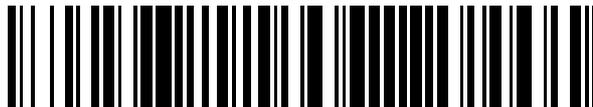


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 454 967**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007 E 07735602 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2046289**

54 Título: **Composiciones y kits de fenilefrina**

30 Prioridad:

**21.04.2006 US 408299**

**25.01.2007 US 657860**

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

**14.04.2014**

73 Titular/es:

**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)**  
**One Procter & Gamble Plaza**  
**Cincinnati, OH 45202, US**

72 Inventor/es:

**MARTIN, KELLY LEE;**  
**KHANOLKAR, JAYANT EKNATH;**  
**GLEDHILL, DOUGLAS WILLIAM;**  
**CRISS, SUSAN ELAINE;**  
**RAMJI, NIRANJAN;**  
**COSTEINES, ELAINE ROSE;**  
**HUETTER, THOMAS EDWARD;**  
**IYER, RADHIKA R. y**  
**ANNESS, DAREN K.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 454 967 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 y kits de fenilefrina

### Campo de la invención

5 La invención se refiere a un dispositivo transparente: que comprende una composición contenida en un dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, sus formas libre y de sal de adición, y mezclas de las mismas.

### Antecedentes de la invención

10 La capacidad de producir una composición estable se puede ver afectada por el tipo de recipiente o dispositivo donde se ubica la composición. El recipiente puede estar hecho de materiales que tengan determinadas afinidades por los ingredientes contenidos en la composición, por ejemplo, sustancias activas farmacéuticas como fenilefrina, acetaminofeno y/o dextrometorfano. La interacción entre el material del que está hecho el recipiente o dispositivo y los ingredientes incluidos en la composición puede dar como resultado la precipitación de los ingredientes y evitar la disolución adecuada de los ingredientes dentro de la composición.

15 Puesto que estas sustancias activas tienen diferentes propiedades y estabilidades, es un desafío formular composiciones completas que contienen sustancias activas en donde las sustancias activas sean completamente estables y eficaces en un dispositivo para dispensar las composiciones y al mismo tiempo controlar los niveles de ingredientes en la composición para evitar efectos secundarios adversos tales como diarrea.

20 En JP-7080760B se describen formulaciones líquidas estables con un pH superior a 5 que comprenden clorhidrato de fenilefrina y aminoácidos y ácidos sórbicos y sus sales para para estabilización. Las formulaciones líquidas se almacenan en recipientes de vidrio o plástico.

De este modo, la presente invención proporciona intervalos adecuados de concentraciones y relaciones de disolventes que evitan la precipitación de las sustancias activas, reducen los niveles de aldehídos, y forman composiciones estables que suministran sustancias activas a un consumidor necesitado, todo ello en dispositivo preferido.

### Sumario de la invención

25 La presente invención se dirige a un dispositivo que comprende una composición contenida en dicho dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos; y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición, y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).

35 La presente invención además se refiere a un kit que comprende: una composición contenida en un dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo; y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).

40 La invención se dirige además al uso en un método para tratar enfermedades respiratorias y síntomas de las mismas que comprende administrar por vía oral una composición como se describe en la presente memoria.

### Descripción detallada de la invención

45 La presente invención comprende un dispositivo que comprende una composición contenida en dicho dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos; y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición, y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).

50 A continuación se describen de forma detallada estas y otras limitaciones de las composiciones y métodos de la presente invención, así como muchos de los ingredientes opcionales adecuados para su uso en la presente invención.

Todos los pesos, medidas y concentraciones en la presente memoria se miden a 25 °C en la totalidad de la composición, salvo que se indique lo contrario.

5 Todos los porcentajes, partes y relaciones en la presente memoria son en peso de la composición total, salvo que se indique lo contrario. Todos los pesos de los ingredientes indicados están basados en el nivel de sustancia activa y, por tanto, no incluyen los disolventes o subproductos que pueden estar incluidos en los materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario.

10 La composición y los métodos de la presente invención pueden comprender, consistir en o consistir prácticamente en, los elementos y limitaciones esenciales de la invención descrita en la presente memoria, así como cualquier ingrediente, componente o limitación adicional u opcional descrito en la presente memoria o de otra manera útil en las composiciones previstas para su aplicación a animales de compañía.

