguientes medias: ABC_{1H} , ABC_{2H} , $ABC_{INFINITO}$, y C_{MAX} .

TABLA 3. Resultados del Estudio de la Pseudoefedrina (PSE) Comparando los Tratamientos A y B

Parámetros	SUDAFED® comprimido (NUPRIN)	Diferencia IBU-PSE comprimido	Porcentaje del valor de p	ANOVA
ABC hasta 1 hora (ng.h/ml)	43,8	43,2	-1%	NS
ABC hasta 2 horas (ng.h/ml)	136	140	+4%	NS
ABC INFINITO (ng.h/ml)	1111	1203	+8%	NS
C _{MAX} (ng/ml)	102	107	+5%	NS
NS = no estadísticamente significativo				

TABLA 4. Resultados del Estudio de la Pseudoefedrina (PSE) Comparando los Tratamientos A y D

Parámetros	SUDAFED® comprimido (solo)	Diferencia IBU-PSE comprimido	Porcentaje del valor de p	ANOVA
ABC hasta 1 hora (ng.h/ml)	40,7	43,2	+6%	NS
ABC hasta 2 horas (ng.h/ml)	134	140	+3%	NS
ABC INFINITO (ng.h/ml)	1125	1203	+7%	NS
C _{MAX} (ng/ml)	104	107	+3%	NS
NS = no estadísticamente significativo				

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para proporcionar una mayor absorción de una amina farmacéuticamente aceptable en la sangre de un ser humano, que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de una amina farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente eficaz de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), en la que dicha amina y AINE se proporcionan en una forma líquida estable, en la que la forma líquida estable es una suspensión y en la que el medio líquido es agua.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el AINE está suspendido en el medio líquido y la amina está sustancialmente disuelta en el medio líquido.
- 10 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha suspensión comprende goma de xantano, almidón pregelatinizado y monooleato de polioxietileno sorbitán.
4. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la amina farmacéuticamente aceptable está seleccionada entre la pseudoefedrina, la fenilpropanolamina, el dextrometorfano, la clorfeniramina, la difenhidramina, la loratadina, la fexofenadina, la citiracina, la famotidina, la ranitidina, la cimetidina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el AINE está seleccionado entre el ibuprofeno, el naproxeno, el naproxeno sódico, el fenoprofeno, el ketoprofeno, la indometacina, el zomepirac, el sulindac, el ácido mefenámico, el meclofenamato sódico, el diflunisal y el flufenisal.
6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el AINE está seleccionado entre el ibuprofeno, el naproxeno y el ketoprofeno.
- 20 7. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el AINE es el ibuprofeno y la amina farmacéuticamente aceptable es la pseudoefedrina.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el ibuprofeno es proporcionado a una dosificación de aproximadamente 100 miligramos y la pseudoefedrina es proporcionado a una dosificación de aproximadamente 15 miligramos por 5 ml.

FIGURA 1

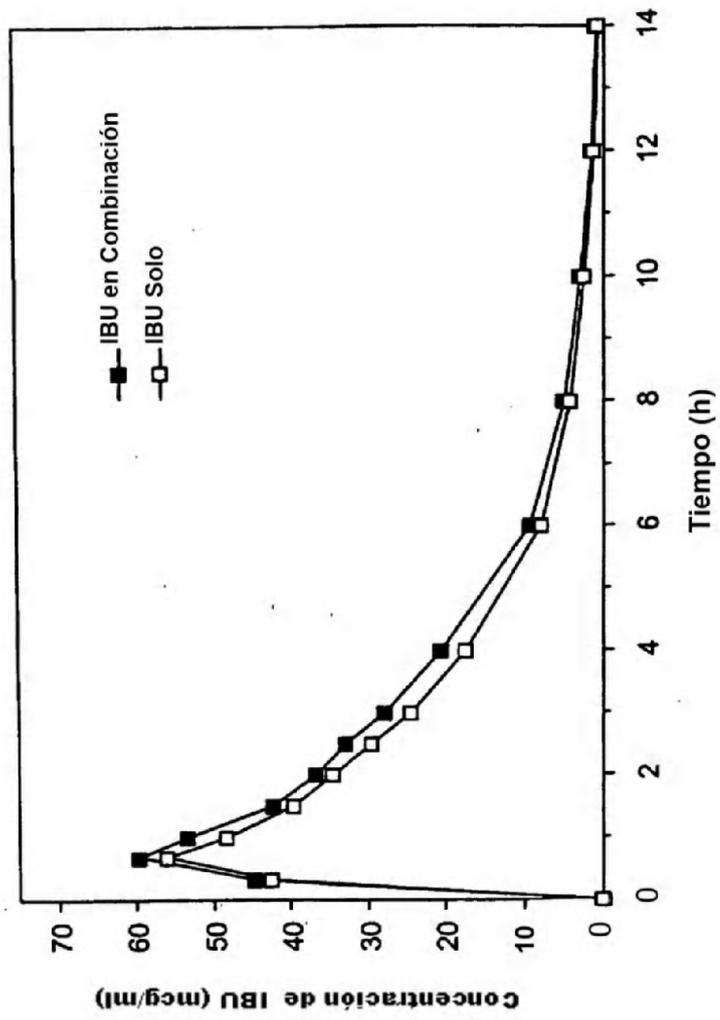


FIGURA 2

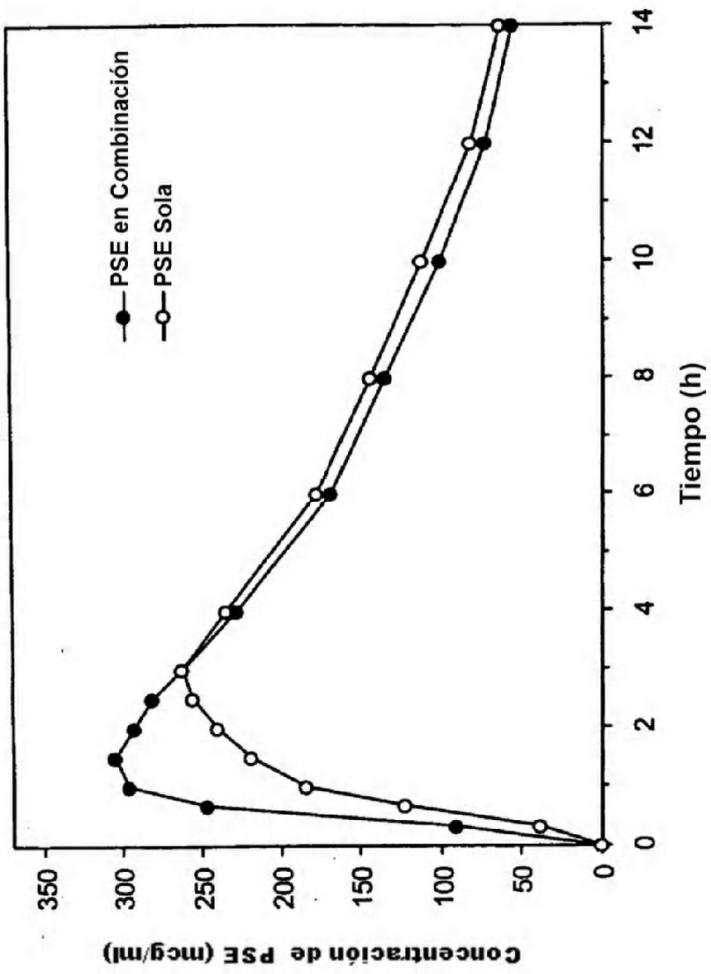


FIGURA 3

