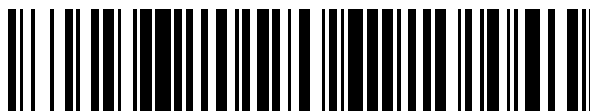


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 568**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
| A61K 31/135 | (2006.01) | A61K 31/425 | (2006.01) |
| A61K 31/192 | (2006.01) | A61K 31/19 | (2006.01) |
| A61K 31/435 | (2006.01) | A61K 31/185 | (2006.01) |
| A61K 31/4402 | (2006.01) | A61P 29/00 | (2006.01) |
| A61K 31/444 | (2006.01) | A61P 25/00 | (2006.01) |
| A61K 31/495 | (2006.01) | A61P 17/00 | (2006.01) |
| A61K 31/5415 | (2006.01) | A61P 17/02 | (2006.01) |
| A61K 31/554 | (2006.01) | | |
| A61K 45/06 | (2006.01) | | |
| A61K 31/60 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010** **E 10828865 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014** **EP 2493465**

54 Título: **Tratamiento de quemaduras solares usando analgésicos y antihistamínicos**

30 Prioridad:

26.10.2009 US 254803 P

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

26.01.2015

73 Titular/es:

**SEPHORIS PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
14895 Highland Heights Road
Jamul, California 91935, US**

72 Inventor/es:

**SHEENA, TALAL y
ABREO, MELWYN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 568 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

Tratamiento de quemaduras solares usando analgésicos y antihistamínicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición de combinación formulada para administración oral para uso en el tratamiento de quemaduras solares, que comprende un analgésico y un antihistamínico, en particular en la que el analgésico es ibuprofeno y su cantidad de dosis es de 50 mg a 800 mg, y el antihistamínico es clorfeniramina y su cantidad de dosis es de 2 mg a 8 mg.

Antecedentes de la invención

10 La quemadura solar es una quemadura en la piel producida por radiación ultravioleta (UV). La exposición prolongada a UV también puede conducir a cáncer de piel. La quemadura solar se manifiesta frecuentemente con uno o más de los síntomas siguientes: eritema (enrojecimiento), dolor, edema (inflamación), picor, descamación, exantema, calor, náuseas, dolor de cabeza y fiebre. Las quemaduras solares más grave también pueden producir ampollas.

15 Los remedios disponibles para las quemaduras solares de poca entidad incluyen anestésicos tópicos, tal como benzocaína, o agentes para el cuidado tópico de heridas, tal como aloe vera. No obstante, los remedios existentes no tratan adecuadamente las quemaduras solares y sus síntomas asociados. La quemadura solar es un malestar muy frecuente para el cual no existe una terapia aprobada por la FDA. Los datos actuales sugieren que aproximadamente el 36% de todos los adultos de EE.UU. experimentan una o más quemaduras solares cada año. Por tanto, en la técnica existe la necesidad de medicamentos eficaces para el tratamiento de quemaduras solares. La presente invención satisface estas y otras necesidades de la técnica.

20 Grundmann et al., describen en *Photochemistry and Photobiology*, 74(4), 2001, 587-592, una combinación del antagonista del receptor H₁, mizolastina, y ácido acetilsalicílico, ambos administrados por vía oral, que tienen efectos aditivos o sinérgicos en la supresión del eritema por UVB/UVA.

25 El documento US-A-3.278.379 describe una combinación de un analgésico oral, tales como ácido acetilsalicílico, ácido p-aminobenzoico, y un antihistamínico oral para el alivio del dolor periférico, tal como puede resultar de quemaduras solares.

El documento WO-A-92/05783 describe una combinación oral de (S)-ibuprofeno y un antihistamínico para uso en el tratamiento del dolor y la inflamación o para alivio de la alergia.

Breve resumen de la invención

30 Los presentes inventores han descubierto que la combinación de un analgésico (por ejemplo, un analgésico anti-inflamatorio no esteroide (AINE) o analgésico de venta sin receta (abreviadamente en lo sucesivo OTC, por la expresión inglesa *Over-The-Counter*) y un antihistamínico como la reivindicada es eficaz para tratar quemaduras solares. La composición de combinación proporciona un tratamiento seguro, eficaz y cómodo para quemaduras solares.

35 La invención proporciona una composición de combinación para uso en el tratamiento de quemaduras solares. La composición de combinación está formulada para administración oral y comprende un analgésico y un antihistamínico, en la que el analgésico es ibuprofeno y su cantidad de dosis es de 50 mg a 800 mg, y el antihistamínico es clorfeniramina y su cantidad de dosis es de 2 mg a 8 mg.

40 En un aspecto de la descripción se proporciona un kit para el tratamiento de una quemadura solar (por ejemplo, de un ser humano). El kit incluye un aparato de dispensación que tiene una pluralidad de unidades de dosificación de analgésico y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico.

Breve descripción de los dibujos

45 Los dibujos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no necesariamente están dibujados a escala. No se han hecho intentos para mostrar las características estructurales con mayor detalle de lo que puede ser necesario para una comprensión fundamental de la invención. Para facilitar la demostración, el analgésico (por ejemplo, un AINE) se designa "N", el antihistamínico se designa "AH" y la combinación de un analgésico y un antihistamínico se designa "NAH".

50 Las figuras 1A-1B representan dispensadores ilustrativos que tienen una configuración de fila y columna con cavidades de analgésicos y cavidades de antihistamínicos. La Fig. 1A representa una configuración en la que cada dosis, indicada por perforaciones, incluye una unidad de dosificación de analgésico y una unidad de dosificación de antihistamínico. La Fig. 1B representa una configuración en la que cada dosis, indicada por perforaciones, incluye más de una unidad de dosificación de analgésico y una unidad de dosificación de antihistamínico.

Las figuras 2A-2C representan aparatos dispensadores ilustrativos configurados para expulsar ambos agentes

activos a la vez. La Fig. 2A representa un envase de tipo blíster de combinación que contienen analgésico y antihistamínico formulados conjuntamente. La Fig. 2B representa un envase de tipo blíster de combinación que incluye un tabique que separa los agentes activos formulados individualmente. La Fig. 2C representa un aparato dispensador con tapa de cierre a presión configurado para dispensar los agentes activos formulados individualmente.

La figura 3 representa una configuración de dispensador ilustrativa que incluye indicaciones (texto y perforaciones) para la administración de la dosis dos veces al día y una duración del tratamiento de 3 días.

La figura 4 representa una configuración de dispensador ilustrativa que incluye una dosificación de cuatro veces al día de un analgésico y un antihistamínico durante 4 días. Después de cada dosis de combinación se puede administrar una dosis de seguimiento del analgésico (N').

Las figuras 5A-5B representan kits que incluyen dos envases de tipo blíster: un primer envase de tipo blíster para dispensar un analgésico de venta sin receta (Fig. 5A) y un segundo envase de tipo blíster para dispensar un antihistamínico (Fig. 5B). Como se muestra el primero y el segundo envases de tipo blíster son distinguibles dentro del kit mediante, por ejemplo, sombreado. Este kit ilustrativo es para una dosificación cuatro veces al día durante 4 días.

Descripción detallada de la invención

1. Definiciones

La composición de acuerdo con la invención se usa para tratar quemaduras solares, tal como una quemadura solar aguda. "Tratar" la enfermedad incluye uno o más de: abordar una causa fisiológica de la enfermedad, abordar una causa fisiológica de un síntoma de la enfermedad, reducir la gravedad de la enfermedad, mejorar un síntoma de la enfermedad y acortar la duración de la enfermedad (por ejemplo, disminuyendo el tiempo de recuperación de una quemadura solar). Por tanto, el tratamiento de una quemadura solar incluye el alivio (por ejemplo, alivio temporal) del dolor o las molestias causados por una quemadura solar leve a moderada y el alivio (por ejemplo, alivio temporal) del enrojecimiento producido por una quemadura solar leve o moderada.

El "sujeto", como se usa en el presente documento, es un sujeto que necesita un tratamiento para una quemadura solar. El sujeto es, preferiblemente, un ser humano, pero también puede incluir animales de laboratorio, mascotas, animales domésticos o ganado. En una realización, el sujeto es un mamífero que tiene al menos una parte de piel expuesta o parcialmente expuesta que no está completamente protegida por pelo de la radiación (tal como un ser humano o una rata, ratón o perro sin pelo).

La expresión "cantidad combinada terapéuticamente eficaz" significa que los agentes activos cuando se coadministran son eficaces para tratar quemaduras solares. La cantidad de un agente activo puede ser insuficiente para tratar una quemadura solar en ausencia del segundo agente activo, pero juntos son terapéuticamente eficaces.

La expresión "cantidad individual terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un único agente activo que cuando se administra es eficaz para tratar quemaduras solares. La eficacia de una cantidad individualmente eficaz de un agente activo se puede complementar con la adición del segundo agente activo, o potenciar sinérgicamente con dicho agente. El segundo agente activo se puede administrar en una cantidad individual terapéuticamente eficaz o como parte de una cantidad combinada terapéuticamente eficaz.