#### Dispositivo

15 El dispositivo de la presente invención preferiblemente contiene una composición. Los ejemplos del dispositivo de la presente invención incluyen un frasco, un bote, un recipiente, y combinaciones. Preferiblemente, el dispositivo es transparente. Los dispositivos transparentes pueden incluir dispositivos tanto incoloros como coloreados que permiten al usuario ver la composición a través del dispositivo. El dispositivo comprende un material. Los ejemplos de material que se puede usar en la presente invención incluyen tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polietileno modificado con glicol (PETG), polipropileno orientado (OPP), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), nylon, tereftalato de polietileno poliéster (PETP), polifeno, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el material de la presente invención es PET.

#### 20 Composición

25 El dispositivo de la presente invención preferiblemente contiene una composición. Las composiciones de la presente invención se convierten en estables cuando se colocan en dispositivos hechos del material descrito en la presente memoria. Las composiciones de la presente invención comprenden fenilefrina; formas de fenilefrina libre y formas de sal de adición, y mezclas de las mismas. Las sales no limitantes de fenilefrina incluyen clorhidrato de fenilefrina y bromohidrato de fenilefrina.

30 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de fenilefrina en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 60 mg de fenilefrina, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg y de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg de fenilefrina, todo por dosis de la composición. Una realización de la presente invención puede comprender aproximadamente 10 mg de fenilefrina, por dosis. Otra realización de la presente invención puede comprender aproximadamente 5 mg de fenilefrina, por dosis.

35 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de fenilefrina en el intervalo de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 2%, de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%, y de forma alternativa de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,25%, todo en peso de la composición.

40 Las composiciones de la presente invención pueden conseguir una estabilidad mejorada cuando la composición tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, y de aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Como ejemplos no limitativos, las presentes composiciones pueden comprender uno o más acidulantes para alcanzar, y mantener, el pH. La acidez puede ajustarse y mantenerse en el intervalo requerido por métodos convencionales y conocidos. Acidulante en la presente memoria significa una sustancia añadida a una composición para disminuir el pH de la composición.

45 Para ajustar el pH de las composiciones de la presente invención pueden utilizarse ácidos comestibles tanto orgánicos como inorgánicos. Los ácidos pueden estar presentes en su forma no disociada o, de forma alternativa, en forma de sus respectivas sales, por ejemplo, fosfato ácido de potasio o sodio o fosfato diácido de potasio o sodio. Los ácidos ilustrativos son los ácidos orgánicos comestibles que incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido fosfórico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido acético, o mezclas de los mismos.

50 Las composiciones de la presente invención están preferiblemente exentas de aldehídos. En la presente memoria, prácticamente exento de aldehídos significa que la composición comprende menos de aproximadamente 0,1%, de forma alternativa menos de aproximadamente 0,05%, de forma alternativa menos de aproximadamente 0,01% de aldehídos totales, (es decir, compuestos que contienen al menos un resto aldehídico), todo en peso de la composición. Tal como los inventores han descubierto, formular las composiciones de la presente invención para que estén prácticamente exentas de aldehídos en la fabricación compensa el potencial de formación de cierta cantidad de aldehído en la composición durante las condiciones de almacenamiento.

Los aldehídos son compuestos bien conocidos de los expertos en la materia. Los aromas son bien conocidos para usar en productos sanitarios para mejorar la aceptación por parte del consumidor, y muchos de dichos aromas tienen una estructura aldehídica. Por ejemplo, los compuestos que se caracterizan por su aroma a cereza incluyen benzaldehído y p-tolil aldehído. Sin embargo, los inventores han descubierto que estos mismos aromas también producen a menudo la degradación de la fenilefrina utilizada en la presente memoria.

Los presentes inventores han descubierto que una eliminación sustancial de los aldehídos, según se define en la presente memoria, estabiliza en gran medida la composición resultante.

