

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 057**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2007 E 07735699 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2012765**

54 Título: **Composiciones líquidas que comprenden fenilefrina y acetaminofeno y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

28.04.2006 US 413766

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MARTIN, KELLY LEE;
CRISS, SUSAN ELAINE;
GLEDHILL, DOUGLAS WILLIAM y
ONONYE, ALOYSIUS IKE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 540 057 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones líquidas que comprenden fenilefrina y acetaminofeno y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones líquidas útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como resfriado, gripe, alergias, sinusitis y rinitis. Más especialmente, la invención se refiere a composiciones líquidas que comprende fenilefrina, en su forma libre o como sal de adición y mezclas de las mismas, y acetaminofeno, en el que las composiciones tienen un pH definido.

10

Antecedentes de la invención

Las enfermedades respiratorias incluyen una amplia gama de dolencias, que incluyen infecciones víricas tales como el resfriado, la gripe, así como alergias, sinusitis, rinitis, y similares. Las enfermedades respiratorias pueden presentarse como cualquiera de una variedad de síntomas, tales como secreción nasal, congestión torácica o nasal, tos, estornudos, presión, dolor de cabeza, dolores, fiebre o irritación de garganta. Las sustancias activas farmacéuticas utilizadas de forma típica para tratar estos síntomas se clasifican por lo general en una de las siguientes clasificaciones farmacéuticas: antihistaminas, descongestionantes, antitusivos, expectorantes, demulcentes, anestésicos, analgésicos, antipiréticos y agentes antiinflamatorios. Los productos para tratar los síntomas respiratorios asociados con las enfermedades respiratorias se fabrican en numerosas formas de producto, siendo las más habituales los jarabes líquidos y elixires para tragar, gominolas y caramelos para la boca y la garganta, pastillas, comprimidos alargados, cápsulas y gominolas y cápsulas rellenas de líquido, pastillas efervescentes, y polvos secos solubles, así como inhalantes y cremas y lociones tópicas que liberan agentes volátiles que se inhalan a través de la nariz en dirección al tracto respiratorio. Las composiciones orales se tragan inmediatamente de forma típica, o se disuelven lentamente en la boca.

15

20

25

Los productos para el alivio de múltiples síntomas pueden incluir varias sustancias activas farmacéuticas tales como pseudoefedrina, fenilefrina, y fenilpropanolamina (descongestivos), guaifenesina (un expectorante), clorfeniramina, difenhidramina y dosilamina (antihistaminas), dextrometorfano (supresor de la tos), acetaminofeno, ibuprofeno, y aspirina (analgésicos). Puesto que estas sustancias activas tienen diferentes propiedades y estabildades, es un desafío formular composiciones completas que contienen sustancias activas en donde las sustancias activas sean completamente estables y eficaces. En particular, la estabilidad de determinadas sustancias activas farmacéuticas ha sido un problema continuado, especialmente cuando se formula junto con otras sustancias activas. Frecuentemente, por ejemplo, las soluciones activas se decoloran, o una o más sustancias activas precipitan de la disolución o se degradan. Como ilustración, cuando se desea usar fenilefrina como sustancia activa farmacéutica, uno de los problemas habituales asociados con la formulación y el uso de la fenilefrina es la degradación. La fenilefrina se puede degradar en presencia de oxígeno, aldehídos, determinados ácidos incluidos ácido cítrico, y metales. También se ha notificado la degradación de fenilefrina, incluso en formas farmacéuticas sólidas.

30

35

40

La solicitud de patente WO 2004/066978 describe una composición farmacéutica en forma de polvo soluble que comprende 0,2% en peso de fenilefrina, 10% en peso de acetaminofeno y 10,5% en peso de ácido cítrico.

Así, existe una necesidad continuada de composiciones estables y eficaces útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias y síntomas asociados.

45

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a composiciones líquidas que comprenden fenilefrina, en su forma libre o como sal de adición y mezclas de las mismas, y acetaminofeno. Las composiciones tienen un pH de 6,5 a 7,5. Las composiciones pueden estar prácticamente exentas de aldehídos para mejorar adicionalmente la estabilidad. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, líquidos, elixires, cápsulas rellenas de líquido, gominolas rellenas de líquido, composiciones solubles, e inhalantes, pero son preferiblemente formas líquidas que se pueden administrar por vía oral. La invención también se dirige a un método para estabilizar la fenilefrina. La invención se dirige además a métodos para tratar enfermedades respiratorias y síntomas de las mismas que comprende administrar por vía oral una composición como se describe en la presente memoria.