La expresión "sustancialmente libre" significa que el componente especificado está completamente ausente o está presente en una cantidad demasiado pequeña para contribuir a la eficacia terapéutica, solo o en combinación con los demás agentes activos.

El término "coadministrar" significa administrar más de un agente activo, de forma que la duración del efecto fisiológico de un agente activo se solape con el efecto fisiológico de un segundo agente activo. Para los agentes sistémicos, el término coadministrar significa que hay más de un agente activo presente en el torrente sanguíneo durante al menos un tiempo dado. En algunas realizaciones, la coadministración incluye administrar un agente activo 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas antes que un segundo agente activo. La coadministración incluye administrar dos agentes activos simultáneamente, aproximadamente simultáneamente (por ejemplo, en un plazo de 1,5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno de otro) o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración se puede conseguir mediante coformulación, es decir preparar una única unidad de dosificación que incluya ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos se pueden formular por separado. En algunas realizaciones, cada agente activo se formula por separado pero se administra aproximadamente simultáneamente.

Una "unidad de dosificación" es un elemento discreto para administración, tal como un comprimido o cápsula. Para una forma de dosificación líquida, la unidad de dosificación puede ser, por ejemplo, una cucharada de té, una cucharada o una cantidad en taza de dosificación de la formulación líquida.

El término "dosis" es la cantidad de agente activo que se va a administrar de una vez. La dosis puede estar presente

en una única unidad de dosificación o puede estar dividida entre más de una unidad de dosificación. Por ejemplo, se puede administrar una dosis de 400 mg de ibuprofeno como un único comprimido de 400 mg o se puede administrar como dos comprimidos de 200 mg.

5 La "dosis diaria" es la cantidad de agente activo que se va a administrar al día (es decir, cualquier periodo de 24 horas). La dosis diaria puede incluir una o más dosis. Por ejemplo, una dosis diaria de 600 mg de ibuprofeno se puede administrar como una única dosis de 600 mg o tres dosis de 200 mg.

10 La "dosis de tratamiento" es la cantidad de agente activo que se va a administrar durante un curso de tratamiento. La dosis de tratamiento puede incluir una o más dosis que pueden ser iguales o diferentes una de otra. Por ejemplo, el régimen de tratamiento puede incluir un periodo de valoración de dosis crecientes y/o un periodo de retirada de dosis decrecientes.

El término "y/o" como se usa en el presente documento indica que se pueden producir uno o más de los casos citados.

II. Composiciones de combinación

A. Agentes activos

15 En el presente documento se proporcionan composiciones de combinación que incluyen un analgésico (por ejemplo, un analgésico de venta sin receta (OTC)) y un antihistamínico. El analgésico y el antihistamínico se pueden coformular para formar al menos una parte de una única unidad de dosificación o se pueden formular individualmente para formar unidades de dosificación separadas. La composición de combinación de acuerdo con la invención se formula para administración oral. Las composiciones de combinación son útiles para tratar las quemaduras solares como se describe con detalle adicionalmente más adelante.

A menos que se indique lo contrario, los agentes activos analgésicos y/o antihistamínicos pueden estar presentes como agentes libres o como sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la clorfeniramina puede estar presente como una sal maleato.

25 Un analgésico es un agente activo que alivia el dolor, tal como paracetamol o un AINE. Un analgésico de venta sin receta (OTC) es un analgésico disponible, para al menos una concentración de dosis, sin una prescripción. En particular, un analgésico OTC es cualquier agente activo que alivia el dolor que, para al menos una concentración de dosis, está aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. antes del 26 de octubre de 2009 para la administración sin una prescripción por un profesional sanitario. Un analgésico OTC puede ser, por ejemplo, acetaminofeno (paracetamol, APAP) o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), tal como ibuprofeno. El analgésico de acuerdo con la invención es ibuprofeno.

30 Un analgésico puede ser un AINE. Un AINE puede ser un AINE OTC. Un AINE es un fármaco antiinflamatorio no esteroide. Un AINE tiene normalmente efectos analgésicos, antipiréticos y/o antiinflamatorios. Los AINE incluyen un ibuprofeno, una aspirina, un naproxeno, un diclofenaco, una licofelona, ácidos grasos omega-3, un inhibidor de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib), una sulfonanilida (por ejemplo, nimesulida), una indometacina y sus combinaciones. De acuerdo con la invención, el AINE es un ibuprofeno. En una realización, el AINE es ibuprofeno racémico (es decir (S)- y (R)-ibuprofeno).

35 Un antihistamínico es un agente que inhibe la liberación o la acción de la histamina. Los antihistamínicos incluyen antagonistas del receptor H₁ y/o antagonistas del receptor H₂. El antagonistas del receptor H₁ puede ser una clorfeniramina, una difenhidramina, una loratadina, una desloratadina, una meclizina, una quetiapina, una fexofenadina, una fenilamina, una cetirizina, una prometazina y una levocetirizina. Los antagonistas del receptor H₂ pueden incluir una cimetidina, una famotidina, una ranitidina, una nizatidina, una roxatidina o una lafutidina y sus combinaciones. De acuerdo con la invención, el antihistamínico es una clorfeniramina.

De acuerdo con la invención, el antihistamínico es clorfeniramina y el analgésico es un ibuprofeno. En una realización, el antihistamínico es una clorfeniramina y el analgésico es un ibuprofeno racémico.

45 En algunas realizaciones, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional no específicamente citado. Por ejemplo, en algunas realizaciones en las que se indica que la composición de combinación incluye clorfeniramina e ibuprofeno, la composición está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional. En ciertas realizaciones, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo oral adicional no específicamente citado. En otras realizaciones, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo sintético adicional (es decir, un agente activo que no se encuentra en la naturaleza sino que se prepara sintéticamente) no específicamente citado. En otra realización, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional usado para tratar los síntomas sinusales (por ejemplo, síntomas de resfriado, gripe o alergia). Dichos agentes activos útiles para tratar los síntomas sinusales que se pueden excluir de las composiciones de combinación proporcionadas en el presente documento incluyen descongestionantes (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, oximetazolina), esteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, prednisona), epinefrina, teofilina, antitusivos (por

ejemplo, opiáceos, tales como codeína, dextrometorfano), expectorantes (por ejemplo, guaifenesina), antileucotrienos (por ejemplo, montelukast), anticolinérgicos (por ejemplo, ipratropio, oxitropio, tiotropio) y estabilizantes de mastocitos (por ejemplo, cromolin y nedocromilo). En algunas realizaciones, la composición de combinación esta sustancialmente libre de pseudoefedrina.

5 En otra realización, la composición de combinación puede incluir uno o más agentes activos adicionales (es decir, agentes distintos a los analgésicos y antihistamínicos citados). En una realización, el uno o más agente activo adicional se administra por vía tópica. En una realización, la composición de combinación incluye un agente activo adicional útil para tratar quemaduras. Agentes activos adicionales ilustrativos incluyen anestésicos tópicos (por ejemplo, benzocaína, lidocaína), agentes para el cuidado tópico de heridas (por ejemplo, aloe), agentes
10 antipruríticos tópicos (por ejemplo, calamina), hidratantes tópicos (por ejemplo, vitamina E, dimeticona, harina de avena), agentes de desbridamiento tópicos y antiinfecciosos tópicos o sistémicos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, sulfadiazina de plata, bacitracina, neomicina, polimixina B, aminoglicósidos). En una realización, el agente activo adicional es un agente activo natural, tal como harina de avena o aloe. En ciertas realizaciones está presente un único agente activo adicional (y no están presentes otros agentes activos). En
15 otras realizaciones están presentes dos agentes activos adicionales (y no están presentes otros agentes activos). En otras realizaciones están presentes tres agentes activos adicionales (y no están presentes otros agentes activos). En otras realizaciones están presentes cuatro agentes activos adicionales (y no están presentes otros agentes activos). En otras realizaciones están presentes cinco agentes activos adicionales (y no están presentes otros agentes activos).

20 En un aspecto, se proporciona un producto de composición de combinación para vía oral para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite dicho tratamiento. El producto de composición de combinación incluye: (i) 16-20 unidades de dosificación de ibuprofeno para vía oral, conteniendo cada una de 50 mg a 800 mg de ibuprofeno (u otras dosificaciones específicas descritas más adelante) o una de sus sales farmacéuticamente
25 aceptables; y (ii) 16-20 unidades de dosificación de clorfeniramina para vía oral, conteniendo cada una de 1 mg a 8 mg de clorfeniramina (u otras dosificaciones específicas descritas más adelante) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las unidades de dosificación pueden ser adecuadas para administrar 2-6 veces (por ejemplo, 3, 4 o 5 veces) al día. Las unidades de dosificación de ibuprofeno y las unidades de dosificación de clorfeniramina pueden estar sustancialmente libres de agentes activos adicionales (por ejemplo, un agente activo sintético). Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral. En ciertas realizaciones se
30 proporcionan 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de dosificación.