#### Sustancias farmacéuticamente activas adicionales

Las composiciones de la presente invención pueden también comprender al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional. Las sustancias farmacéuticamente activas son fácilmente conocidas del experto en la materia y, de este modo las sustancias activas no están vinculadas a las descripciones proporcionadas en la presente memoria. Los ejemplos no limitativos de sustancias farmacéuticamente activas pueden incluir, aunque no de forma limitativa, antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes antipiréticos antiinflamatorios, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, demulcentes, remedios herbales, vitaminas, suplemento, antioxidantes, ingredientes naturales, minerales, ingredientes de refuerzo energético, auxiliares para el sueño e ingredientes de refuerzo para el sistema inmunológico, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente activas adicionales incluyen aunque no de forma limitativa dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprofeno, aspirina, ketoprofeno, guaifenesina, ambroxilo, bromhexina, difenidramina, clorfeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirlamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bronfeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanilo, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindac, beclometaxona, meloxicam, fenoprotén, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamol, metoscopolamina, las formas libres y de sales de adición, camomila, flor de pasión, Vitamina C, Vitamina D, Vitamins B, equinácea, melatonina, té verde, curcumina, cinc, selenio, calcio, guaraná, probióticos y mezclas de los mismos.

Preferiblemente las sustancias farmacéuticamente activas incluyen aunque no de forma limitativa dextrometorfano, acetaminofeno, doxilamina, y guaifenesina.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional en el intervalo de aproximadamente cero (0) mg a aproximadamente 1000 mg de cada una de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, de forma alternativa de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 750 mg, y de forma alternativa de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 650 mg de cada una de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, todo por dosis de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de sustancia farmacéuticamente activa adicional en el intervalo de aproximadamente 0% a aproximadamente 15%, de forma alternativa 0,0001% a aproximadamente 10%, de forma alternativa de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 7%, y de forma alternativa de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%, todo en peso de la composición.

#### Edulcorantes

La composición de la presente invención puede comprender un edulcorante para proporcionar dulzor y ayudar a enmascarar el sabor de una sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) así como para proporcionar cierto cuerpo y espesor. Cuando está presente un edulcorante en la presente composición de la invención, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 30% de edulcorante, de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% de edulcorante, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 10% de edulcorante, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 2% de edulcorante y de forma alternativa de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,0% de edulcorante, todo en peso de la composición. Los edulcorantes de la presente invención pueden ser edulcorantes artificiales y/o edulcorantes naturales.

Los ejemplos de edulcorantes artificiales se seleccionan del grupo que consiste en sacarina sódica, acesulfamo de potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos. Generalmente, dichos edulcorantes artificiales son sólidos cuando se utilizan en composiciones edulcorantes tales como las de la presente invención.

Cuando está presente un edulcorante artificial en la presente composición de la invención, las composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 5% de edulcorante artificial, de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 3,5% de edulcorante artificial, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 2,0% de edulcorante artificial, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001% a

aproximadamente 1,0% de edulcorante artificial y de forma alternativa de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,0% de edulcorante artificial, todo en peso de la composición.

5 Los ejemplos de edulcorantes naturales incluyen sacarosa, fructosa, glucosa, glicerina, sorbitol, maltitol, y manitol y combinaciones de los mismos. Se puede usar sacarosa, o azúcar de mesa, a menudo en forma líquida. Sin embargo, la sacarosa puede hidrolizarse en sus azúcares constituyentes, especialmente glucosa y fructosa. La glucosa es un aldehído, y por tanto es menos deseable para su uso en la presente invención. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto en la presente memoria que el efecto de un edulcorante sobre la fenilefrina es menor que el de los aromas tradicionales que contienen aldehído. Sin embargo, se puede conseguir una estabilidad mejorada cuando se utilizan bajos niveles de edulcorantes, además de la inclusión de un agente estético no aldehídico si se utiliza un agente estético, de forma que la composición permanezca prácticamente exenta de aldehídos como se describe en la presente memoria. Grados de pureza relativamente elevados de edulcorantes, que han experimentado menos hidrólisis a monosacáridos, puede ayudar también a disminuir los niveles de aldehídos. También se puede utilizar un jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, aunque es menos deseable porque contiene aldehídos.