50

55

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen más detalladamente en la presente memoria.

60

Descripción detallada de la 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.

65

Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso salvo que se indique lo contrario. Todos los porcentajes y relaciones se calculan basados en la composición total salvo que se indique lo contrario.

En la presente memoria se pueden mencionar nombres comerciales para componentes que incluyen diferentes ingredientes utilizados en la presente invención. Los inventores de la presente invención no pretenden limitarse a materiales con un determinado nombre comercial. Los materiales equivalentes (por ejemplo, aquellos obtenidos a partir de una fuente diferente bajo un nombre o número de referencia diferente) con respecto a los que se hace referencia por nombre comercial pueden sustituirse y utilizarse en las descripciones de la presente memoria.

En la descripción de la invención se describen diferentes realizaciones o características individuales. Como resultará evidente para el técnico en la materia, puede realizarse cualquier combinación de estas realizaciones y características para obtener ejecuciones preferidas de la presente invención.

Composiciones de la presente invención

Las composiciones de la presente invención se definen en la presente memoria en un número de realizaciones, relacionadas todas ellas con los descubrimientos realizados por el inventor de la presente invención. En particular, los inventores han descubierto que las composiciones de la presente invención se estabilizan a través de la combinación de fenilefrina y acetaminofeno en una formulación a un pH definido. Se puede conseguir un beneficio de estabilidad adicional si las composiciones están prácticamente exentas de aldehídos.

Fenilefrina y acetaminofeno

En una realización, las composiciones líquidas según la presente invención comprenden fenilefrina; en su forma libre o como sal de adición y mezclas de las mismas, y acetaminofeno.

Las sales ilustrativas de fenilefrina incluyen clorhidrato de fenilefrina y bromohidrato de fenilefrina. Para simplicidad en la presente memoria, la fenilefrina y sus formas libres y como sal de adición y mezclas de las mismas se pueden denominar colectivamente como "fenilefrina".

En una realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de fenilefrina en el intervalo de 0,0001 mg a 20 mg de fenilefrina, de forma alternativa de 0,01 a 15 mg, y de forma alternativa de 5 mg a 10 mg de fenilefrina, todo por dosis de la composición. A modo de ejemplo, una realización de la presente invención puede comprender 10 mg de fenilefrina, por dosis. Otra realización de la presente invención puede comprender 5 mg de fenilefrina, por dosis.

De forma alternativa o adicional, en una realización de la presente invención, las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de fenilefrina en el intervalo de 0,0001% a 1%, de forma alternativa de 0,001% a 0,5%, y de forma alternativa de 0,01% a 0,25%, todo en peso de la composición.

En una realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de acetaminofeno en el intervalo de 150 mg a 1000 mg, de forma alternativa de 200 mg a 750 mg, y de forma alternativa de 500 mg a 650 mg de acetaminofeno, todo por dosis de composición.

De forma alternativa o adicional, en una realización de la presente invención, las composiciones de la invención pueden comprender una cantidad de acetaminofeno en el intervalo de 0,01% a 10%, de forma alternativa de 1% a 7%, y de forma alternativa de 2% a 5%, todo en peso de la composición.

Sustancias farmacéuticamente activas adicionales

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender una sustancia farmacéuticamente activa adicional. Las sustancias farmacéuticamente activas y las formas farmacéuticamente aceptables de las mismas son bien conocidas por el experto en la materia y, de este modo, las sustancias activas no están vinculadas a las descripciones proporcionadas en la presente memoria. Como ejemplos ilustrativos, las sustancias activas farmacéuticas pueden incluir antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedativas, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes antiinflamatorios antiipiréticos, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, demulcentes, y mezclas de las mismas.

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, y mezclas de las mismas.

En una realización adicional, las sustancias activas farmacéuticas pueden incluir dextrometorfano, doxilamina y guaifenesina.

En una realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional en el intervalo de cero (0) mg a 1000 mg de cada una de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, de forma alternativa de 2,5 mg a 750 mg, y de forma alternativa de 5 mg a 500 mg de cada una de al menos una sustancia farmacéuticamente activa adicional, todo por dosis de la composición.