En un aspecto, se proporciona un producto de composición de combinación para vía oral para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite dicho tratamiento. El producto de composición de combinación incluye 16-20 unidades de dosificación, conteniendo cada una de 50 mg a 800 mg de ibuprofeno (u otras dosificaciones específicas que se describen más adelante) y de 1 mg a 8 mg de clorfeniramina (u otras dosificaciones específicas
35 que se describen más adelante). Las unidades de dosificación son adecuadas para administrar 3-6 veces al día (por ejemplo, 4 o 5). En algunas realizaciones, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos). Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral. En ciertas realizaciones se proporcionan 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de dosificación de antihistamínicos y/o analgésicos.

40 En una realización, se proporciona un producto de composición de combinación para vía oral para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite dicho tratamiento. El producto de combinación incluye un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación. Cada unidad de dosificación comprende una dosis de ibuprofeno y una dosis de clorfeniramina, como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos).
45 Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral. En ciertas realizaciones se proporcionan 5-35, 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación. En ciertas realizaciones se proporcionan 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 unidades de dosificación.

50 En una realización, se proporciona un producto de composición de combinación para vía oral para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite dicho tratamiento. El producto de combinación incluye un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación del analgésico. Cada unidad de dosificación del analgésico incluye una dosis de un ibuprofeno, como se ha descrito anteriormente. También se incluye un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación del antihistamínico. La unidad de dosificación del antihistamínico incluye una dosis de una clorfeniramina, como se ha descrito antes. En algunas realizaciones, las unidades de dosificación del analgésico
55 y el antihistamínico están sustancialmente libres de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos). Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral. En ciertas realizaciones, se proporcionan 5-35 unidades de dosificación del antihistamínico y/o analgésico, 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación. En ciertas realizaciones se proporcionan 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 unidades de dosificación del
60 antihistamínico y/o analgésico.

En una realización, el producto de composición de combinación para vía oral incluye: (i) un mínimo de 4 y un

máximo de 32 unidades de dosificación de ibuprofeno; y un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación de clorfeniramina. Las unidades de dosificación son unidades de dosificación oral como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones se proporcionan 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación del analgésico. En ciertas realizaciones se proporcionan 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32 unidades de dosificación del analgésico. En algunas realizaciones se proporcionan 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 unidades de dosificación del antihistamínico (por ejemplo, 8-12, aproximadamente 10 o aproximadamente 14). En algunas realizaciones, las unidades de dosificación del analgésico y el antihistamínico están sustancialmente libres de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos).

En otra realización, el producto de composición de combinación para vía oral contiene: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 16 primeras unidades de dosificación de ibuprofeno. En algunas realizaciones, cada primera unidad de dosificación de analgésico comprende aproximadamente 200 mg de ibuprofeno. El producto de la composición de combinación incluye también un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación de clorfeniramina. En algunas realizaciones, cada unidad de dosificación de antihistamínico comprende 2-4 mg de clorfeniramina. El producto de composición de combinación también incluye un mínimo de 4 y un máximo de 16 segundas unidades de dosificación de analgésico, en las que cada una de las segundas unidades de dosificación de analgésico tiene menos analgésico que cada una de las primeras unidades de dosificación de analgésico. En algunas realizaciones, cada una de las segundas unidades de dosificación de analgésico incluye aproximadamente 100 mg de ibuprofeno. Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral. En algunas realizaciones se proporcionan 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 unidades de dosificación (por ejemplo, 8-12, aproximadamente 10 o aproximadamente 14). En algunas realizaciones, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos). Las unidades de dosificación son unidades de dosificación para vía oral.

En algunas realizaciones de las composiciones de combinación proporcionadas en el presente documento, el ibuprofeno es un ibuprofeno racémico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la composición de combinación, el antihistamínico es una clorfeniramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el AINE es un ibuprofeno racémico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, una unidad de dosificación de analgésico incluye aproximadamente 600 mg de un ibuprofeno racémico o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y clorfeniramina. En una realización, la unidad de dosificación está sustancialmente libre de un agente activo adicional (por ejemplo, un agente activo sintético). En una realización, la unidad de dosificación incluye aproximadamente 4 mg de clorfeniramina o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización se proporciona una composición de combinación que incluye: (i) una primera unidad de dosificación para vía oral que incluye aproximadamente 600 mg de un ibuprofeno o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) una segunda unidad de dosificación para vía oral que incluye clorfeniramina. La composición de combinación puede estar sustancialmente libre de un agente activo adicional (por ejemplo, un agente activo sintético). En una realización, la segunda unidad de dosificación para vía oral incluye aproximadamente 4 mg de la clorfeniramina o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la composición de combinación incluye comprimidos individuales co-empaquetados de ibuprofeno (200 o 400 mg) y maleato de clorfeniramina (2 o 4 mg). La vía de administración es oral. Por tanto, la composición de combinación puede incluir unidades de dosificación de una composición de combinación para vía oral (por ejemplo, comprimidos). La dosificación puede ser cada 4 horas para el régimen de ibuprofeno de 200 mg y cada 8 horas para el régimen de 400 mg.

B. Formulación farmacéutica

La composición de combinación puede incluir adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sustancias vehículos orgánicas o inorgánicas farmacéutica y fisiológicamente aceptables adecuadas para administración enteral o parenteral que no reaccionan de forma perjudicial con el agente activo. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, excluye a los agentes activos. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como, solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas e carbohidratos, tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, y/o sustancias aromáticas y similares, que no reaccionan de forma perjudicial con el agente activo.

La composición de combinación puede incluir, por ejemplo, una mezcla de ibuprofeno, clorfeniramina y uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables. La mezcla puede estar comprimida formando un comprimido o cargada en una cubierta de cápsula.

5 En otra realización, la formulación farmacéutica puede contener dos mezclas: una primera mezcla que incluye ibuprofeno, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y una segunda mezcla que incluye clorfeniramina, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las dos mezclas se pueden comprimir juntas (por ejemplo, para formar un comprimido que tenga una bicapa o estructura de núcleo/recubrimiento). Alternativamente, las dos mezclas se pueden comprimir individualmente para formar unidades separadas de dosificación de analgésico y unidades de dosificación de antihistamínico.

10 En las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, los agentes activos pueden estar en contacto físico entre sí (por ejemplo, en mezcla). Alternativamente, los agentes activos pueden estar separados físicamente (por ejemplo, mediante recubrimiento de gránulos de uno o ambos agentes activos con un recubrimiento de barrera antes de mezclar o mediante una capa de barrera entre las capas del comprimido). En una realización solo una porción o capa de la forma de dosificación contiene agente(s) activo(s). En una realización, el o los agentes activos están presentes como una mezcla uniforme. En otra realización, más de una porción o capa de la forma de dosificación contiene agente(s) activo(s).

15 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser sólido o líquido. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos (incluyendo comprimidos masticables), píldoras, cápsulas, pastillas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido también puede actuar como diluyente, agente aromatizante, aglutinante, conservante, agente disgregante de comprimidos o material de encapsulación.

20 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de unión en proporciones adecuadas y está compactado en la forma y el tamaño deseados.

25 Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de 5% a 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Con la expresión "preparación" se pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo que está, de este modo, asociado con él. Similarmente, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas para chupar se pueden usar como unidades de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

30 Las formulaciones orales líquidas, por ejemplo suspensiones acuosas, se pueden preparar disolviendo el agente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar dispersando el agente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de puesta en suspensión bien conocidos.

35 El analgésico y el antihistamínico se formulan como una forma de dosificación oral, por ejemplo comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, gelatina blanda o suspensión oral. En otra realización, el analgésico y el antihistamínico se formulan como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula o gelatina blanda (una formulación líquida encapsulada mediante una cubierta de gelatina blanda). En otra realización más, el analgésico y el antihistamínico están formulados como una forma de dosificación unitaria oral sólida.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

45 Los agentes activos pueden tener una solubilidad limitada en agua y, por tanto, pueden requerir un tensioactivo u otro codisolvente adecuado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxil 35. Dichos codisolventes se usan normalmente a un nivel entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2% en peso.

50 Puede ser deseable una viscosidad superior a la de las simples soluciones acuosas para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o, de otro modo, para mejorar la formulación. Dichos agentes de refuerzo de la viscosidad incluyen, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sus sales, ácido hialurónico y sus sales y combinaciones de los anteriores. Dichos agentes se usan normalmente a un nivel entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 2% en peso.

55 En una realización, el analgésico se formula para liberación inmediata. En otra realización, el antihistamínico se formula para liberación inmediata. En otra realización, ambos agentes activos se formulan (juntos o separados) para

liberación inmediata.

En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación modificada, sostenida, prolongada, retardada o pulsátil. La modificación de la liberación se puede conseguir mediante recubrimientos y/o matrices modificadores de la liberación. Los componentes ilustrativos incluyen, polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos vehículos de fármacos finamente divididos. Estos componentes están descritos con mayor detalle en las patentes de EE.UU. N° 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760.

C. Dosificación y administración

La composición de combinación se prepara en una dosis que es terapéuticamente eficaz para tratar las quemaduras solares, como se define en las reivindicaciones. En una realización, la composición de combinación incluye una cantidad combinada terapéuticamente eficaz del analgésico y el antihistamínico. En este caso, la dosificación de un agente activo puede ser insuficiente para tratar una quemadura solar en ausencia del segundo agente activo, pero juntos son terapéuticamente eficaces. En una realización, la dosis del analgésico es terapéuticamente insuficiente sin la coadministración del antihistamínico. En otra realización, la dosis del antihistamínico es terapéuticamente insuficiente sin la coadministración del analgésico.