15 Las composiciones de la presente invención pueden contener edulcorantes naturales, como la sacarosa. Si los edulcorantes naturales están presentes en una solución líquida, entonces los edulcorantes naturales están presentes en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de solución de edulcorantes naturales y, de forma alternativa de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso de la solución de edulcorantes naturales, en donde la solución de edulcorantes naturales puede comprender de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% en peso de la solución de edulcorantes naturales. Si los edulcorantes naturales están presentes, pero no en una solución líquida, entonces los edulcorantes naturales están presentes en el intervalo de aproximadamente 4% a aproximadamente 20% en peso de la composición, y de forma alternativa de aproximadamente 8% a aproximadamente 17% en peso de la composición, en el que la solución de edulcorantes naturales solución puede comprender de aproximadamente 10% a aproximadamente 13% en peso de la composición.

#### Ingredientes adicionales

25 Cualquiera o todos los componentes asociados de forma típica con enfermedades respiratorias y productos de tratamiento sintomático se pueden utilizar según sea necesario o como ingredientes adicionales en la presente memoria. Los ejemplos de ingredientes adicionales incluyen disolventes, agentes reductores, sal de cloruro, agente estético no aldehídico, refrigerante, colorante, conservante, fragancia, y combinaciones de los mismos.

#### Disolventes

30 La composición de la presente invención puede comprender un disolvente. En una realización, el disolvente es soluble en agua o miscible en agua. En la presente memoria, disolvente significa una sustancia utilizada para disolver fenilefrina y/u otras sustancia(s) farmacéuticamente activa(s). Los ejemplos no limitativos de disolventes pueden seleccionarse de agua, propilenglicol, etanol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos.

35 En una realización, el disolvente se selecciona de agua, propilenglicol, etanol, polietilenglicol (PEG) y mezclas de los mismos. Hay también mezclas de los disolventes que pueden ser útiles para determinadas formas de producto de la presente invención. Por ejemplo, en donde la forma de producto es un elixir, cápsula rellena de líquido o gominola rellena de líquido, el disolvente puede ser opcionalmente una mezcla de propilenglicol, etanol, y agua. De forma adicional, por ejemplo, cuando la forma de producto es una cápsula rellena de líquido, o gominola rellena de líquido, el disolvente puede ser opcionalmente PEG y agua.

40 El nivel de cada disolvente que constituye la mezcla depende de la solubilidad de la(s) sustancia(s) activa(s) y las ventajas estéticas buscadas por el formulador. Por ejemplo, para las composiciones de la presente invención, la composición puede comprender opcionalmente de aproximadamente 40% a aproximadamente 95% total disolventes, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 85% de disolventes totales, todo en peso de la composición.

#### 45 Agente quelante

Las presentes composiciones pueden opcionalmente comprender un agente quelante. Se ha descubierto que cantidades traza de iones metálicos pesados pueden catalizar reacciones de autooxidación que pueden afectar negativamente la estabilidad de la composición final.

50 Las composiciones pueden incluir por tanto opcionalmente un agente quelante. Los agentes quelantes son bien conocidos del experto en la materia. Los ejemplos no limitativos de agentes quelantes incluyen aunque no de forma limitativa las sales disódicas y cálcicas del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), EDTA tetrasódico, hexametafosfato de sodio (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxietyl)glicina, 8-hidroxiquinolina, y mezclas de los mismos. También pueden ser útiles agentes quelantes metálicos tales como galactomananos complejados con hierro.

En donde las composiciones de la presente invención comprenden un agente quelante, las composiciones pueden comprender opcionalmente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1% del agente quelante, de forma alternativa de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5%, y de forma alternativa de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,3% de el agente quelante, todo en peso de la composición.

#### 5 Agentes reductores

Las presentes composiciones también pueden comprender opcionalmente un agente reductor. La inclusión de un agente reductor puede tener un efecto de estabilización química ventajoso sobre las sustancias farmacéuticamente activas utilizadas en la presente invención. Por tanto, los agentes reductores útiles en la composición dependen de la sustancia activa seleccionada y de su solubilidad.

10 En la presente memoria, el agente reductor es una sustancia que tiene un potencial redox menor que la sustancia farmacéuticamente activa u otro adyuvante que esté previsto para protegerla de la oxidación. Así, los agentes reductores se oxidan más fácilmente que la sustancia farmacéuticamente activa u otro adyuvante y son eficaces en presencia de agentes oxidantes.

15 Los agentes reductores tienen un "valor de potencial de electrodo". El valor de potencial de electrodo se define por la ecuación de Nernst y se mide utilizando celdillas electroquímicas de referencia estándar. Los valores resultantes se denominan, por tanto "Potencial de electrodo estándar", o  $E^0$ , expresado en voltios (V). La comparación entre potenciales de electrodo estándar para diferentes sustancias se puede utilizar para evaluar la eficacia de diferentes agentes reductores.