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

pH

Los presentes inventores han descubierto en la presente memoria que la fenilefrina, presente en las composiciones líquidas de la presente memoria mejoran la estabilidad donde la composición tiene un pH de 6,5 a 7,5, y de forma alternativa de 6,75 a 7,25.

Estos resultados son sorprendentes a la luz de la bibliografía publicada que cita el pH ácido como favorable o incluso necesario para la estabilidad de la fenilefrina.

Independientemente del mecanismo o mecanismos actuales, los presentes inventores encuentran que las composiciones que tienen el pH definido, según se define en la presente memoria, ayudan en gran medida en la estabilización de fenilefrina en combinaciones de fenilefrina-acetaminofeno. Sin embargo, los investigadores también han resaltado que determinadas sustancias activas farmacéuticas pueden reaccionar negativamente con determinados tampones orgánicos tales como los tampones de citrato. Por tanto, cuando se utilizan determinados tampones, el tampón debe utilizarse en niveles bajos, usando solamente lo suficiente para alcanzar y mantener el pH deseado.

De este modo, por ejemplo, las presentes composiciones pueden comprender uno o más tampones para alcanzar, y mantener, el pH actualmente definido. El pH se puede ajustar, y mantenerse, en el intervalo necesario por los métodos conocidos y convencionales. Los tampones, en la presente memoria, son sustancias añadidas a una composición para modificar y mantener el pH de la composición. Los tampones comestibles, tanto orgánicos como inorgánicos, tales como los tampones fosfato se pueden usar para ajustar el pH de las composiciones líquidas de la presente memoria.

Prácticamente exentas de aldehídos

Las composiciones de la presente invención también pueden estar prácticamente exentas de aldehídos. En la presente memoria, prácticamente exenta de aldehídos significa que la composición comprende menos de 0,1%, de forma alternativa menos de 0,05%, de forma alternativa menos de 0,01% de y de forma alternativa menos de 0,001% 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 puede compensar el potencial de formación de cierta cantidad de aldehído en la composición durante las condiciones de almacenamiento.

Los aldehídos son compuestos bien conocidos por los expertos en la materia.

Los sabores son bien conocidos para usar en productos sanitarios para mejorar la aceptación por parte del consumidor, y muchos de dichos sabores tienen una estructura aldehídica. Por ejemplo, los compuestos que se caracterizan por su sabor a cereza incluyen benzaldehído y p-tolil aldehído. Sin embargo, los inventores han descubierto que estos mismos sabores 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. Así, dado el deseo de proporcionar composiciones que sean estéticamente aceptables, y estables, la presente invención proporciona además alternativas opcionales a los aromas y sabores que de forma típica contienen niveles significativos de aldehído. Dichas alternativas se citan en la presente memoria como agentes estéticos no aldehídicos.

Como ilustración, los inventores han descubierto que los sabores y aromas típicos se pueden 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 sabores que huelan y sepan a cereza u otros sabores deseados.

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. 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 cuerpo al sabor.

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.

5 Además, las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente zumos concentrados con bajo contenido en aldehídos que incluyan, por ejemplo, melocotón, cítricos y albaricoque, como agentes saborizantes.

10 Las composiciones de la presente invención pueden contener opcionalmente de 0,0001% a 5%, de forma alternativa de 0,01% a 2%, y de forma alternativa de 0,025% a 1,5% de agentes estéticos no aldehídicos, todo en peso de la composición.

Otros componentes opcionales de las presentes composiciones

15 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 componentes opcionales en la presente memoria. Por ejemplo, se describen en US-5.196.436 componentes ilustrativos.

Edulcorantes

20 Las presentes composiciones líquidas pueden comprender adicionalmente un azúcar y/u otro 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. 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 la glucosa sobre la fenilefrina es menor que el de los sabores y aromas tradicionales que contienen aldehído. Sin embargo, se puede conseguir una estabilidad mejorada cuando se utilizan bajos niveles de azúcar, 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 azúcares, que han experimentado menos hidrólisis a monosacáridos, pueden ayudar también a disminuir los niveles de aldehídos. También se puede utilizar jarabe de maíz, incluidos calidades con alto contenido en fructosa, aunque es menos deseable porque el jarabe de maíz contiene aldehídos.

35 Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden incluir azúcar, como sacarosa, en una solución líquida en el intervalo de 10% a 70% de solución de azúcar en peso de la composición, y de forma alternativa de 15% a 60% de solución de azúcar en peso de la composición, en donde la solución de azúcar puede comprender de 50% a 70% de azúcar en peso de la solución de azúcar.