En otra realización, uno o ambos agentes activos (es decir, el analgésico y el antihistamínico) están presentes en una cantidad individual terapéuticamente eficaz. En este caso, uno o ambos agentes activos están presentes en una cantidad que es suficiente para tratar las quemaduras solares, pero el efecto terapéutico es aumentado o potenciado sinérgicamente administrando ambos agentes activos. En una realización, la composición de combinación incluye una cantidad individual terapéuticamente eficaz de ibuprofeno. En otra realización, la composición de combinación incluye una cantidad individual terapéuticamente eficaz de clorfeniramina. En otra realización más, la composición de combinación incluye tanto una cantidad individual terapéuticamente eficaz de ibuprofeno como una cantidad individual terapéuticamente eficaz de clorfeniramina.

La dosis, la frecuencia y la duración adecuadas se pueden modificar para abordar las necesidades particulares de un sujeto particular teniendo en cuenta factores que incluyen la edad, el sexo, el peso y la salud del sujeto, la gravedad, la extensión (por ejemplo, el área superficial) y la localización de la quemadura; y la duración y el tiempo transcurrido desde la exposición a UV.

En las composiciones de combinación descritas en el presente documento, el analgésico (por ejemplo el analgésico OTC) puede estar presente en una cantidad de dosis aprobada para administración por la FDA (por ejemplo, administración de OTC) o puede estar presente en una cantidad de dosis que sea superior o inferior a una dosis aprobada por la FDA para administración (por ejemplo, administración de OTC). En algunos aspectos de la descripción, el analgésico (por ejemplo, analgésico OTC) está presente en una cantidad de dosis que es igual a una dosis aprobada por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC). En otro aspecto más, el analgésico (por ejemplo, analgésico OTC) está presente en una cantidad de dosis que está dentro del intervalo de las dosis aprobadas por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC). En algunos aspectos, la cantidad de dosis del analgésico (por ejemplo, analgésico OTC) es superior al 75%, al menos 100% o más del 100% de una dosis aprobada por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC). Las dosis aprobadas por la FDA a las que se hace referencia en este párrafo son las aprobadas el 26 de octubre de 2009.

En un aspecto de la descripción, el analgésico es paracetamol. La cantidad de dosis de paracetamol puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1.000 mg. En algunas realizaciones, la dosis de paracetamol es de aproximadamente 325 mg, aproximadamente 500 mg o aproximadamente 650 mg. En algunas realizaciones, la dosis diaria de paracetamol es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 4.000 mg, de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1.000 mg o de aproximadamente 975 mg a aproximadamente 1.500 mg.

En algunos aspectos de la descripción, el analgésico es un AINE. La cantidad de la dosis del AINE (por ejemplo, ibuprofeno) puede ser de 50 mg a 800 mg, de 50 mg a 600 mg, de 200 mg a 600 mg, de 200 mg a 400 mg o 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg. En otro aspecto, la cantidad del AINE es 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg o 600 mg. En una realización, la dosis del AINE es 100 mg de ibuprofeno, 150 mg de ibuprofeno, 200 mg de ibuprofeno, 250 mg de ibuprofeno, 300 mg de ibuprofeno, 350 mg de ibuprofeno, 400 mg de ibuprofeno, 450 mg de ibuprofeno, 500 mg de ibuprofeno, 550 mg de ibuprofeno, 600 mg de ibuprofeno, 650 mg de ibuprofeno, 700 mg de ibuprofeno, 750 mg de ibuprofeno u 800 mg de ibuprofeno. En una realización, la dosis de AINE es 200 mg de ibuprofeno. En otra realización, la dosis de AINE es 400 mg de ibuprofeno. En otra realización, la dosis de AINE es 600 mg de ibuprofeno. En una realización, la dosis de AINE es 600 mg de ibuprofeno racémico o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La cantidad de dosis del AINE puede estar presente en una única unidad de dosificación o puede estar dividida entre

- más de una unidad de dosificación. Por ejemplo, en una realización, la composición de combinación incluye una unidad de dosificación del AINE que contiene 200 mg de ibuprofeno. En otra realización, la unidad de dosificación del AINE contiene 400 mg de ibuprofeno. En otra realización más, la unidad de dosificación del AINE contiene 600 mg de ibuprofeno. En algunos aspectos de la descripción, la dosis diaria del AINE es 200 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg cada 24 horas. Estas cantidades ilustrativas de AINE son particularmente adecuadas cuando el AINE es ibuprofeno. Se pueden realizar ajustes según sea necesario para varias formas salinas o AINE alternativos.
- En algunos aspectos de la descripción, la cantidad de dosis del antihistamínico (por ejemplo, clorfeniramina) es de 2 mg a 8 mg, de 2 mg a 6 mg, de 2 mg a 4 mg o 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg. En una realización, la dosis del antihistamínico es 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg u 8 mg de clorfeniramina. En una realización, la dosis del antihistamínico es 2 mg de clorfeniramina. En otra realización, la dosis del antihistamínico es 4 mg de clorfeniramina. En otra realización más, la dosis del antihistamínico es 6 mg de clorfeniramina. En otra realización más, la dosis del antihistamínico es 8 mg de clorfeniramina. En algunos aspectos de la descripción, la cantidad de dosis del antihistamínico es superior al 75%, al menos 100% o más del 100% de una dosis aprobada por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC) el 26 de octubre de 2009.
- La cantidad de dosis del antihistamínico puede estar presente en una única unidad de dosificación o puede estar dividida entre más de una unidad de dosificación. En algunos aspectos de la descripción, la dosis diaria del antihistamínico es de 2 mg a 8 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg cada 24 horas. Estas cantidades ilustrativas son particularmente adecuadas cuando el antihistamínico es clorfeniramina. Un experto en la técnica podría ajustar según sea necesario varias formas salinas o antihistamínicos alternativos.
- En una realización, la composición de combinación incluye 50, 200, 400, 600 u 800 mg de ibuprofeno y 2, 4, 6 u 8 mg de clorfeniramina. En otra realización, la composición de combinación incluye 200, 400 o 600 mg de ibuprofeno y 2, 4 u 8 mg de clorfeniramina. En otra realización, la composición de combinación incluye 200 o 400 mg de ibuprofeno y 2 o 4 mg de clorfeniramina. En otra realización, la composición de combinación incluye 200 mg de ibuprofeno y 2 mg de clorfeniramina. En otra realización, la composición de combinación incluye 400 mg de ibuprofeno y 4 mg de clorfeniramina. En otra realización, la composición de combinación incluye 600 mg de ibuprofeno y 4 mg de clorfeniramina. En otra realización más, la composición de combinación incluye 200 mg de ibuprofeno y 4 mg de clorfeniramina. En otra realización más, la composición de combinación incluye 400 mg de ibuprofeno y 2 mg de clorfeniramina.
- En algunas realizaciones, la composición de combinación se administra aproximadamente cada 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora(s). En una realización, la composición de combinación se administra cada 24, 12, 8, 6 o 4 horas. En otra realización más, la composición de combinación se administra cada 8 o 12 horas. En algunas realizaciones, la composición de combinación se administra 2, 3, 4, 5 o 6 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En otra realización, la composición de combinación se administra 2 o 3 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En algunas realizaciones, la composición de combinación se administra dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día o seis veces al día.
- En algunas realizaciones, la administración de la composición de combinación incluye la administración simultánea o aproximadamente simultánea de ambos agentes activos, en coformulación o en formulación individual. No obstante, también se contempla la administración escalonada, de modo que se administre secuencialmente al menos una dosis de un agente activo. Por ejemplo, un agente activo se puede administrar una vez al día, mientras que el otro agente activo se administra dos veces al día.
- Un régimen de dosificación escalonado se ilustra en la Fig. 4. Un régimen de dosificación escalonado puede incluir administrar una combinación de un analgésico (por ejemplo, analgésico OTC) y un antihistamínico, y administrar una dosis de seguimiento opcional de un analgésico (por ejemplo, analgésico OTC). Por tanto, el analgésico (por ejemplo, analgésico OTC) se puede administrar con más frecuencia (por ejemplo, con una frecuencia doble) que el antihistamínico. La dosis de combinación se puede formular por separado y coadministrar (como se ilustra) o coformular (no mostrado). En la tabla siguiente se describe un programa de dosificación escalonada ilustrativo para un día (t=0-24 horas). En una realización, el régimen de dosificación se administra durante 1, 2, 3 o 4 días.