20 Los agentes reductores útiles en la presente invención pueden tener opcionalmente valores de  $E^0$  superiores a aproximadamente -0,119 V, y de forma alternativa de aproximadamente -0,119 V a +0,250 V. Los agentes reductores ilustrativos se han seleccionado entre las sales de metabisulfito y bisulfito, incluidas sus sales de sodio y potasio, ditiotreitól, tiourea, tiosulfato de sodio, ácido tioglicólico, terc-butil hidroquinona (TBHQ), acetil cisteína, hidroquinona, sus sales, y mezclas de los mismos.

25 Cuando se utiliza un agente reductor, las presentes composiciones pueden comprender de aproximadamente 0,001% a 1%, de forma alternativa de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, y de forma alternativa de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1% de agente reductor, todo en peso de la composición.

#### Sales

30 Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una sal, tal como una sal de cloruro, que se ha descubierto adicionalmente que proporcionan ventajas de estabilidad potenciales. Los ejemplos no limitativos incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de amonio, y mezclas de los mismos.

35 Cuando la composición comprende una sal, la composición puede comprender opcionalmente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 2%, de forma alternativa de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 1% de la sal, todo en peso de la composición. Dichas sales pueden ralentizar la disociación de una sustancia farmacéuticamente activa desde la sal de clorhidrato de una sustancia farmacéuticamente activa. Por ejemplo, tener presente una sal de cloruro ralentiza la disociación de fenilefrina del clorhidrato de fenilefrina.

#### Agente estético no aldehídico

40 Las presentes composiciones pueden también comprender opcionalmente un agente estético no aldehídico. Dado el deseo de proporcionar composiciones que sean estéticamente aceptables, la presente invención proporciona además alternativas opcionales a los aromas y sabores típicos y a los aromas que contienen niveles significativos de aldehído. Dichas alternativas se citan en la presente memoria como agentes estéticos no aldehídicos.

Los inventores han descubierto que los aromas típicos se puede sustituir por agentes estéticos no aldehídicos tales como componentes saborizantes que se seleccionan del grupo que consiste en ésteres, cetonas y alcoholes, y también edulcorantes, y mezclas de los mismos, para formular aromas que huelan y sepan a cereza u otros aromas deseados.

45 Como ejemplos adicionales, las presentes composiciones pueden comprender un agente estético no aldehídico tal como un éster seleccionado del grupo que consiste en butirato de etilo, acetato de bencilo, butirato de bencilo, isovalerato de alilo, caproato de alilo, butirato de etil-2-metilo, glicidato de etil metil fenilo, y mezclas de los mismos. Las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 5%, de forma alternativa de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2%, y de forma alternativa de aproximadamente 0,025% a aproximadamente 1,5% de agentes estéticos no aldehídicos, todo en peso de la composición. El uso de estos ésteres afrutados puede generar fácilmente sabores similares a la cereza y bayas. El cuerpo del sabor también puede ser importante para proporcionarle carácter y tolerancia. El uso de cetonas como

las iononas es útil a este fin. Para ilustrar, oxanona (4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, frambuesa cetona) junto con cantidades traza de iononas puede proporcionar este cuerpo.

5 Como ejemplo adicional, los compuestos tales como cis-3-hexenol y acetato de trans-2-hexenilo pueden añadirse al sabor. Furaneol y maltol pueden añadir un matiz a caramelo. Además, las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente concentrados de zumo con bajo contenido en aldehído como agentes saborizantes.

### Métodos de la presente invención

10 En otra realización, la presente invención se dirige al uso de un método para tratar una enfermedad respiratoria que comprende administrar oralmente una composición como se describe en la presente memoria a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. En la presente memoria, el término “enfermedad respiratoria” abarca una amplia gama de dolencias respiratorias, que incluyen infecciones víricas como la gripe y el resfriado común, así como alergias, sinusitis, rinitis, y similares. Como se usa además en la presente memoria, “tratamiento”, con respecto a enfermedades respiratorias significa que la administración de la composición citada evita, alivia, mejora, inhibe o mitiga uno o más síntomas de la enfermedad respiratorias y la propia enfermedad respiratoria, o cualquier otra ventaja con respecto a la enfermedad respiratoria en un sujeto mamífero necesitado de la misma, preferiblemente en seres humanos.