40 De forma alternativa o adicional, si se desea mayor cantidad de edulcorante, se pueden utilizar alcoholes azucarados tales como glicerina, sorbitol, maltitol, y manitol para proporcionar dulzor y cuerpo.

45 Si se utilizan soluciones de alcohol azucarado, se pueden utilizar en un intervalo de 0% a 30% de solución de alcohol azucarado en peso de la composición, y de forma alternativa de 10% a 25% de solución de alcohol azucarado en peso de la composición, en donde la solución de alcohol azucarado puede comprender de 60% a 100% de alcohol azucarado en peso de la solución de alcohol azucarado. Por ejemplo, se puede usar una solución de 70% en peso de alcohol azucarado a un 20% en peso de la composición, resultante en 14% de alcohol azucarado en peso de la composición.

50 Los niveles de edulcorante también se pueden complementar mediante el uso de un edulcorante artificial. Los ejemplos de edulcorantes artificiales se seleccionan de sacarina sódica, acesulfamo potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina neotame, cilamatos, y mezclas de los mismos. Generalmente, dichos edulcorantes artificiales son sólidos cuando se utilizan en composiciones edulcorantes tales como las de la presente invención.

55 Cuando se utiliza un edulcorante artificial en las composiciones de la presente invención, las composiciones pueden comprender de 0,0001% a 5% de edulcorante artificial, de forma alternativa de 0,0425% a 3,5% de edulcorante artificial, y de forma alternativa de 0,05% a 2,0% de edulcorante artificial, todo en peso de la composición.

Disolventes

60 Los presentes componentes líquidos comprenden de forma típica un disolvente. En una realización, el disolvente es soluble en agua o miscible en agua. En la presente memoria, "disolvente" significa una sustancia usada para disolver la fenilefrina, otra(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s), y otros componentes de la composición o composiciones. "Disolventes totales" se usa para significar la cantidad total de todas estas sustancias. Por lo general, el agua en una de solución de azúcar líquida no está incluida en el cálculo de los "disolventes totales".

65 Los ejemplos de disolventes pueden seleccionarse de agua, propilenglicol, etanol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos.

En una realización, el disolvente se selecciona de agua, propilenglicol, etanol, 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.

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 30% a 90%, de forma alternativa de 35% a 80%, de forma alternativa de 40% a 70% de disolventes totales, todo en peso de la composición. Los intervalos ilustrativos de los disolventes totales proporcionados anteriormente no incluyen el agua presente en una solución de azúcar, si se utiliza una solución de azúcar líquida en la composición.

Quelantes de metal

Las presentes composiciones pueden opcionalmente comprender un quelante metálico. 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.

Las composiciones pueden incluir por tanto opcionalmente un agente quelante. Los agentes quelantes son bien conocidos por el experto en la materia. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen aunque no de forma limitativa las sales disódicas y cálcicas del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), EDTA tetrasódico, hexametáfosfato 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.

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

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.

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.

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.

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 de 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.

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

Sales

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 incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de amonio, y mezclas de los mismos.

Cuando la composición comprende una sal, la composición puede comprender opcionalmente de 0,0001% a 2%, de forma alternativa de 0,25% a 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.

Métodos de la presente invención

En otra realización, la presente invención se dirige a métodos 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 respiratoria 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. De esta forma, esto incluye, por ejemplo: 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.

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.

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 proporcionará 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.

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 de la presente memoria, la composición líquida oral se administra al mamífero en volúmenes de dosificación totales, por dosis, de 5 ml a 50 ml de la composición líquida oral, de forma alternativamente de 10 ml a 30 ml de la composición líquida oral.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención.

Las siguientes composiciones se pueden preparar según el siguiente método de ejemplo. En primer lugar, se añaden propilenglicol y/o polietilenglicol y/o sorbitol a un recipiente limpio. El acetaminofeno, y cualquier sustancia o sustancias farmacéuticamente activas adicionales tales como dextrometorfano, y el sabor, se añaden y agitan hasta disolución. En otro recipiente, se añade agua para disolver la fenilefrina, el color, los agentes tamponadores, y los edulcorantes, seguido por la adición de glicerina. La solución acuosa resultante se añade a la solución de propilenglicol / polietilenglicol / sorbitol. La solución resultante se puede mezclar con el azúcar líquido y más agua para llevar el volumen al 100% (es decir, c.s.) y la composición se bate hasta que la mezcla es homogénea.