Tabla 1: Dosis escalonada QID

| Programa | Tiempo (h) | Dosis |
|----------|------------|---------------|
| 8 a.m | 0 | N (200 mg) |
| | | AH (2 a 4 mg) |
| 10 a.m | 2 | N (100 mg) |
| 12 p.m | 4 | N (200 mg) |
| | | AH (2 a 4 mg) |
| 2 p.m | 6 | N (100 mg) |
| | 9 | |

ES 2 527 568 T3

| Programa | Tiempo (h) | Dosis |
|----------|------------|-----------------------------|
| 4 p.m | 8 | N (200 mg) AH (2 a 4 mg) |
| 6 p.m | 10 | N (100 mg) |
| 8 p.m | 12 | N (200 mg) AH (2 a 4 mg) |
| 10 p.m | 14 | N (100 mg) |

N = analgésico (por ejemplo, analgésico OTC); AH
= antihistamínico

En un aspecto, la composición de combinación se administra durante un número suficiente de días para tratar las quemaduras solares de un sujeto. En algunas realizaciones, la composición de combinación se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, preferiblemente días consecutivos. En otra realización, la composición de combinación se administra durante 2 a 6 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante 2 a 5 días.

5 En otra realización, la composición de combinación se administra durante 3 a 5 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante 3 a 4 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante al menos 3 días consecutivos. En otra realización, la composición de combinación se administra durante al menos 2 días consecutivos. En otra realización, la composición de combinación se administra durante no más de 3 días consecutivos. En otra realización, la composición de combinación se administra durante

10 no más de 2 días consecutivos.

La composición de combinación se puede proporcionar como un producto de combinación que incluya una pluralidad de dosis de analgésico y una pluralidad de dosis de antihistamínico. En algunas realizaciones, el producto de combinación puede incluir agentes activos coformulados. Por ejemplo, el producto puede incluir una pluralidad de unidades de dosificación de combinación, en el que la unidad de dosificación de combinación contiene tanto un

15 AINE como un antihistamínico. En otras realizaciones, el producto de combinación incluye agentes activos formulados individualmente. Por ejemplo, el producto puede incluir una pluralidad de unidades de dosificación de AINE (que contienen ibuprofeno pero sin antihistamínico) y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico (que contienen clorfeniramina pero sin AINE). En cualquiera de estas realizaciones, el producto de combinación puede estar sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional, cualquier agente activo oral

20 sinusales, cualquier agente activo sintético adicional y/o cualquier agente activo adicional para tratar los síntomas sinusales.

En una realización, las unidades de dosificación de analgésico y las unidades de dosificación de antihistamínico son visiblemente distinguibles por el tamaño, la forma, el color, etc.

25 En una realización, el número de dosis de ibuprofeno y el número de dosis de clorfeniramina se seleccionan independientemente de un mínimo de 3 a un máximo de 40, de 3 a 6, de 18 a 36, de 6 a 12, de 9 a 18, de 16 a 20 o 18 dosis. El número de dosis de analgésico puede ser el mismo o diferente del número de dosis de antihistamínico. En una realización, el número de dosis de analgésico es el mismo que el número de dosis de antihistamínico. En una realización, las dosis de analgésico y las dosis de antihistamínico están formuladas conjuntamente. En otra realización, las dosis de analgésico y las dosis de antihistamínico se administran conjuntamente.

30 En otra realización, el número de unidades de dosificación del analgésico y el número de unidades de dosificación del antihistamínico se seleccionan independientemente de un mínimo de 3 a un máximo de 40, de 3 a 6, de 18 a 36, de 6 a 12, de 9 a 18, de 16 a 20 o 18 unidades de dosificación. El número de unidades de dosificación de analgésico puede ser el mismo o diferente del número de unidades de dosificación de antihistamínico. En una realización, el número de unidades de dosificación de analgésico es el mismo que el número de unidades de dosificación de antihistamínico. En otra realización, el producto de combinación proporciona una dosis que incluye dos unidades de dosificación de analgésico y una unidad de dosificación de antihistamínico.

35

En una realización, la composición de combinación para vía oral incluye: (i) 16-20 unidades de dosificación de ibuprofeno, conteniendo cada una de 50 mg a 800 mg de ibuprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) 16-20 unidades de dosificación de clorfeniramina, conteniendo cada una de 2 mg a 8 mg de clorfeniramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que las unidades de dosificación son adecuadas para administrar 2-6 veces al día, y en la que las unidades de dosificación para vía oral y las unidades de dosificación para vía oral de clorfeniramina están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

40

En otra realización, la composición de combinación para vía oral incluye: 16-20 unidades de dosificación, conteniendo cada una de 50 mg a 800 mg de ibuprofeno y de 2 mg a 8 mg de clorfeniramina, en la que las unidades de dosificación son adecuadas para administrar 3-6 veces al día, y en la que dichas unidades de dosificación para vía oral están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

45

En otra realización, la composición de combinación para vía oral incluye: un mínimo de 3 y un máximo de 40

unidades de dosificación para vía oral, en la que cada unidad de dosificación para vía oral comprende una dosis de ibuprofeno y una dosis de clorfeniramina, en la que las unidades de dosificación para vía oral están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

5 En otra realización más, la composición de combinación para vía oral incluye: (i) un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación para vía oral de ibuprofeno, en la que cada unidad de dosificación para vía oral de ibuprofeno comprende una dosis de ibuprofeno como la reivindicada; y (ii) un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación para vía oral de clorfeniramina, en la que cada unidad de dosificación para vía oral de clorfeniramina comprende una dosis de clorfeniramina como la reivindicada, en la que las unidades de dosificación para vía oral de analgésico y de antihistamínico están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

10 En una realización, el producto de combinación para vía oral incluye: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 32 unidades de dosificación para vía oral de ibuprofeno; y (ii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación para vía oral de clorfeniramina. En otra realización, el producto de composición de combinación para vía oral incluye: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación para vía oral de ibuprofeno, comprendiendo cada una aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; (ii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación para vía oral de clorfeniramina, comprendiendo cada una 2-4 mg de clorfeniramina; y (iii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación para vía oral de ibuprofeno, comprendiendo cada una aproximadamente 100 mg de ibuprofeno.

15 En una realización, la composición de combinación para vía oral incluye: (i) una primera unidad de dosificación para vía oral que comprende 600 mg de ibuprofeno o una cantidad terapéuticamente equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) una segunda unidad de dosificación para vía oral que comprende clorfeniramina como se define en las reivindicaciones.

Los intervalos de dosificación proporcionados en el presente documento incluyen los valores de los extremos. El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, es inclusivo y en algunas realizaciones igual al número citado.

25 **III. Kits que incluyen la composición de combinación**

En un aspecto de la descripción, la composición de combinación se proporciona como parte de un kit para facilitar un régimen de dosificación adecuado para tratar quemaduras solares. La composición de combinación y sus realizaciones se han descrito anteriormente y son igualmente aplicables a los kits proporcionados en el presente documento. Los kits pueden incluir además un aparato de dispensación configurado para facilitar una administración adecuada, frecuencia adecuada y/o duración del tratamiento adecuada. La idoneidad del aparato de dispensación puede basarse parcial o completamente en la composición de combinación. Por tanto, el kit puede incluir un aparato de dispensación que tenga una pluralidad de unidades de dosificación de analgésico y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo, composiciones de combinación).

30 En algunos aspectos, el kit incluye un aparato de dispensación que incluye una pluralidad de unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, unidades de dosificación para vía oral, unidades de dosificación para vía parenteral o unidades de dosificación para vía tópica) y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo, unidades de dosificación para vía oral, unidades de dosificación para vía parenteral o unidades de dosificación para vía tópica). El número de unidades de dosificación de analgésico es igual al número de unidades de dosificación de antihistamínico. Las unidades de dosificación están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional. El aparato de dispensación está configurado para dispensar de 2 a 6 veces al día durante un periodo no superior a tres días, una o dos unidades de dosificación de analgésico para vía oral (por ejemplo, unidades de dosificación de analgésico OTC) y una o dos unidades de dosificación de antihistamínico para vía oral casi simultáneamente, o una o dos unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, unidades de dosificación para vía oral, unidades de dosificación para vía parenteral o unidades de dosificación para vía tópica) y una o dos unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo, unidades de dosificación para vía oral, unidades de dosificación para vía parenteral o unidades de dosificación para vía tópica) secuencialmente.

En un aspecto del kit, el analgésico es un AINE (por ejemplo, ibuprofeno). El antihistamínico puede ser clorfeniramina. En otra realización, el analgésico es un analgésico OTC. Las unidades de dosificación pueden ser unidades de dosificación para vía oral.

50 El aparato de dispensación pueden incluir cualquier envase, envoltorio o estructura reutilizable, tal como un frasco, bote, paquete (por ejemplo, del tipo usado para dispensar Vitapak[®]), envase blíster (por ejemplo, envases blíster de dispensación de unidad o dosis), dispensador del tipo de cierre a presión (por ejemplo, del tipo usado por los organizadores de píldoras por semana), dispensadores automáticos (como los fabricados por ePill), etc.

55 En un aspecto, el aparato de dispensación está configurado para dispensar unidades de dosificación individuales (por ejemplo, comprimidos). En otro aspecto, el aparato de dispensación está configurado para dispensar una dosis que puede incluir más de una unidad de dosificación. En otro aspecto, el aparato de dispensación está configurado para dispensar una dosis diaria que puede incluir más de una dosis. En otro aspecto, el aparato de dispensación está configurado para dispensar dosis para la duración del tratamiento. El aparato de dispensación puede incluir

opcionalmente uno o más tabiques, perforaciones o marcas, etc., para compartimentalizar las unidades de dosificación, agentes activos, dosis únicas, dosis diarias y/o periodos de tratamiento. El aparato de dispensación puede estar configurado para dispensar únicamente dosis para adultos, únicamente dosis pediátricas o para poder dispensar dosis para adultos y/o pediátricas dependiendo del régimen de administración.