20 La presente invención también se puede dirigir al uso de un método de evitar incluido evitar la aparición en un mamífero de una enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados, por ejemplo cuando el mamífero tiene una predisposición a adquirir la enfermedad respiratoria, pero todavía no ha sido diagnosticado con la enfermedad; inhibir la enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados; y/o aliviar, invertir o curar la enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados. En la medida en que los métodos de la presente invención están dirigidos a prevenir una enfermedad respiratoria se entiende que el término “prevenir” no exige que la enfermedad respiratoria se evite en su totalidad. En su lugar, en la presente memoria, el término “prevenir” o similares se refiere a la capacidad del experto en la materia para identificar la susceptibilidad a una enfermedad respiratoria (tal como, por ejemplo, en seres humanos durante los meses de invierno) de forma que dicha administración de las composiciones citadas puede tener lugar antes de la presentación de los síntomas asociados con la enfermedad.

25 La presente invención también se puede dirigir al uso de un método de recuperación incluidas composiciones que refuerzan la energía del mamífero y refuerzan el sistema inmunológico.

30 Las enfermedades respiratorias pueden presentarse como cualquiera de una variedad de síntomas, tales como secreción congestión torácica o nasal, tos, estornudos, presión, dolor de cabeza, dolores, fiebre o irritación de garganta. El mamífero tratado puede ser un ser humano.

35 En la presente memoria, el término “administrado por vía oral” con respecto al mamífero significa que el mamífero ingiere o se le indica que ingiera, o ingiere, una o más composiciones de la presente invención. Cuando se indica al ser humano que ingiera la composición, esta orientación puede ser tal que instruya y/o informe al ser humano de que el uso de la composición puede proporcionar y/o proporcionar el alivio de la enfermedad respiratoria (p. ej. alivio sintomático, tanto temporal como permanente), por ejemplo, alivio de la congestión. Por ejemplo esta orientación puede ser por vía oral (p. ej., a través de las instrucciones por vía oral de, por ejemplo, un médico, un farmacéutico, u otro profesional de la salud, o un medio de comunicación como la radio o la televisión (p. ej. un anuncio), mediante la orientación por escrito, (p. ej. de un médico), un farmacéutico u otro profesional de la salud (p. ej., textos), profesional de la venta u organización (a través, por ejemplo, de folletos de marketing, folletos, u otros medios instructivos), medios escritos (p. ej., internet, correo electrónico, u otros medios relacionados con la informática), y/o envasado asociado con la composición (p. ej., una etiqueta presente en un contenedor que contenga la composición). En la presente memoria, medio “escrito” significa mediante palabras, imágenes, símbolos y/u otros descriptores visibles o táctiles, tales como Braille. Dicha información no tiene por qué utilizar las palabras específicas que se utilizan en la presente memoria, por ejemplo, “respiratoria”, “enfermedad”, o “mamífero”, sino más bien palabras, imágenes, símbolos y similares que transmitan el mismo significado o un significado similar dentro del alcance de esta invención.

Administración puede ser según sea necesario o a demanda, por ejemplo, una vez al mes, una vez a la semana o una vez al día, incluyendo múltiples veces al día, por ejemplo, al menos una vez al día, dos veces al día, o cuatro veces al día, o más.

50 La cantidad de composición administrada puede depender de una variedad de factores, que incluyen el estado general de salud del mamífero, tipo de mamífero, edad, sexo o gravedad de los síntomas.

En una realización en la presente memoria, el dispositivo suministra composición que se administra al mamífero en volúmenes de dosificación totales, por dosis, de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 50 ml de la composición, de forma alternativa de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 30 ml de la composición.

Kit

5 La presente invención también puede comprender un kit. El kit de la presente invención puede comprender: una composición contenida en un dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo; y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).