Ejemplo 1

Se ilustran a continuación varios ejemplos de composiciones de la presente invención. Todos los ejemplos siguientes tendrán un pH de aproximadamente 7,1.

5

Descripción del material	% p/p				
Premezcla de glicol					
Propilenglicol USP	16	16	12	8	16
Polietilenglicol 400 NF	0	4	8	8	8
Sorbitol	8	4	4	8	0
Acetaminofeno USP	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
Dextrometorfano HBr USP	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sabor	0,30	0,30	0,30	0,30	0,31
Premezcla de agua					
Agua purificada USP	6,6	4	8	8	6,6
Citrato sódico hidratado USP	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Fenilefrina	0,033	0,033	0,033	0,033	0,033
Ácido cítrico anhidro USP	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Sacarina sódica USP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Color	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Glicerina USP	4	8	16	12	4,1
Azúcar líquido n.º 1	53,8	49	40	45	53,8
Agua purificada USP	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Propilenglicol comercializado por Dow Chemical Corp. Plaquemine, LA, EE. UU.

Dextrometorfano HBr comercializado por Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, EE. UU.

Acetaminofeno comercializado por Mallinckrodt, Raleigh, NC, EE. UU.

10 Glicerina comercializada por Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, EE. UU.

Citrato sódico comercializado por Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, EE. UU.

Ácido cítrico comercializado por ADM, Cork, Ireland

Fenilefrina HCL comercializada por Iwaki, Ku Tokyo, Japan

Sacarina sódica comercializada por PMC Specialties grupo, Inc., Cincinnati, OH, EE. UU.

15 Azúcar líquido comercializado por Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, EE. UU.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición líquida que comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada de fenilefrina, sus formas libre y de sal de adición, y mezclas de las mismas; y acetaminofeno, estando caracterizada la composición por un pH de 6,75 a 7,5.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende menos de 0,1% en peso de aldehídos totales.
- 10 3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que comprende una sustancia farmacéuticamente activa adicional seleccionada de antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, demulcentes, y mezclas de los mismos.
- 15 4. La composición según la reivindicación 3, en donde la sustancia farmacéuticamente activa adicional se selecciona de formas farmacéuticamente aceptables de dextrometorfano, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropranolamina, ibuprofeno, aspirina, ketoprofeno, guaifenesina, ambroxilo, bromhexina, difenidramina, clorfeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, 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, y mezclas de las mismas.
- 20 5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además de 0,0001% a 1%, preferiblemente de 0,01% a 0,3% de un agente quelante seleccionado de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sales disódicas y cálcicas de EDTA, EDTA tetrasódico, hexametáfosfato de sodio (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxi)etilglicina, 8-hidroxiquinolina, sus sales y mezclas de los mismos.
- 25 6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además al menos un disolvente seleccionado de agua, propilenglicol, etanol, polietilenglicol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos; en donde la composición comprende de 30% a 90%, preferiblemente de 35% a 80%, más preferiblemente de 40% a 70% en peso de disolventes totales.
- 30 7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un agente reductor seleccionado de metabisulfito y bisulfito, ditionitrito, tiourea, tiosulfato de sodio, ácido tioglicólico, terc-butil hidroquinona, acetil cisteína, hidroquinona, sus sales y mezclas de los mismos.
- 35 8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además de 0,025% a 5% de sabores no aldehídicos en peso de dicha composición.
- 40 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un edulcorante; en donde dicho edulcorante comprende sacarosa o de 0,0001% a 5% en peso de un edulcorante artificial seleccionado de sacarina sódica, acesulfamo potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirrizinato monoamónico, neohesperidin dihidrochalcona, taumatina, neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos.
- 45 10. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además de 0,0001% a 2%, preferiblemente de 0,25% a 1% en peso de una sal seleccionada de cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de amonio, y mezclas de los mismos.
- 50 11. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende de 0,0001% a 1% de defenilefrina y de 0,01% a 10% de acetaminofeno en peso de la composición.
- 55 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para usar en un método de tratamiento de una enfermedad respiratoria.
13. Un método para estabilizar la fenilefrina que comprende la etapa de combinar fenilefrina con acetaminofeno en una composición que tiene un pH de 6,75 a 7,5.