5 En algunos aspectos, el aparato de dispensación está configurado para facilitar la coadministración tanto de un analgésico (por ejemplo, AINE) como de un antihistamínico. El aparato de dispensación puede ser, por ejemplo, un mecanismo de dispensación que expulse a la vez ambos agentes activos. Por ejemplo, el aparato de dispensación puede ser un envase de tipo blíster que tenga cavidades de combinación. Una cavidad de combinación puede expulsar ambos agentes activos casi simultáneamente, estén formulados juntos o por separado. Por ejemplo, cada
10 cavidad puede contener una unidad de dosificación de AINE y una unidad de dosificación de antihistamínico. Alternativamente, cada cavidad podría contener una unidad de dosificación de combinación que contenga tanto el AINE como el antihistamínico. En cualquiera de los casos, al dispensar un agente activo también se dispensaría el segundo agente activo (véase la Fig. 2). La cavidad de combinación puede incluir opcionalmente un tabique para compartimentalizar una unidad de dosificación del AINE y una unidad de dosificación del antihistamínico para
15 impedir la interacción, fricción u otra degradación durante el transporte.

En otro aspecto, el kit o aparato de dispensación puede expulsar los agentes activos por separado. En un aspecto, cada agente activo está contenido en un envase blíster independiente con instrucciones detalladas para la dosificación combinada (Fig. 5). En otra realización, cada cavidad contiene un agente activo, pero el envase de tipo blíster contiene ambos agentes activos. Este aparato de dispensación incluye, preferiblemente, uno o más tabiques,
20 perforaciones o marcas para estimular la coadministración de ambos agentes activos. Por ejemplo, el aparato de dispensación puede ser un envase de tipo blíster en el que cada agente activo está confinado dentro de una cavidad distinta, pero las cavidades están alineadas, agrupadas o configuradas de otro modo para estimular al sujeto para que dispense ambos agentes activos (o indicar de otro modo al sujeto que se deben coadministrar ambos agentes activos). Por ejemplo, las cavidades pueden estar reunidas en grupos que incluyan al menos una cavidad de AINE
25 que contenga un AINE y al menos una cavidad de antihistamínico que contenga un antihistamínico. Las cavidades pueden estar dispuestas (por ejemplo, en filas y columnas), divididas, perforadas o marcadas para designar dosis individuales, dosis diarias o regímenes de tratamiento (véase la Fig. 1).

En algunos aspectos, el aparato de dispensación puede estar configurado para facilitar una frecuencia de duración adecuada. El aparato de dispensación puede incluir texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar una frecuencia de duración adecuada (por ejemplo, 2-6 dosis de la composición de combinación en un periodo de 24 horas) (véase la Fig. 3). Esto se puede conseguir proporcionando un único envase que contenga dosis para un único periodo de 24 horas o se puede conseguir marcando o perforando el envase para
30 indicar la dosis diaria de la composición de combinación.

En algunos aspectos, el aparato de dispensación puede estar configurado para facilitar una duración adecuada del tratamiento. El aparato de dispensación puede incluir texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar un régimen de tratamiento completo (por ejemplo, incluyendo las dosis de 3 a 6 días como se ha descrito anteriormente). Esto se puede conseguir proporcionando un único envase que contenga dosis para todo el periodo de tratamiento (véase la Fig. 3) o se puede conseguir marcando o perforando el envase para indicar la dosis del tratamiento de la composición de combinación.
35

40 El aparato de dispensación puede estar configurado también para dispensar una o dos primeras unidades de dosificación para vía oral y una o dos segundas unidades de dosificación para vía oral casi simultáneamente, o una o dos primeras unidades de dosificación para vía oral y una o dos segundas unidades de dosificación para vía oral secuencialmente.

En algunos aspectos, el kit incluye un envase de tipo blíster y la composición de combinación. Por tanto, el aparato de dispensación puede ser un envase de tipo blíster.
45

En un aspecto, el envase de tipo blíster incluye al menos una cavidad para analgésico (por ejemplo, AINE) y al menos una cavidad para antihistamínico, preferiblemente una pluralidad de cavidades para AINE y una pluralidad de cavidades para antihistamínicos. En un aspecto, cada cavidad contiene una única unidad de dosificación. En una realización, el número de cavidades para analgésico (por ejemplo, AINE) y el número de cavidades para antihistamínico se seleccionan independientemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 24, de aproximadamente 6 a aproximadamente 20, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20, de aproximadamente 16 a aproximadamente 20 o aproximadamente 18 cavidades. En un aspecto, el número de cavidades para analgésico (por ejemplo, AINE) y el número de cavidades para antihistamínico son iguales.
50

En otro aspecto, el envase de tipo blíster incluye al menos una cavidad de combinación, preferiblemente una pluralidad de cavidades de combinación. El número de cavidades de combinación puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 40, de aproximadamente 3 a aproximadamente 6, de aproximadamente 18 a aproximadamente 36, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12, de aproximadamente 9 a aproximadamente 18, de aproximadamente 16 a aproximadamente 20, o aproximadamente 18 cavidades.
55

En un aspecto, el kit incluye 18 cavidades para analgésico (por ejemplo, AINE) y 18 cavidades para antihistamínico. En algunos aspectos, cada cavidad para analgésico contiene una forma de dosificación para vía oral de 200 mg de ibuprofeno. En algunos aspectos, cada cavidad para antihistamínico contiene 2 mg de clorfeniramina. En otros aspectos, el kit incluye 18 cavidades de combinación para analgésico (por ejemplo, AINE) y 18 de antihistamínico.

5 En algunos aspectos relacionados, el kit incluye 18 cavidades de combinación, conteniendo cada una 200 mg de ibuprofeno y 2 mg de clorfeniramina.

En un aspecto, el kit incluye 18 cavidades para analgésico (por ejemplo, AINE) y 18 cavidades para antihistamínico. En algunos aspectos, cada cavidad para analgésico contiene una forma de dosificación para vía oral de 200 mg o 400 mg de ibuprofeno. En algunos aspectos, cada cavidad para antihistamínico contiene 2 mg o 4 mg de clorfeniramina. En otros aspectos, el kit incluye 18 cavidades de combinación para analgésico (por ejemplo, AINE) y 18 para antihistamínico. En algunos aspectos relacionados, el kit incluye 18 cavidades de combinación, conteniendo cada una 200 mg o 400 mg de ibuprofeno y 2 mg o 4 mg de clorfeniramina.

10

El kit puede incluir adicionalmente texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar la administración de 1-2 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, AINE) y 1-2 unidades de dosificación de antihistamínico casi simultáneamente. El kit puede incluir además texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar la dosificación aproximadamente cada 4-12, 4-8, 4-6 o aproximadamente 4 horas. Asimismo, el kit puede incluir además texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar la dosificación dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día o seis veces al día. El kit puede incluir además texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador para facilitar la dosificación durante aproximadamente 3 a aproximadamente 6 días, preferiblemente aproximadamente 3 días consecutivos.

15
20

IV. Tratamiento de las quemaduras solares

Se proporcionan usos de las composiciones reivindicadas en métodos de tratamiento de una quemadura solar en un sujeto, en particular un sujeto humano, que necesite dicho tratamiento. El método incluye administrar al sujeto una cantidad combinada terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y clorfeniramina como la reivindicada. El analgésico y el antihistamínico se pueden administrar como una composición de combinación como se ha descrito anteriormente. Por tanto, las composiciones de combinación descritas anteriormente, incluyendo todas sus realizaciones, son igualmente útiles para los usos proporcionados en el presente documento.

25

En un aspecto de la descripción, el analgésico (por ejemplo, un analgésico OTC) es paracetamol o un AINE. En otro aspecto, el analgésico OTC es un AINE. En otro aspecto, el AINE es una aspirina, un ibuprofeno, un naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la invención, el AINE es un ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

El antihistamínico puede ser un antihistamínico antagonista del receptor H₁. El antihistamínico antagonista del receptor H₁ puede ser una difenhidramina, una loratadina, una desloratadina, una meclizina, una quetiapina, una fexofenadina, una feniramina, una cetirizina, una prometazina, una clorfeniramina, una levocetirizina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la invención, el antihistamínico es una clorferamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

El antihistamínico y el analgésico (por ejemplo, una composición de combinación) se pueden administrar después de que el sujeto haya estado expuesto a radiación UV. Fuentes ilustrativas de radiación UV incluyen fuentes naturales, tal como luz solar, y fuentes artificiales, tales como láseres, lámparas y cabinas de bronceado (por ejemplo, simulador de luz solar natural). En una realización, el sujeto ha estado expuesto a luz solar natural. En algunas realizaciones, la duración de la exposición a UV es mayor que aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 5 horas o 10 horas. Por tanto, la administración se puede realizar después de la exposición del sujeto a radiación ultravioleta, por ejemplo después de al menos 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18, 24 horas o incluso más prolongada. En algunas realizaciones, la administración es al menos aproximadamente 1, 2, 3, 5, 8, 10, 12, 24 o 48 horas después de la exposición a UV. La administración puede ser también de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas después de la exposición a UV (por ejemplo, exposición a luz solar natural que produce quemaduras solares). La administración también se puede realizar al menos dos horas después de la exposición del sujeto a radiación ultravioleta.

40
45

En otra realización, la administración se realiza después de la aparición de uno o más síntomas de quemadura solar en el sujeto. Síntomas ilustrativos de quemaduras incluyen eritema (enrojecimiento), dolor, edema (inflamación), picor, descamación, exantema, formación de ampollas, calor, náuseas, dolor de cabeza y fiebre.

50

La expresión "quemadura solar" se usa en el presente documento de acuerdo con su significado generalmente aceptado en la técnica. Se entiende que una quemadura solar en la piel es el resultado de la sobreexposición a radiación ultravioleta (UV). En una realización, la quemadura solar es una quemadura de primer grado. En otra realización, el sujeto que necesita el tratamiento tiene una quemadura solar que es una quemadura de segundo grado superficial (que se extiende a la dermis papilar) o profunda (que se extiende a la dermis reticular). En otra realización más, el sujeto que necesita el tratamiento tiene una quemadura solar que es una quemadura de tercer

55

5 grado. En otra realización, el sujeto tiene una quemadura solar que es una quemadura de cuarto grado. Para las quemaduras más graves (de tercer y cuarto grado) puede ser deseable la vía de administración parenteral (por ejemplo, i.v.) o de forma hospitalaria o ambulatoria. Por tanto, en algunas realizaciones, la quemadura solar es una quemadura solar aguda. La expresión "quemadura solar aguda" se usa de acuerdo con su significado generalmente aceptado en la técnica.

10 En algunas realizaciones, la administración se lleva a cabo aproximadamente cada 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 horas. En una realización, la administración es aproximadamente cada 24, 12, 8, 6 o 4 horas. En otra realización más, la administración es aproximadamente cada 8 o 12 horas. En algunas realizaciones, la administración es de aproximadamente 2, 3, 4, 5 o 6 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En otra realización, la administración es de aproximadamente 2 o 3 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En algunas realizaciones, la administración es dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día o seis veces al día.

La administración es administración por vía oral del ibuprofeno y la clorfeniramina.

15 En algunas realizaciones, el uso en un método para tratar una quemadura solar en un sujeto es un método para disminuir el tiempo de recuperación de una quemadura solar. En algunas realizaciones, el uso en un método para tratar una quemadura solar en un sujeto es un método para aliviar el dolor (por ejemplo, temporalmente) y/o aliviar las molestias (por ejemplo, temporalmente) resultantes de una quemadura solar (por ejemplo, una quemadura solar leve o moderada o aguda) y de aliviar el enrojecimiento (por ejemplo, temporalmente) en la piel de un sujeto resultante de una quemadura solar (por ejemplo, una quemadura solar leve o moderada o aguda).

20 El dolor y la comodidad se pueden evaluar usando medios conocidos en la técnica, tal como usando un método de escala analógica visual (EAV). La eficacia de las composiciones de combinación se puede determinar comparando el dolor que refiere un sujeto en varios intervalos de tiempo después de la administración del fármaco y/o el placebo. La eficacia se puede determinar comparando el dolor referido después del tratamiento con las composiciones de combinación con el placebo en un modelo cruzado. El eritema se puede medir usando medios convencionales en la técnica. La eficacia de las composiciones de combinación se puede determinar comparando el eritema referido después del tratamiento con las composiciones de combinación con el posterior al tratamiento con placebo en un modelo cruzado.

25 Las realizaciones descritas en un apartado de esta solicitud son igualmente aplicables a los demás apartados de la solicitud cuando sea adecuado. Para los ejemplos, todas las realizaciones de las composiciones de combinación son igualmente aplicables a los kits y métodos proporcionados en el presente documento. Asimismo, las dosificaciones y las administraciones son igualmente aplicables a los kits y métodos. Además, por ejemplo, las realizaciones de los kits son igualmente aplicables a los métodos y viceversa.

Para ilustrar adicionalmente realizaciones particulares se proporcionan los ejemplos siguientes.

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Composición de combinación para tratar las quemaduras solares

Las composiciones de combinación se prepararon de modo que incluyeran ibuprofeno como el analgésico de venta sin receta y clorfeniramina como el antihistamínico. Las composiciones de combinación se prepararon de acuerdo con los siguientes niveles de dosis:

Tabla 2: Dosis de la composición de combinación

| Dosificación | Clorfeniramina (mg) | Ibuprofeno (mg) |
|--------------|---------------------|-----------------|
| D1 | 4 | 200 |
| D2 | 4 | 400 |
| D3 | 4 | 600 |
| D4 | 2 | 600 |
| D5 | 4 | 800 |
| D6 | 8 | 800 |

40 Los agentes activos se formularon individualmente pero se administraron simultáneamente o casi simultáneamente.

Ejemplo 2: Estudio que demuestra la eficacia en el tratamiento de las quemaduras solares

Cada una de las dosificaciones de la composición de combinación descritas en el ejemplo anterior se administró a al menos un voluntario para evaluar su eficacia en el tratamiento de las quemaduras solares. Los resultados se proporcionan en la tabla siguiente.

El tiempo medio hasta el primer inicio referido del alivio fue de aproximadamente 45 minutos en cada nivel de dosificación. Notablemente, cada sujeto refirió una recuperación completa en no más de 3 días.

Tabla 3: Resultados del estudio

| Nº del sujeto | Grupo de edad | Dosificación | Frecuencia de la dosis | Tipo de complejión | Síntomas antes del tratamiento | | | | | | | | | | Evaluación después del tratamiento | | |
|---------------|---------------|--------------|------------------------|--------------------|--------------------------------|----------|-------|-------|-----------------|---------|----------------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|--|--|
| | | | | | Área superficial | Gravedad | Dolor | Edema | Escorzo y Pícor | Eritema | Sensación de calor y ardor | Día 1 | Día 2 | Día 3 | | | |
| 1 | Niños | D1 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 2 | Niños | D1 | ~6 h | M | A | G | 3+ | 3+ | 2+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 3 | Adultos | D2 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 4 | Adultos | D2 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 5 | Adultos | D2 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 6 | Adultos | D2 | ~6 h | M | M | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 0 | 0* | | |
| 7 | Adultos | D2 | ~6 h | M | M | G | 3+ | 3+ | 2+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 0 | 0* | | |
| 8 | Adultos | D3 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 9 | Adultos | D3 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 10 | Adultos | D4 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 11 | Adultos | D5 | ~6 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 12 | Adultos | D6 | ~8 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 13 | Adultos | D6 | ~8 h | N | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |
| 14 | Adultos | D6 | ~8 h | M | A | G | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 3+ | 2+ | 1+ | 0 | | |

Tipo de complejión: Normal (N), Medio (M), Oscuro (O)
Área superficial: Alta (A) ≥ 75%, Media (M) ≥ 50% a ≤ 75%, Baja (B) ≤ 50%
Gravedad: Grave (G), Moderada (M), Leve (L)
Dolor, edema, escorzo y pícor, eritema y sensación de calor y ardor: Alto (3+), Medio (2+), Bajo (+)
Valoración después del tratamiento: Incomodidad (3+): Incapacidad para dormir o llevar ropa y/o molestias en las actividades diarias; Comodidad (2+): Capacidad para dormir, llevar ropa y realizar actividades diarias con mínimas molestias; Disminución de la sensibilidad y mayor comodidad (1+); Recuperación completa (0): sin dolor ni edemas ni sensación de calor ni ardor.
 *Incluyendo 2 sujetos que informaron de recuperación completa el día 2.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de combinación para uso en el tratamiento de quemaduras solares; comprendiendo la composición formulada para administración por vía oral un analgésico y un antihistamínico, en la que el analgésico es ibuprofeno y su cantidad de dosis es de 50 mg a 800 mg y el antihistamínico es clorfeniramina y su cantidad de dosis es de 2 mg a 8 mg.
2. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el analgésico y el antihistamínico están formulados conjuntamente formando al menos una porción de una única unidad de dosificación.
- 10 3. La composición de combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el analgésico y el antihistamínico están formulados individualmente formando unidades de dosificación separadas.
4. La composición de combinación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que las unidades de dosificación son para usar en la administración de 2 a 6 veces al día.
5. La composición de combinación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición de combinación está libre de cualquier agente activo adicional.
- 15 6. La composición de combinación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de dosis de ibuprofeno es de 200 mg a 400 mg; y en la que la cantidad de dosis de clorfeniramina es 4 mg.

Fig. 1A

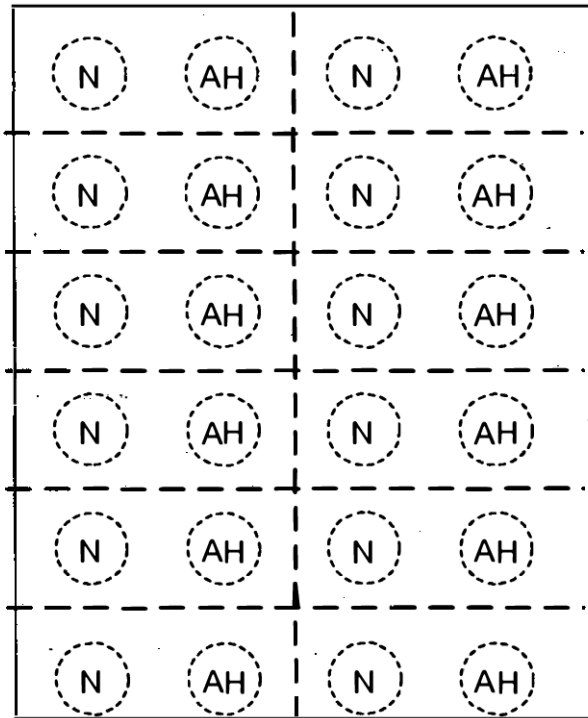


Fig. 1B

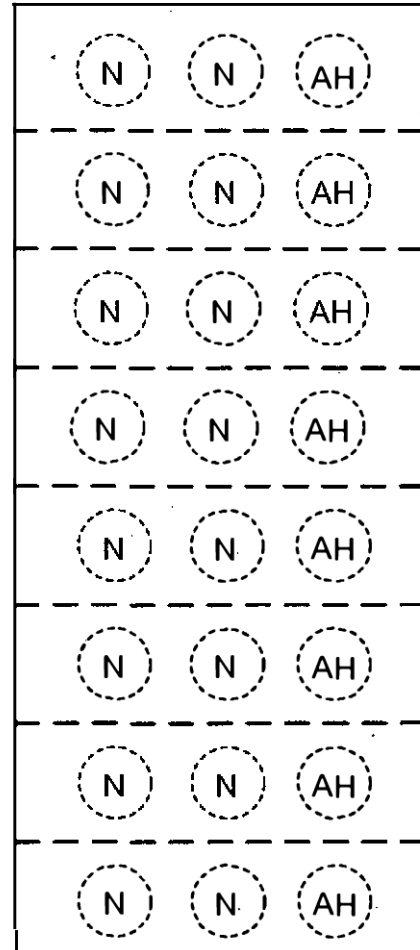


Fig. 2A

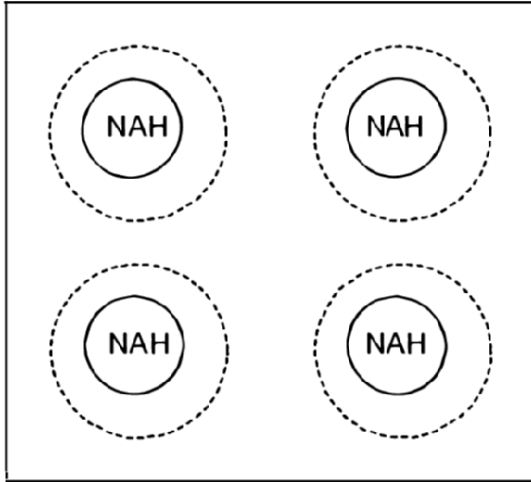


Fig. 2B

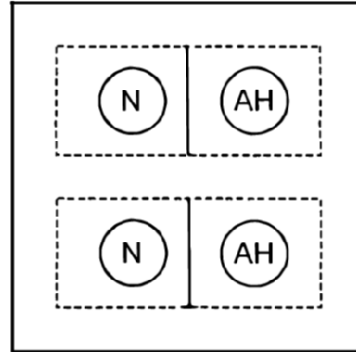


Fig. 2C

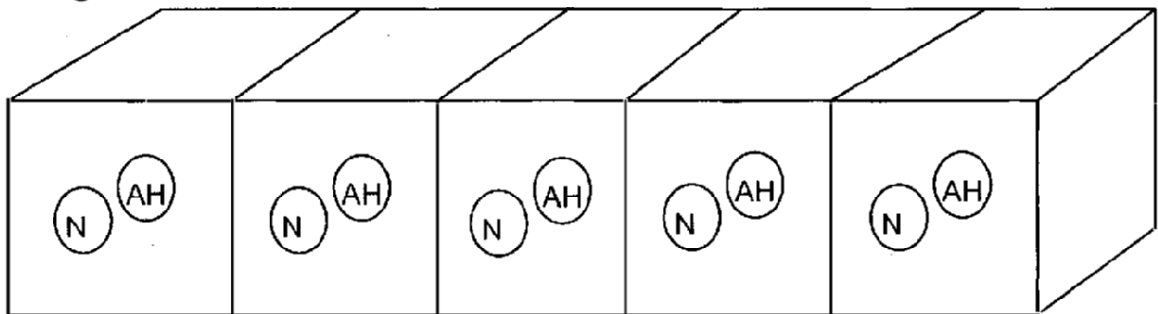


Fig. 3

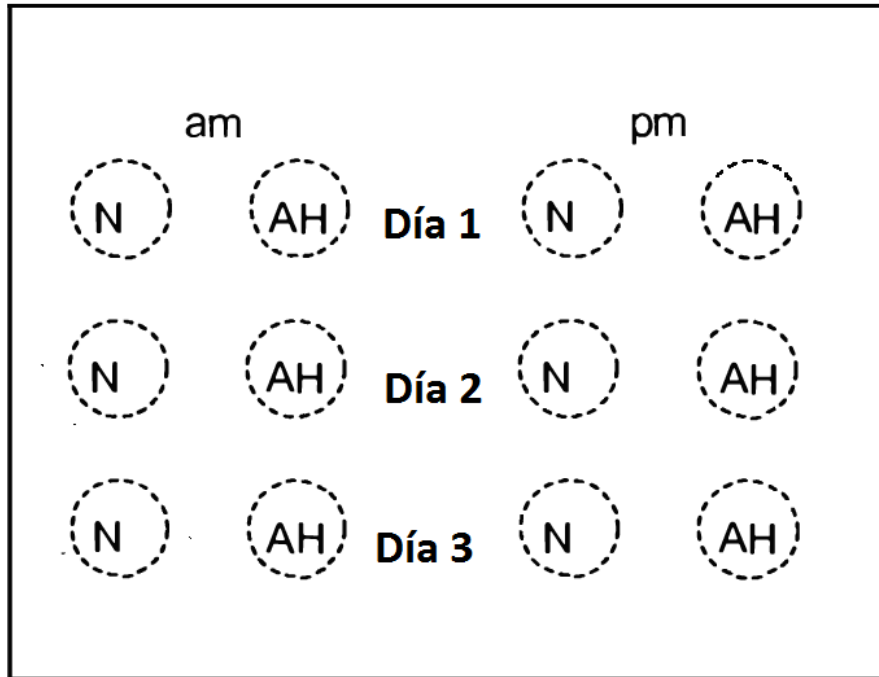


Fig. 4

| | | | |
|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | DÍA 1 | | DÍA 2 |
| Dosis 1 | (N) (AH) (N') | Dosis 1 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 2 | (N) (AH) (N') | Dosis 2 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 3 | (N) (AH) (N') | Dosis 3 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 4 | (N) (AH) (N') | Dosis 4 | (N) (AH) (N') |
| | DÍA 3 | | DÍA 4 |
| Dosis 1 | (N) (AH) (N') | Dosis 1 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 2 | (N) (AH) (N') | Dosis 2 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 3 | (N) (AH) (N') | Dosis 3 | (N) (AH) (N') |
| Dosis 4 | (N) (AH) (N') | Dosis 4 | (N) (AH) (N') |

Fig. 5A

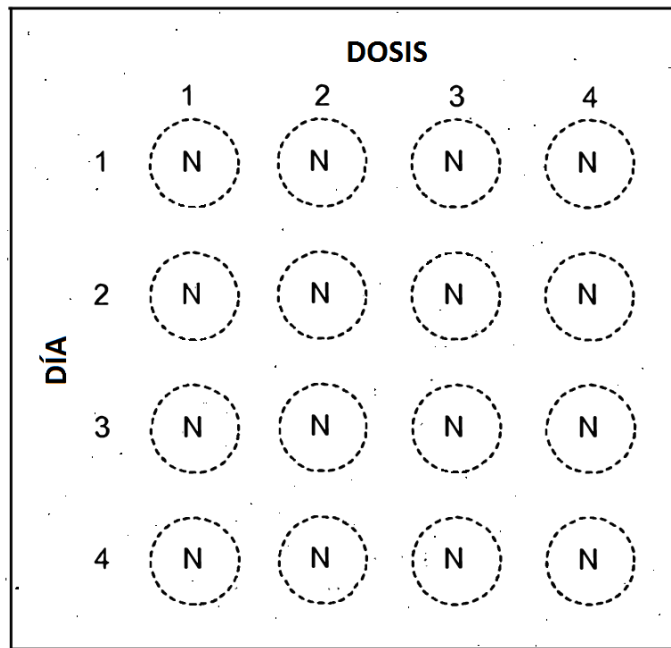


Fig. 5B