10 El kit puede también comprender al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional. El kit puede también comprender una composición adicional de la presente invención en tamaño completo, en tamaño de muestra o ambos. El kit puede también comprender una composición adicional coordinada con la composición contenida en el dispositivo o adherida al exterior del dispositivo. Por ejemplo, si la composición contenida en el dispositivo es una composición para el alivio de la congestión, la composición coordinada puede ser para el dolor de cabeza. Análogamente, si la composición del dispositivo es una composición para la secreción nasal o la congestión torácica, tos, estornudo, presión, dolor de cabeza, dolores, fiebre o irritación de garganta, la composición coordinada puede ser una vitamina. El kit puede también comprender un cupón, descuento o anuncio publicitario. El kit puede también comprender un conjunto de instrucciones. Estas instrucciones también pueden incluir ilustraciones.

**Ejemplos**

20 Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Se proporcionan con el fin de ilustración.

**Ejemplos**

Se ilustran a continuación varios ejemplos de composiciones de la presente invención.

Materias primas	% p/p	% p/p
	Ej. 1	Ej. 2
<b>Propilenglicol</b>	<b>40</b>	<b>30</b>
Doxilamina succinato	0,08	0,08 5
Dextrometorfano HBr	0,13	0,13
Acetaminofeno	4,43	4,43
Alcohol	8,52	8,52
Anetol (Agente saborizante)	0,01	0,01 10
Glicerina	10	10
Green Shade	0,005	0,005
Citrato sódico anhidro	0,17	0,17 15
Ácido cítrico (anhidro)	0,36	0,36
Fenilefrina HCl	0,07	0,07 20
Sacarina sódica	0,07	0,07
Solución endulzante de sacarosa	31,11	21,16
EDTA disódico	0,05	25
Sorbitol líquido 70%		20

ES 2 454 967 T3

Beta caroteno		
Agua hasta 100%	c.s.	c.s.
pH	4,16	4,10 30

Green Shade comercializado por Sensient Pharmaceuticals Tech, St. Louis, MO, EE. UU.

5 Los Ejemplos 1 y 2 se pueden preparar, en primer lugar, añadiendo propilenglicol, alcohol y glicerina a un recipiente limpio. La(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) adicional(es) que incluyen, por ejemplo acetaminofeno, dextrometorfano, y doxilamina, y a continuación el sabor, se añadieron y agitaron hasta disolución. En otro recipiente, se añadió agua para disolver la fenilefrina, el color, los agentes tamponadores, los edulcorantes y el EDTA. La solución acuosa se añade a la solución de propilenglicol. La composición resultante se mezcla con disolución edulcorante y más agua y la composición se mezcla hasta que la mezcla es homogénea y a continuación se introduce en el dispositivo que comprende el material PET.

MATERIA PRIMA	% p/p	% p/p
	Ej. 3	Ej. 4
<b>Agua</b>	c.s.	c.s.
Carboximetilcelulosa sódica	0,10	0,089
Solución endulzante de sacarosa	17	17,825
Fenilefrina HCl	0,07	0,06
Propilenglicol	40	35,6
Sorbitol	20	17,8
Glicerina	5	4,45
Dextrometorfano HBr	0,13	0,11
Alcohol	4,25	3,79
Refrigerante	0,02	0,01
Sabor	0,33	0,30
Benzoato sódico	0,1	0,089
Ácido cítrico	0,14	0,12
Cloruro sódico	0,50	0,44
Sacarina sódica	0,09	0,08
Agente colorante	0,003	0,026
pH	4,5	4,7

Refrigerante comercializado por Takasago International Corp., Tokyo, Japón

10 Sabor comercializado por IFF, Dayton, NJ, EE. UU.

Agente colorante comercializado por Sensient Pharmaceuticals Tech, St. Louis, MO, EE. UU.

5 Los Ejemplos 3 y 4 se pueden preparar mediante, en primer lugar, añadiendo propilenglicol y alcohol a un recipiente limpio. La(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) adicional(es) que incluyen, por ejemplo acetaminofeno y dextrometorfano, y a continuación el sabor, se añadieron y agitaron hasta disolución. En otro recipiente, se añadió agua para disolver la fenilefrina, el color, los agentes tamponadores, y los edulcorantes. La solución acuosa se añade a la solución de propilenglicol. La composición resultante se mezcla con disolución edulcorante de sacarosa y más agua y la composición se mezcla hasta que la mezcla es homogénea y a continuación se introduce en el dispositivo que comprende el material PET.

Materia prima	Ej. 5	Ej. 6
	% p/p	% p/p
PROPILENGLICOL USP	23,0202	22,7066
SOLUCIÓN DE SORBITOL	13,1544	12,9752
GLICERINA	8	8
Solución endulzante de sacarosa	0	5
BROMOHIDRATO DE DEXTROMETORFANO, USP	0,0614	0,0606
Acetaminofeno, USP	1,9951	1,9679
CLORHIDRATO DE GENILEFRINA	0,0319	0,0315
EDTA disódico	0,05	0,05
Refrigerantes	0,03	0,03
BENZOATO DE SODIO NF, FCC	0,1	0,1
ÁCIDO CÍTRICO USP ANHIDRO	0,2208	0,2245
Citrato sódico dihidrato, USP	0,2035	0,2065
CLORURO SÓDICO USP	0,5	0,5
SACARINA, SODIO, USP	0,1	0,1
Sacaralosa	0,07	0,07
FD&C Yellow n°. 6	0,067	0,067
SODIO CMC TIPO 7HOF USP	0,33	0,33
Saborizante	0,234	0,234
Agua	c.s.	c.s.
pH	4,5	4,5

10 Los Ejemplos 5 y 6 se pueden preparar mediante, en primer lugar, añadiendo propilenglicol y agua a un recipiente limpio. La(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) adicional(es) que incluyen, por ejemplo acetaminofeno y/o dextrometorfano, y a continuación el sabor, se añadieron y agitaron hasta disolución. En otro recipiente, se añade agua a hidrato de CMC sodio y se disuelve la fenilefrina, el color, los agentes tamponadores, los edulcorantes, los conservantes, cloruro de sodio y EDTA. La solución acuosa se añade a la solución de propilenglicol. La composición resultante se mezcla con disolución edulcorante de sacarosa, sorbitol, glicerina y más agua y la composición se

mezcla hasta que la mezcla es homogénea y a continuación se introduce en el dispositivo que comprende el material PET.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo: que comprende una composición contenida en dicho dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos; y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición, y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).
2. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,0001% a 2% de sustancia farmacéuticamente activa, en peso de la composición.
3. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición además comprende un edulcorante; en donde dicho edulcorante comprende un edulcorante artificial; en donde dicho edulcorante artificial se selecciona del grupo que consiste en: sacarina sódica, acesulfamo de potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos; y en donde dicha composición comprende de 0,0001% a 1% de dicho edulcorante artificial, en peso de dicha composición.
4. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición además comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional; en donde dicha sustancia farmacéuticamente activa adicional se selecciona del grupo que consiste en antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes antipiréticos antiinflamatorios, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, demulcentes, remedios herbales, vitaminas, suplementos, antioxidantes, ingredientes naturales, minerales, ingredientes de refuerzo energético, auxiliares para el sueño e ingredientes de refuerzo para el sistema inmunológico y mezclas de los mismos.
5. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición además comprende un agente quelante, en el que dicho agente quelante se selecciona del grupo que consiste en: ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), EDTA tetrasódico, hexametáfosfato de sodio (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxietil)glicina, 8-hidroxiquinolina, sales de los mismos y mezclas de los mismos; y en donde dicha composición comprende de 0,0001% a 2% de dicho agente quelante, en peso de dicha composición.
6. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición además comprende un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en un disolvente, un agente reductor, un sabor y/o aroma no aldehídico, una sal de cloruro, un refrigerante, un colorante, un conservante, una fragancia, y combinaciones de los mismos.
7. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho dispositivo suministra de 5 ml a 50 ml de dicha composición por dosis.
8. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se administra al menos una vez al día.
9. Un kit que comprende: una composición contenida en un dispositivo; en donde dicha composición comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, clorhidrato de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina y mezclas de los mismos y en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5 y en donde dicha composición comprende menos de 0,1% de aldehídos totales en peso de la composición y en donde dicho dispositivo es incoloro o coloreado y permite a un usuario ver la composición a través del dispositivo; y en donde dicho dispositivo comprende un material y en donde dicho material es tereftalato de polietileno (PET).
10. El kit según la reivindicación 9, que comprende además un conjunto de instrucciones.
11. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, en el que dicha composición además comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional.
12. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, u 11, en el que dicho kit además comprende al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional.