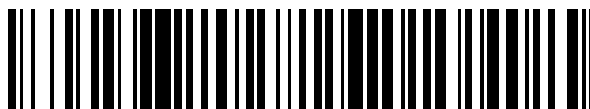


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 019**

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) A61J 1/03	(2006.01)
A61K 31/5415	(2006.01) B65D 81/32	(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 14189568 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2853262**

54 Título: **Tratamiento de las 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:
04.05.2017

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:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 611 019 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 las quemaduras solares usando analgésicos y antihistamínicos

5 Antecedentes de la invención

La quemadura solar es una quemadura en la piel provocada por la radiación ultravioleta (UV). La exposición prolongada a UV también puede conducir a cáncer de piel. La quemadura solar a menudo se manifiesta con uno o más de los síntomas siguientes; eritema (enrojecimiento), dolor, edema (inflamación), picor, descamación, exantema, calor, náuseas, cefalea y fiebre. Las quemaduras solares más graves también pueden provocar ampollas.

Los remedios disponibles para la quemadura solar leve incluyen anestésicos tópicos, tales como benzocaína, o agentes para el cuidado tópico de heridas, tales como aloe vera. No obstante, los remedios existentes no logran tratar de forma adecuada las quemaduras solares y los síntomas asociados de los mismos. La quemadura solar es una dolencia muy común para la 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 cada año una o más quemaduras solares. Por lo tanto, existe en la técnica una necesidad de medicamentos eficaces para el tratamiento de las quemaduras solares. La presente invención satisface estas y otras necesidades en la técnica.

Grundmann *et al.* divulgan 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.

El documento US-A-3278379 describe una combinación de un analgésico oral, tal como ácido acetilsalicílico, ácido p-aminobenzoico y un antihistamínico oral para el alivio del dolor periférico, tal como puede resultar de las quemaduras solares.

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

El documento WO 2009/117403 A1 divulga un sistema de dosificación que permite que un usuario seleccione y personalice la dosificación de uno o más activos, métodos para permitir que un usuario seleccione y personalice un sistema de dosificación apropiado para una o más unidades de dosificación, y también kits que comprenden el sistema de dosificación.

El documento JP 2007302578A divulga un fármaco combinado para el resfriado general que comprende un primer fármaco para el resfriado recetado con un primer agente antihistamínico y un segundo fármaco para el resfriado recetado con un segundo agente antihistamínico.

40 Breve resumen de la invención

Los presentes inventores han descubierto que la combinación de un analgésico (por ejemplo un AINE o un analgésico de venta sin receta) y un antihistamínico es eficaz para tratar las quemaduras solares. La composición de combinación proporciona un tratamiento de la quemadura solar seguro, eficaz y conveniente.

La invención se refiere a un kit proporcionado 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. La invención proporciona un kit para facilitar una pauta posológica para el tratamiento de la quemadura solar que comprende un aparato de dispensación que comprende una pluralidad de unidades de dosificación orales de ibuprofeno y una pluralidad de unidades de dosificación orales de clorfeniramina, configurado como un pauta posológica escalonada de manera que el ibuprofeno se pueda administrar con el doble de frecuencia que la clorfeniramina, en el que las unidades de dosificación orales de ibuprofeno y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina están libres de cualquier agente activo adicional.

La materia objeto que no está abarcada en el ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no necesariamente se han dibujado 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 denomina "N", el antihistamínico se denomina "AH", y la combinación de un analgésico y un antihistamínico se denomina "NAH".

Las Figs. 1A-1B representan dispensadores ejemplares que tienen una configuración de filas y columnas con blísteres de analgésicos y blísteres 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 Figs. 2A-2C representan aparatos de dispensación ejemplares configurados para expulsar ambos agentes activos a la vez. La Fig. 2A representa blísteres de combinación que contienen analgésico y antihistamínico coformulados. La Fig. 2B representa blísteres de combinación que incluyen una división que separa los agentes activos formulados individualmente. La Fig. 2C representa un aparato de dispensación del tipo con cierre a presión configurado para dispensar los agentes activos formulados individualmente.

La Fig. 3 representa una configuración de dispensador ejemplar con presenta indicaciones (texto y perforaciones) para la dosificación dos veces al día y una duración del tratamiento de 3 días.

La Fig. 4 representa una configuración de dispensador ejemplar que presenta una dosificación cuatro veces al día de un analgésico y un antihistamínico durante 4 días. Tras cada dosis de combinación se puede administrar una dosis de seguimiento de analgésico (N').

Las Figs. 5A-5B representan kits que incluyen dos envases de tipo blíster: un primer envase de tipo blíster para dispensar un analgésico de OTC (sigla del inglés: *over-the-counter*, de venta sin receta) (Fig. 5A) y un segundo envase de tipo blíster para dispensar un antihistamínico (Fig. 5B). El primero y el segundo envases de tipo blíster se pueden distinguir dentro del kit mediante, por ejemplo, sombreado, como se muestra. Este kit ejemplar presenta una dosificación cuatro veces al día durante 4 días.

Descripción detallada de la invención

1. Definiciones

El kit de acuerdo con la invención se usa para tratar una enfermedad, la cual es una quemadura solar, tal como una quemadura solar aguda. El "tratamiento" de 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, disminuir el tiempo de restablecimiento de una quemadura solar). Por lo tanto, el tratamiento de una quemadura solar incluye el alivio (por ejemplo, alivio temporal) del dolor o de las molestias provocadas por una quemadura solar leve o moderada y el alivio (por ejemplo, alivio temporal) del enrojecimiento debido a la quemadura solar leve o moderada.

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz combinada" significa que los agentes activos, cuando se coadministran, son eficaces para tratar la quemadura solar. 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 terapéuticamente eficaz de forma individual" significa una cantidad de un único agente activo que, cuando se administra, es eficaz para tratar la quemadura solar. La eficacia de una cantidad eficaz de forma individual de un agente activo se puede complementar con, o potenciar de forma sinérgica con, la adición del segundo agente activo. El segundo agente activo se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz de forma individual o como parte de una cantidad terapéuticamente eficaz combinada.

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

El término "coadministrar" significa administrar más de un agente activo, de forma que la duración del efecto fisiológico de un agente activo solapa con el efecto fisiológico de un segundo agente activo. Para los agentes sistémicos, el término coadministrar significa que está presente más de un agente activo en la circulación sanguínea durante al menos un punto de tiempo. En algunas realizaciones, la coadministración incluye administrar un agente activo dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. Coadministración incluye administrar dos agentes activos de forma simultánea, aproximadamente de forma simultánea (por ejemplo, dentro de 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno de otro) o de forma secuencial en cualquier orden.

En algunos aspectos de la divulgación, la coadministración se puede conseguir mediante coformulación, es decir, preparando una única unidad de dosificación que incluya ambos agentes activos. En algunas realizaciones, los

agentes activos se pueden formular por separado. En algunas realizaciones, cada agente activo se formula por separado pero se administra aproximadamente de forma simultánea.

Una "unidad de dosificación" es un artículo discreto para administración, tal como un comprimido o cápsula. Para una forma de dosificación líquida, la unidad de dosificación puede ser, por ejemplo, una cucharadita, una cucharada o una cantidad de un vaso dosificador 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 se puede dividir 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.

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 como tres dosis de 200 mg.

La "dosis de tratamiento" es la cantidad de agente activo que se va a administrar durante el transcurso de un tratamiento. La dosis de tratamiento puede incluir una o más dosis que pueden ser iguales o distintas una de otra. Por ejemplo, el régimen de tratamiento puede incluir un periodo de titulación 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 indicados.

II. Composiciones de combinación

A. Agentes activos

En el presente documento se proporcionan composiciones de combinación de acuerdo con la divulgación que incluyen un analgésico (por ejemplo, un analgésico de venta sin receta (OTC)) y un antihistamínico. El analgésico y el antihistamínico se formulan individualmente para formar unidades de dosificación separadas. La composición de combinación se formula para la administración oral. Las composiciones de combinación son particularmente útiles para el tratamiento de quemaduras solares, como se describe adicionalmente con detalle a continuación. De acuerdo con la invención, el analgésico es ibuprofeno y el antihistamínico es clorfeniramina.

A menos que se indique otra cosa, de acuerdo con la divulgación, los agentes activos analgésicos (por ejemplo analgésicos de OTC) y/o antihistamínicos pueden estar presentes como agentes libres o como sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la clorfeniramina puede estar presente como una sal de maleato.

Un analgésico es un agente activo de alivio del dolor, tal como acetaminofeno o un AINE. Un analgésico de venta sin receta (OTC) es un analgésico disponible, para al menos una potencia de dosis, sin una receta. En particular, un analgésico OTC es cualquier agente activo de alivio del dolor que, para al menos una potencia de dosis, está aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. antes del 26 de octubre de 2009, para la administración sin una receta de un profesional de la atención sanitaria. Un analgésico OTC puede ser, por ejemplo, acetaminofeno (paracetamol, APAP) o un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE), tal como ibuprofeno.

En una variante de la divulgación, el analgésico es un AINE. Un AINE puede ser un AINE de OTC. Un AINE es un fármaco antiinflamatorio no esteroide. Un AINE normalmente tiene efectos analgésicos, antipiréticos y/o antiinflamatorios. Los AINE aceptables en conformidad con la divulgación incluyen, pero sin limitación: un ibuprofeno, una aspirina, un naproxeno, un diclofenaco, una licofelona, ácidos grasos omega-3, un inhibidor de la COX-2 (por ejemplo, celecoxib), una sulfonamida (por eje., nimesulida), una indometacina y combinaciones de los mismos. En una variante de la divulgación, el AINE es una aspirina, un ibuprofeno o un naproxeno. En una variante de la divulgación, el AINE es un ibuprofeno. En otra variante de la divulgación, el AINE es ibuprofeno racémico (es decir, (S)- y (R)-ibuprofeno).

Un antihistamínico es un agente que inhibe la liberación o la acción de la histamina. Los antihistamínicos útiles incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor H_1 y/o antagonistas del receptor H_2 . En algunas variantes de la divulgación, el antagonista del receptor H_1 es una clorfeniramina, una difenhidramina, una loratadina, una desloratadina, una meclizina, una quetiapina, una fexofenadina, una feniramina, una cetirizina, una prometazina y una levocetirizina. Los antagonistas del receptor H_2 útiles pueden incluir una cimetidina, una famotidina, una ranitidina, una nizatidina, una roxatidina o una lafutidina, y combinaciones de las mismas. En algunas variantes de la divulgación, el antihistamínico es un antagonista del receptor H_1 . En algunas variantes de la divulgación, el antihistamínico es una clorfeniramina.

En algunas variantes de la divulgación, el antihistamínico es clorfeniramina, y el analgésico es un AINE. De acuerdo con la invención, el antihistamínico es clorfeniramina y el analgésico es un ibuprofeno. En una variante de la

divulgación, el antihistamínico es una clorfeniramina y el analgésico es un ibuprofeno racémico.

- En algunas variantes de la divulgación, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional no específicamente citado. De acuerdo con la invención, la composición de combinación se indica para que incluya clorfeniramina e ibuprofeno, y la composición está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional. En determinadas variantes de la divulgación, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo oral adicional no específicamente citado. En otras variantes de la divulgación, 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 fabrica sintéticamente) no específicamente citado.
- En otra variante, la composición de combinación está sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional usado para el tratamiento los síntomas sinusales (por ejemplo, síntomas del resfriado, gripe o alergia). Tales agentes activos útiles para tratar los síntomas sinusales que se pueden excluir de las composiciones de combinación proporcionadas en el presente documento incluyen descongestivos (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, oximetazolina), esteroides (por ejemplo, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, prednisona), epinefrina, teofilina, antitusígenos (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, cromolina y nedocromilo). En algunas variantes, la composición de combinación está sustancialmente libre de pseudoefedrina.
- La divulgación proporciona un producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite tal tratamiento. El producto de composición de combinación incluye: (i) 16-20 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, unidades de dosificación de analgésico orales, unidades de dosificación de analgésico parenterales o unidades de dosificación de analgésico tópicos) y 16-20 unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo, unidades de dosificación de antihistamínico orales, unidades de dosificación de antihistamínico parenterales o unidades de dosificación de antihistamínico tópicos). En algunas variantes, el producto de combinación incluye: (i) 16-20 unidades de dosificación de ibuprofeno (por ejemplo, unidades de dosificación de ibuprofeno orales, unidades de dosificación de ibuprofeno parenterales o unidades de dosificación de ibuprofeno tópicos), conteniendo cada una aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno (u otras dosificaciones específicas descritas a continuación), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) 16-20 unidades de dosificación de clorfeniramina (por ejemplo, unidades de dosificación de clorfeniramina orales, unidades de dosificación de clorfeniramina parenterales o unidades de dosificación de clorfeniramina tópicos), conteniendo cada una aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno (u otras dosificaciones específicas descritas a continuación), conteniendo cada una aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg de clorfeniramina (u otras dosificaciones específicas descritas a continuación), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las unidades de dosificación pueden ser adecuadas para la administración de 2-6 veces (por ejemplo 3, 4 o 5 veces) al día. Las unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, ibuprofeno) y las unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo clorfeniramina) pueden estar sustancialmente libres de agentes activos adicionales (por ejemplo, agente activo sintético). En algunas variantes, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En determinadas realizaciones, se proporcionan 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de dosificación.

- La divulgación también proporciona un producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, un producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite tal tratamiento. El producto de composición de combinación incluye 16-20 unidades de dosificación, conteniendo cada una un analgésico (por ejemplo, un AINE) y un antihistamínico. En algunas variantes, el producto de composición de combinación incluye 16-20 unidades de dosificación, conteniendo cada una aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno (u otras dosificaciones específicas descritas a continuación) y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg de clorfeniramina (u otras dosificaciones específicas descritas a continuación). Las unidades de dosificación son adecuadas para la administración de 3-6 veces al día (por ejemplo, 4 o 5). En algunas variantes, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo agentes activos sintéticos). En algunas variantes, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En determinadas variantes, se proporcionan 16, 17, 18, 19 o 20 unidades de dosificación de antihistamínico y/o de analgésico.

- En una variante de la divulgación, se proporciona un producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite tal 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 analgésico (por ejemplo, un AINE) y una dosis de antihistamínico. En algunas realizaciones, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos). En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En determinadas variantes de la divulgación se proporcionan 5-35 unidades de dosificación, 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación. En determinadas variantes de la divulgación, 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.

5 En una variante de la divulgación, se proporciona un producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) para el tratamiento de una quemadura solar en un sujeto que necesite tal tratamiento. El producto de combinación incluye un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE). En algunas variantes de la divulgación, cada unidad de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE) incluye una dosis de un ibuprofeno. También se incluyen un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación de antihistamínico. En algunas variantes de la divulgación, la unidad de dosificación de antihistamínico
10 incluye una dosis de una clorfeniramina. En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación de analgésico y antihistamínico están sustancialmente libres de agentes activos adicionales (por ejemplo agentes activos sintéticos). En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En determinadas variantes de la divulgación, se proporcionan 5-35 unidades de dosificación de antihistamínico y/o de analgésico, 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación. En determinadas
15 variantes de la divulgación, 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 de antihistamínico y/o analgésico.

20 En una variante de la divulgación, el producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) incluye: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 32 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE); y un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación de antihistamínico. En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En determinadas variantes de la divulgación, se proporcionan 10-30, 15-25 o aproximadamente 20 unidades de dosificación de analgésico. En determinadas variantes de la divulgación, se proporcionan 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,
25 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32 unidades de dosificación de analgésico. En algunas variantes de la divulgación, se proporcionan 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 unidades de dosificación de antihistamínico (por ejemplo 8-12, aproximadamente 10 o aproximadamente 14). En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación de analgésico y antihistamínico están sustancialmente libres de agentes
30 activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos).

En otra variante de la divulgación, el producto de composición de combinación (por ejemplo, un producto de composición de combinación oral, producto de composición de combinación parenteral o un producto de composición tópico) contiene: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 16 primeras unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE). En algunas variantes de la divulgación, cada una de las primeras unidades de dosificación de analgésico comprende aproximadamente 200 mg de ibuprofeno. El producto de composición de combinación también incluye un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación de antihistamínico. En algunas variantes de la divulgación, 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
40 segundas unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE), 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 variantes de la divulgación, cada una de las segundas unidades de dosificación de analgésico incluye aproximadamente 100 mg de ibuprofeno. En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales. En algunas variantes de la divulgación, se proporcionan 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 de cada una de las unidades de dosificación (por ejemplo 8-12, aproximadamente 10 o aproximadamente 14). En algunas variantes de la divulgación, cada una de las unidades de dosificación está sustancialmente libre de agentes activos adicionales (por ejemplo, agentes activos sintéticos). En algunas variantes de la divulgación, las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales.

50 En algunas variantes de la divulgación de las composiciones de combinación proporcionadas en el presente documento, el AINE es una aspirina, un ibuprofeno, un naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra variante de la composición de combinación, el AINE es un ibuprofeno racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En una variante de la divulgación de las composiciones de combinación, el antihistamínico es un antihistamínico antagonista del receptor H₁, tal como una difenhidramina, una loratadina, una desloratadina, una meclizina, una quetiapina, una fexofenadina, una feniramina, una cetirizina, una prometazina, una clorfeniramina, una levocetirizina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. En una variante de la divulgación, el antihistamínico es una clorfeniramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

60 En una variante de la divulgación de las composiciones de combinación, el antihistamínico es una clorfeniramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el AINE es un ibuprofeno racémico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En una variante de la divulgación, una unidad de dosificación de analgésico incluye aproximadamente 600 mg de un ibuprofeno racémico o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, y un antihistamínico. En una variante de la divulgación, la unidad de dosificación está sustancialmente libre de un agente activo adicional (por ejemplo, un agente activo sintético). En una variante de la divulgación, el antihistamínico es una clorfeniramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una variante de la divulgación, la unidad de dosificación incluye aproximadamente 4 mg de clorfeniramina o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una variante de la divulgación, se proporciona una composición de combinación que incluye: (i) una primera unidad de dosificación oral que incluye aproximadamente 600 mg de un ibuprofeno, o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda unidad de dosificación oral que incluye un antihistamínico. La composición de combinación puede estar sustancialmente libre de un agente activo adicional (por ejemplo, un agente sintético activo). En algunas variantes de la divulgación, el antihistamínico es una clorfeniramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otra variante de la divulgación, la segunda unidad de dosificación oral incluye aproximadamente 4 mg de la clorfeniramina o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En algunas variantes de la divulgación, la composición de combinación incluye comprimidos individuales coenvasados de ibuprofeno (200 o 400 mg) y maleato de clorfeniramina (2 o 4 mg). En variantes relacionadas de la divulgación, la vía de administración es oral. Por tanto, la composición de combinación puede incluir unidades de dosificación de una composición de combinación 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 vehículo orgánicas o inorgánicas, farmacéutica y fisiológicamente aceptables adecuadas para la administración enteral o parenteral, que no reaccionan de forma nociva con el agente activo. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, excluye a los agentes activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas e hidratos de carbono tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácido graso, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Tales preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales de influencia sobre la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares, que no reaccionan de forma nociva con el agente activo.

La composición de combinación de la divulgación puede incluir, por ejemplo, una mezcla de un analgésico (por ejemplo, un AINE), un antihistamínico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La mezcla puede estar comprimida formando un comprimido o cargarse en una cubierta de cápsula.

En otra variante, la formulación farmacéutica puede contener dos mezclas: una primera mezcla que incluye un analgésico (por ejemplo, un AINE) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y una segunda mezcla que incluye un antihistamínico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las dos mezclas se pueden comprimir juntas (por ejemplo, para formar un comprimido que tiene una bicapa o estructura de núcleo/recubrimiento). Como alternativa, las dos mezclas se pueden comprimir de forma individual para formar distintas unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE) y unidades de dosificación de antihistamínico.

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

La composición de combinación puede formularse para cualquier vía de administración, incluyendo las vías enteral, oral, sublingual, bucal, parenteral, intravenosa y tópica. De acuerdo con la invención, la composición de combinación se formula para la administración oral.

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

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

Preferentemente, los polvos y comprimidos contienen del 5 % al 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 de sodio, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya 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 rodeada por un vehículo que está, de este modo, asociado con ella. De un modo similar se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar se pueden usar como unidades de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Las formulaciones orales líquidas, por ejemplo, suspensiones acuosas, se pueden preparar disolviendo el agente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, agentes estabilizadores 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 de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

En una variante, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) y/o el antihistamínico, se formula como una forma de dosificación oral, por ejemplo, comprimido, comprimido encapsulado, cápsula, gel blando o suspensión oral. En otra variante, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) y/o el antihistamínico, se formula como un comprimido, comprimido encapsulado, cápsula o gel blando (una formulación líquida encapsulada mediante una cubierta de gelatina blanda). En alguna otra variante, el analgésico (por ejemplo analgésico de OTC) y/o el antihistamínico se formula como una forma farmacéutica unitaria oral sólida.

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

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

Puede ser conveniente una viscosidad superior a la de las soluciones acuosas simples para disminuir la variabilidad en la distribución 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. Tales agentes de formación de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, condroitín sulfato y sales del mismo, ácido hialurónico y sales del mismo, y combinaciones de los anteriores. Normalmente, tales agentes se usan a un nivel entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso.

En una variante de la divulgación, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) se formula para liberación inmediata. En otra variante de la divulgación, el antihistamínico se formula para liberación inmediata. En otra realización, ambos agentes activos se formulan (juntos o por separado) para liberación inmediata.

En otras variantes de la divulgación, las formulaciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar la liberación modificada, sostenida, prolongada, retardada o intermitente. La modificación de la liberación se puede conseguir mediante recubrimientos y/o matrices modificadores de la liberación. Los componentes ejemplares incluyen polímeros de alto peso molecular, mucomiméticos aniónicos, polisacáridos de gelificación y sustratos de vehículo farmacológico finamente divididos. Estos componentes se tratan con mayor detalle en las patentes de Estados Unidos 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 la quemadura solar. En una variante de la divulgación, la composición de combinación incluye una cantidad combinada terapéuticamente eficaz de analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) y de 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 variante de la divulgación, la dosis de analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) es terapéuticamente insuficiente sin la coadministración del antihistamínico. En otra variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es terapéuticamente insuficiente sin la coadministración del analgésico (por ejemplo, analgésico de OTC).

En otra variante de la divulgación, uno o ambos agentes activos (es decir, el analgésico y el antihistamínico) están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz de forma de forma individual. En este caso, uno o ambos agentes activos están presentes en una cantidad que es suficiente para tratar la quemadura solar, pero el efecto

terapéutico se aumenta o se potencia de forma sinérgica administrando ambos agentes activos. En una variante de la divulgación, la composición de combinación incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de forma individual de un analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC). En otra variante de la divulgación, la composición de combinación incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de forma individual de un antihistamínico. En aún otra variante de la divulgación, la composición de combinación incluye tanto una cantidad terapéuticamente eficaz de forma individual de un analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) como una cantidad terapéuticamente eficaz de forma individual de un antihistamínico.

La dosis, frecuencia y duración apropiadas pueden modificarse para abordar las necesidades particulares de un sujeto particular, teniendo en cuenta factores que incluyen, pero sin limitación, la edad, el género, el peso y la salud del sujeto; la gravedad, extensión (por ejemplo, superficie) y emplazamiento del eritema; y la duración de, y el tiempo transcurrido desde, la exposición a UV.

En las composiciones de combinación descritas en el presente documento, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) puede estar presente en una cantidad de dosis aprobada para la administración por la FDA (por ejemplo, administración de OTC) o puede estar presente en una cantidad de dosis que es superior o inferior a una dosis aprobada por la FDA para la administración (por ejemplo, administración de OTC). En algunas realizaciones, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) está presente en una cantidad de dosis que es equivalente a una dosis aprobada por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC). En aún otra realización, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de 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 algunas realizaciones, la cantidad de dosis de analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) es de más del 75%, al menos el 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 aquellas aprobadas al 26 de octubre de 2009.

En algunas variantes de la divulgación, el analgésico es paracetamol. La cantidad de dosis de paracetamol puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 4000 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 1000 mg. En algunas variantes de la divulgación, 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 4000 mg, de aproximadamente 325 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 975 mg a aproximadamente 1500 mg.

En algunas variantes de la divulgación, el analgésico es un AINE. La cantidad de dosis de AINE (por ejemplo, de ibuprofeno, como se especifica en los kits de las reivindicaciones) puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 2000 mg.

En otra variante de la divulgación, la cantidad de AINE es de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 600 mg. En una variante de la divulgación, la dosis de AINE es de aproximadamente 100 mg de ibuprofeno, 150 mg de ibuprofeno, aproximadamente 200 mg de ibuprofeno, aproximadamente 250 mg de ibuprofeno, aproximadamente 300 mg de ibuprofeno, aproximadamente 350 mg de ibuprofeno, aproximadamente 400 mg de ibuprofeno, aproximadamente 450 mg de ibuprofeno, aproximadamente 500 mg de ibuprofeno, aproximadamente 550 mg de ibuprofeno, aproximadamente 600 mg de ibuprofeno, aproximadamente 650 mg de ibuprofeno, aproximadamente 700 mg de ibuprofeno, aproximadamente 750 mg de ibuprofeno, aproximadamente 800 mg de ibuprofeno, aproximadamente 850 mg de ibuprofeno, aproximadamente 900 mg de ibuprofeno, aproximadamente 950 mg de ibuprofeno o aproximadamente 1000 mg de ibuprofeno. En una realización, la dosis de AINE es de aproximadamente 200 mg de ibuprofeno. En otra variante de la divulgación, la dosis de AINE es de aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En otra variante de la divulgación, la dosis de AINE es de aproximadamente 600 mg de ibuprofeno. En una variante de la divulgación, la dosis de AINE es aproximadamente de 600 mg de ibuprofeno racémico o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La cantidad de dosis de 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 variante de la divulgación, la composición de combinación incluye una unidad de dosificación de AINE que contiene aproximadamente 200 mg de ibuprofeno. En otra variante de la divulgación, la unidad de dosificación de AINE contiene aproximadamente 400 mg de ibuprofeno. En aún otra variante de la divulgación, la unidad de dosificación de AINE contiene aproximadamente 600 mg de ibuprofeno. En algunas variantes de la divulgación, la dosis diaria de AINE es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3200 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente

1800 mg, aproximadamente 400 mg a aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 600 mg a aproximadamente 1200 mg, o aproximadamente 200 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg cada 24 horas. Estas cantidades ejemplares de AINE son particularmente adecuadas cuando el AINE es ibuprofeno. Pueden realizarse ajustes según sea necesario para diversas formas de sal o los AINE alternativos.

En algunas variantes de la divulgación, la cantidad de dosis de antihistamínico (por ejemplo, clorfeniramina, como se especifica en los kits de la invención) es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 8 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 6 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg, o aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg o aproximadamente 8 mg. En una variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg de clorfeniramina. En una variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es de aproximadamente 2 mg de clorfeniramina. En otra variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es de aproximadamente 4 mg de clorfeniramina. En aún otra variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es de aproximadamente 6 mg de clorfeniramina. En aún otra variante de la divulgación, la dosis de antihistamínico es de aproximadamente 8 mg de clorfeniramina. En algunas variantes de la divulgación, la cantidad de dosis de antihistamínico es de más del 75 %, al menos el 100 %, o más del 100 %, de una dosis aprobada por la FDA (por ejemplo, dosis de OTC) al 26 de octubre de 2009.

En conformidad con la divulgación, la cantidad de dosis de antihistamínico puede estar presente en una única unidad de dosificación o puede dividirse entre más de una unidad de dosificación. En algunas variantes de la divulgación, la dosis diaria de antihistamínico es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 24 mg, aproximadamente 2 mg a aproximadamente 16 mg, o aproximadamente 2 mg a aproximadamente 8 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 16 mg cada 24 horas. Estas cantidades ejemplares son particularmente adecuadas cuando el antihistamínico es clorfeniramina. Un experto en la materia podría ajustar, según sea necesario, las diversas formas de sal o los 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 aún otra realización, la composición de combinación incluye 200 mg de ibuprofeno y 4 mg de clorfeniramina. En aún otra realización, la composición de combinación incluye 400 mg de ibuprofeno y 2 mg de clorfeniramina.

En algunas variantes de la divulgación, la composición de combinación se administra 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 variante, la composición de combinación se administra cada 24, 12, 8, 6 o 4 horas. En aún otra variante, la composición de combinación se administra cada 8 o 12 horas. En algunas variantes, la composición de combinación se administra 2, 3, 4, 5 o 6 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En otra variante, la composición de combinación se administra 2 o 3 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En algunas variantes de la divulgación, la composición de combinación se administra dos veces al día (DVD), tres veces al día (TVD), cuatro veces al día (CVD), cinco veces al día o seis veces al día.

En algunas variantes de la divulgación, la administración de la composición de combinación incluye la administración simultánea o aproximadamente simultánea de ambos agentes activos, ya sea coformulados o formulados de forma individual. No obstante, también se contempla la administración escalonada, mediante la cual, al menos una dosis de un agente activo se administra de forma secuencial. Por ejemplo (por ejemplo, con un kit según las reivindicaciones), un agente activo se puede administrar una vez al día, mientras que el otro agente activo se administra dos veces al día.

En la Fig. 4 se ilustra una pauta posológica escalonada. Una pauta posológica escalonada puede incluir administrar una combinación de un analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) y un antihistamínico, y administrar una dosis de seguimiento opcional de un analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC). Por lo tanto, el analgésico (por ejemplo, un analgésico de OTC) se puede administrar con más frecuencia (por ejemplo, con el doble de frecuencia) que el antihistamínico. La dosis de combinación se puede formular por separado y coadministrar (como se ilustra) o coformular (no mostrado). La tabla siguiente se describe un programa de dosificación escalonado ejemplar para un día (t=0-24 horas). En una realización, la pauta posológica se administra durante 1, 2, 3 o 4 días.

Tabla 1: Dosis escalonada cuatro veces al día

Programa	Tiempo (h)	Dosis
8 am	0	N (200 mg) AH (2 a 4 mg)
10 am	2	N (100 mg)
12 pm	4	N (200 mg) AH (2 a 4mg)
2 pm	6	N (100 mg)
4 pm	8	N (200 mg) AH (2 a 4mg)
6 pm	10	N (100 mg)
8 pm	12	N (200 mg) AH (2 a 4 mg)
10 pm	14	N (100 mg)

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

5 En un aspecto, la composición de combinación se administra durante una cantidad 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, preferentemente días consecutivos. En otra realización, la composición de combinación se administra durante de 2 a 6 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante de 2 a 5 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante de 3 a 5 días. En otra realización, la composición de combinación se administra durante de 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 no más de 2 días consecutivos.

La composición de combinación se puede proporcionar como un producto de combinación que incluye una pluralidad de dosis de analgésico (por ejemplo, un AINE) y una pluralidad de dosis de antihistamínico. 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 un AINE y un antihistamínico. El producto de combinación puede incluir agentes activos formulados de forma individual. Por ejemplo, en conformidad con la divulgación, el producto puede incluir una pluralidad de unidades de dosificación de AINE (que contienen un AINE pero no antihistamínico) y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico (que contienen un antihistamínico pero no un AINE). En cualquiera de estas variantes, el producto de combinación puede estar sustancialmente libre de cualquier agente activo adicional, cualquier agente activo oral adicional, cualquier agente activo sintético adicional y/o cualquier agente activo adicional para el tratamiento de los síntomas sinusales.

De acuerdo con la invención, las unidades de dosificación orales de ibuprofeno y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina están libres de cualquier agente activo adicional.

En una variante de la divulgación, las unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE) y las unidades de dosificación de antihistamínico son distinguibles de forma visual por tamaño, forma, color, etc.

En una variante de la divulgación, la cantidad de dosis de analgésico (por ejemplo, AINE) y la cantidad de dosis de antihistamínico, se seleccionan de forma independiente a partir de un mínimo de 3 a un máximo de 40, aproximadamente de 3 a aproximadamente 6, aproximadamente de 18 a aproximadamente 36, aproximadamente de 6 a aproximadamente 12, aproximadamente de 9 a aproximadamente 18, aproximadamente de 16 a aproximadamente 20, o aproximadamente 18 dosis. La cantidad de dosis de analgésico (por ejemplo, de AINE) puede ser la misma o distinta de la cantidad de dosis de antihistamínico. En una variante de la divulgación, la cantidad de dosis de analgésico (por ejemplo, de AINE) es la misma que la cantidad de dosis de antihistamínico. En una variante de la divulgación, las dosis de analgésico (por ejemplo, de AINE) y las dosis de antihistamínicos se coformulan. En otra variante de la divulgación, las dosis de analgésico (por ejemplo, de AINE) y las dosis de antihistamínico se coadministran.

En otra variante de la divulgación, la cantidad de unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, de AINE) y la cantidad de unidades de dosificación de antihistamínico se seleccionan de forma independiente a partir de un mínimo de 3 a un máximo de 40, aproximadamente de 3 a aproximadamente 6, aproximadamente de 18 a aproximadamente 36, aproximadamente de 6 a aproximadamente 12, aproximadamente de 9 a aproximadamente 18, aproximadamente de 16 a aproximadamente 20 o aproximadamente 18 unidades de dosificación. La cantidad de unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, de AINE) puede ser la misma o distinta de la cantidad de unidades de dosificación de antihistamínico. En una variante de la divulgación, la cantidad de unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, de AINE) es la misma que la cantidad de unidades de dosificación de antihistamínico. En otra variante de la divulgación, el producto de combinación proporciona una dosis que incluye

dos unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, de AINE) y una unidad de dosificación de antihistamínico.

En una variante de la divulgación, la composición de combinación oral incluye: (i) 16-20 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, de ibuprofeno), conteniendo cada una aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) 16-20 unidades de dosificación de clorfeniramina, conteniendo cada una aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg de clorfeniramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que las unidades de dosificación son adecuadas para la administración 2-6 veces al día y en la que las unidades de dosificación orales de analgésico (por ejemplo, de ibuprofeno) y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

En otra variante de la divulgación, la composición de combinación oral incluye: 16-20 unidades de dosificación, conteniendo cada una aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de analgésico (por ejemplo, de ibuprofeno) y aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg de clorfeniramina, en la que las unidades de dosificación son adecuadas para la administración 3-6 veces al día, y en la que dichas unidades de dosificación orales están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

En otra variante de la divulgación, la composición de combinación oral incluye: un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación orales, en la que cada unidad de dosificación oral comprende una dosis de analgésico de OTC (por ejemplo, un AINE) y una dosis de antihistamínico, en la que las unidades de dosificación orales están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional.

En aún otra variante de la divulgación, la composición de combinación oral incluye: (i) un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación orales de analgésico (por ejemplo, de AINE), en las que cada unidad de dosificación oral de analgésico (por ejemplo, de AINE), comprende una dosis de un analgésico (por ejemplo, un AINE); y (ii) un mínimo de 3 y un máximo de 40 unidades de dosificación orales de antihistamínico, en las que cada unidad de dosificación oral de antihistamínico comprende una dosis de un antihistamínico, en las que las unidades de dosificación orales de analgésico (por ejemplo, de AINE) y antihistamínico están sustancialmente libres de un agente activo sintético adicional. En una variante de la divulgación, el producto de composición de combinación oral incluye: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 32 unidades de dosificación orales de fármaco antiinflamatorio no esteroide; y (ii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación orales de antihistamínico. En otra variante de la divulgación, el producto de composición de combinación oral incluye: (i) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación orales de fármaco antiinflamatorio no esteroide, comprendiendo cada una aproximadamente 200 mg de ibuprofeno; (ii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación orales de antihistamínico, comprendiendo cada una 2-4 mg de clorfeniramina; y (iii) un mínimo de 4 y un máximo de 16 unidades de dosificación orales de fármaco antiinflamatorio no esteroide, comprendiendo cada una aproximadamente 100 mg de ibuprofeno.

En una variante de la divulgación, la composición de combinación oral incluye: (i) una primera unidad de dosificación oral que comprende aproximadamente 600 mg de un analgésico (por ejemplo, de ibuprofeno) o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) una segunda unidad de dosificación oral que comprende un antihistamínico.

Los intervalos de dosificación proporcionados en el presente documento están incluidos en los números citados. El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, incluye, y en algunas realizaciones igual a, el número citado.

III. Kits que incluyen la composición de combinación

En un aspecto, la composición de combinación se proporciona como parte de un kit para facilitar una pauta posológica adecuada para tratar la quemadura solar. Los kits de la invención son como se divulga en las reivindicaciones. La composición de combinación descrita anteriormente se puede aplicar de forma equivalente para los kits proporcionados en el presente documento.

Los kits de la divulgación incluir adicionalmente un aparato de dispensación configurado para facilitar una administración adecuada, frecuencia adecuada y/o duración del tratamiento adecuada. La adecuación del aparato de dispensación puede basarse parcial o completamente en la composición de combinación. Por lo tanto, 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 (por ejemplo, de composiciones de combinación) como se define en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, el kit incluye un aparato de dispensación que incluye una pluralidad de unidades de dosificación de analgésico y una pluralidad de unidades de dosificación de antihistamínico.

En los kits de la invención, el analgésico es ibuprofeno. El antihistamínico es clorfeniramina. Las unidades de dosificación son unidades de dosificación orales.

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

En una realización, el aparato de dispensación se configura para dispensar unidades de dosificación individuales (por ejemplo, comprimidos). En otra realización, el aparato de dispensación está configurado para dispensar una dosis que puede incluir más de una unidad de dosificación. En otra realización, el aparato de dispensación está configurado para dispensar una dosis diaria que puede incluir más de una dosis. En otra realización, el aparato de dispensación está configurado para dispensar dosis para la duración del tratamiento. El aparato de dispensación puede incluir de forma opcional una o más divisiones, 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 del administración.

En algunas realizaciones, el aparato de dispensación está configurado para facilitar la coadministración tanto de un analgésico (por ejemplo, un AINE) como un antihistamínico. El aparato de dispensación puede ser, por ejemplo, un mecanismo de dispensación que expulsa ambos agentes activos a la vez. Por ejemplo, el aparato de dispensación puede ser un envase de tipo blíster que tiene blísteres de combinación. Un blíster de combinación puede expulsar ambos agentes activos aproximadamente de forma simultánea, ya sea estén formulados juntos o por separado. La divulgación proporciona variantes en donde cada blíster puede contener una unidad de dosificación de AINE y una unidad de dosificación de antihistamínico. Como alternativa, la divulgación proporciona variantes en donde cada blíster podría contener una unidad de dosificación de combinación que contiene 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). El blíster de combinación puede incluir de forma opcional una división para compartimentalizar una unidad de dosificación del AINE y una unidad de dosificación del antihistamínico, para impedir la interacción, fricción u otra degradación durante el transporte.

En otra realización, el kit o aparato de dispensación puede expulsar los agentes activos por separado. En una realización, cada agente activo está contenido en un envase de tipo blíster independiente con instrucciones detalladas para la dosificación combinada (Fig. 5). En otra realización, cada blíster contiene un agente activo, pero el envase de tipo blíster contiene ambos agentes activos. Este aparato de dispensación incluye, preferentemente, una o más divisiones, perforaciones o marcas para propiciar 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 un blíster distinto, pero los blísteres están alineados, agrupados o configurados de otro modo para propiciar que el sujeto dispense ambos agentes activos (o indicar de otro modo al sujeto que se deben coadministrar ambos agentes activos). Por ejemplo, los blísteres se pueden agrupar en grupos que incluyen al menos un blíster de AINE que contiene un AINE y al menos un blíster de antihistamínico que contiene un antihistamínico. Los blísteres pueden estar dispuestos (por ejemplo, en filas y columnas), divididos, perforados o marcados para designar dosis individuales, dosis diarias o regímenes de tratamiento. (Véase la Fig. 1).

En algunas realizaciones, el aparato de dispensación se puede configurar para facilitar una frecuencia de duración adecuada. El aparato de dispensación puede incluir un texto, etiquetas, configuración, tamaño, forma, marcas, perforación u otro indicador para facilitar una frecuencia de duración adecuada (por ejemplo, 2-6 dosis de la composición de combinación dentro de un periodo de 24 horas). (Véase la Fig. 3). Esto se puede conseguir proporcionando un único embalaje que contiene dosis para un único periodo de 24 horas o se puede conseguir marcando o perforando el embalaje para indicar la dosis diaria de la composición de combinación.

En algunas realizaciones, el aparato de dispensación se puede configurar para facilitar una duración adecuada del tratamiento. El aparato de dispensación puede incluir un texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marcas, perforación u otro indicador para facilitar un régimen de tratamiento completo (por ejemplo, que incluya las dosis para 3 a 6 días como se describe anteriormente). Esto se puede conseguir proporcionando un único embalaje que contiene dosis para el periodo de tratamiento completo (véase la Fig. 3) o se puede conseguir marcando o perforando el embalaje para indicar la dosis de tratamiento de la composición de combinación.

El aparato de dispensación también se puede configurar para dispensar una o dos primeras unidades de dosificación orales y una o dos segundas unidades de dosificación orales aproximadamente de forma simultánea, o una o dos primeras unidades de dosificación orales y una o dos segundas unidades de dosificación orales de forma secuencial.

En algunas realizaciones, el kit incluye un envase de tipo blíster y la composición de combinación. Por lo tanto, el aparato de dispensación puede ser un envase de tipo blíster.

En una realización, el envase de tipo blíster incluye al menos un blíster de analgésico (por ejemplo, de AINE) y al menos un blíster de antihistamínico, preferentemente una pluralidad de blísteres de AINE y una pluralidad de

blísteres de antihistamínicos. En una realización, cada blíster contiene una única unidad de dosificación. En una realización, la cantidad de blísteres de analgésico (por ejemplo, de AINE) y la cantidad de blísteres de antihistamínico se seleccionan de forma independiente 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 de aproximadamente 18 blíster. En una realización, la cantidad de blísteres de analgésico (por ejemplo, de AINE) y la cantidad de blísteres de antihistamínico son iguales.

En otra realización, el envase de tipo blíster incluye al menos un blíster de combinación, preferentemente una pluralidad de blísteres de combinación. La cantidad de blísteres 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 de aproximadamente 18 blísteres.

En una variante de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de analgésico (por ejemplo, un AINE) y 18 blísteres de antihistamínico. En algunas variantes de la divulgación, cada blíster de analgésico contiene una forma de dosificación oral de ibuprofeno de 200 mg. En algunas variantes de la divulgación, cada blíster de antihistamínico contiene 2 mg de clorfeniramina. En otras variantes de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de combinación de analgésico (por ejemplo, un AINE) y 18 de antihistamínico. En algunas variaciones relacionadas de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de combinación que contienen cada uno 200 mg de ibuprofeno y 2 mg de clorfeniramina.

En una variante de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de analgésico (por ejemplo, un AINE) y 18 blísteres de antihistamínico. En algunas variantes de la divulgación, cada blíster de analgésico contiene una forma de dosificación oral de ibuprofeno de 200 mg o 400 mg. En algunas variantes de la divulgación, cada blíster de antihistamínico contiene 2 mg o 4 mg de clorfeniramina. En otras variantes de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de combinación de analgésico (por ejemplo, un AINE) y 18 de antihistamínico. En algunas variantes relacionadas de la divulgación, el kit incluye 18 blísteres de combinación que contiene cada uno 200 mg o 400 mg de ibuprofeno y 2 mg o 4 mg de clorfeniramina.

El kit puede incluir adicionalmente un texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marcas, perforación u otro indicador, para facilitar la administración de 1-2 unidades de dosificación de analgésico (por ejemplo, un AINE) y 1-2 unidades de dosificación de antihistamínico aproximadamente de forma simultánea. El kit puede incluir además un texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marcas, 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 adicionalmente texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marcas, perforación u otro indicador, para facilitar la dosificación dos veces al día (DVD), tres veces al día (TVD), cuatro veces al día (QVD), cinco veces al día o seis veces al día. El kit puede incluir adicionalmente texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marcas, perforación u otro indicador, para facilitar la dosificación durante aproximadamente 3 a aproximadamente 6 días, preferentemente, aproximadamente 3 días consecutivos.

IV. Tratamiento de las quemaduras solares

También se proporciona un kit para su uso en los métodos de tratamiento de una quemadura solar en un sujeto, en particular un sujeto humano, que necesite tal tratamiento. El método incluye administrar al sujeto una cantidad combinada terapéuticamente eficaz de ibuprofeno y clorfeniramina como se reivindica. El analgésico y el antihistamínico se pueden administrar como una composición de combinación como describe anteriormente. Por lo tanto, las composiciones de combinación descritas anteriormente, incluyendo todas las realizaciones de las mismas, son igualmente útiles para los usos proporcionados en el presente documento.

De acuerdo con la invención, el AINE es un ibuprofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 cetitizina, una prometazina, una clorfeniramina, una levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con la invención, el antihistamínico es una clorferamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El antihistamínico y el analgésico (por ejemplo, una composición de combinación) se pueden administrar después de que el sujeto se ha expuesto a radiación UV. Las fuentes de radiación UV ejemplares incluyen fuentes naturales tales como la luz solar y fuentes artificiales tales como láseres, lámparas y cabinas de bronceado (por ejemplo, luz solar natural o simulador solar). En una realización, el sujeto ha estado expuesto a luz solar natural. En algunas realizaciones, la duración de la exposición a UV es de más de aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 2 horas, 5 horas o 10 horas. Por lo 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 tras la exposición a UV. La administración puede ser también de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 horas tras la exposición a UV (por ejemplo, exposición a luz solar

natural que conduce a quemaduras solares). La administración también se puede realizar al menos dos horas después de la exposición del sujeto a radiación ultravioleta.

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

- 10 La expresión “quemadura solar” se usa en el presente documento de acuerdo con su significado aceptado de forma general 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 aun otra realización, el sujeto que necesita el tratamiento tiene una quemadura solar que es una quemadura de tercer grado.
- 15 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), pueden ser convenientes las vías de administración parenterales (por ejemplo, i.v.) en un paciente ingresado o de forma ambulatoria. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la quemadura solar es una quemadura solar agudo. La expresión “quemadura solar aguda” se usa de acuerdo con su significado aceptado de forma general en la técnica.

- 20 En algunas realizaciones, la administración se lleva a cabo 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 administración es cada 24, 12, 8, 6 o 4 horas. En aun otra realización, la administración es cada 8 o 12 horas. En algunas realizaciones, la administración es de 2, 3, 4, 5, o 6 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En otra realización, la administración es de 2 o 3 veces durante al menos un periodo de 24 horas. En algunas realizaciones, la administración es dos veces al día (DVD), tres veces al día (TVD), cuatro veces al día (CVD), cinco veces al día o seis veces al día.
- 25

La administración es administración por vía oral, por ejemplo tanto el ibuprofeno como la clorfeniramina se administran por vía oral.

- 30 En algunas realizaciones, el uso en un método de tratamiento de una quemadura solar en un sujeto, está en un método de disminución del tiempo de restablecimiento de una quemadura solar. En algunas realizaciones, el uso en un método de tratamiento de una quemadura solar en un sujeto está en un método de alivio del dolor (por ejemplo, de forma temporal) y/o de alivio de las molestias (por ejemplo, de forma temporal) resultantes de una quemadura solar (por ejemplo, una quemadura solar de leve a moderada o aguda) y de alivio del enrojecimiento (por ejemplo, de forma temporal) en la piel de un sujeto, resultante de una quemadura solar (por ejemplo, una quemadura solar de leve a moderada o aguda).
- 35

- 40 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 a diversos intervalos de tiempo tras la administración del fármaco y/o de placebo. La eficacia se puede determinar comparando en un modelo cruzado el dolor referido tras el tratamiento con las composiciones de combinación con el placebo. El eritema se puede medir usando medios convencionales en la técnica. La eficacia de las composiciones de combinación se puede determinar comparando en un modelo cruzado el eritema referido después del tratamiento con las composiciones de combinación con el posterior al tratamiento con placebo.
- 45

- Las realizaciones descritas en una sección de esta solicitud son igualmente aplicables a todas las otras secciones de las solicitudes 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 procedimientos. Además, por ejemplo, las realizaciones de los kits son igualmente aplicables a los métodos y al contrario.
- 50

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar adicionalmente realizaciones particulares.

55 Ejemplos

Ejemplo 1: Composición de combinación para tratar las quemaduras solares

- 60 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 dosificación:

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

Los agentes activos se formularon de forma individual, pero se administraron de forma simultánea o casi simultánea.

5

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:

10

El tiempo promedio hasta el primer inicio referido del alivio fue de aproximadamente 45 minutos a cada nivel de dosificación. Notablemente, cada sujeto refirió un restablecimiento completo en no más de 3 días.

Tabla 3: Resultados del estudio

Número de sujeto	Grup. de edad	Dosificación	Frec. de la dosis	Tipo de piel	Síntomas antes del tratamiento							Evaluación después del tratamiento		
					Área de superficie	Gravedad	Dolor	Edema	Escorzor y picor	Eritema	Sensación de calor y ardor	Día 1	Día 2	Día 3
1	Niño	D1	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
2	Niño	D1	~6 h	M	A	G	3+	2+	3+	3+	2+	2+	1+	0
3	Adulto	D2	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
4	Adulto	D2	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
5	Adulto	D2	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
6	Adulto	D2	~6 h	M	M	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	0	0*
7	Adulto	D2	~6 h	M	M	G	3+	2+	3+	3+	2+	2+	0	0*
8	Adulto	D3	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
9	Adulto	D3	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
10	Adulto	D4	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
11	Adulto	D5	~6 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
12	Adulto	D6	~8 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
13	Adulto	D6	~8 h	C	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0
14	Adulto	D6	~8 h	M	A	G	3+	3+	3+	3+	3+	2+	1+	0

Tipo de piel: Clara (C), Media (M), Oscura (O).

Área de superficie: Alta (A) ≥ 75 %, Media (M) ≥ 50 % a ≤ 75 %, Baja (B) ≤ 50 %.

Gravedad: G (Grave), Moderado (Mo), Leve (Le)

Dolor, edema, escorzor y picor, eritema y sensación de calor y ardor: Alto (3+), Medio (2+), Bajo (+).

Evaluación después del tratamiento: Incómodo (3+): incapacidad para dormir o llevar ropas y/o molestias en las actividades diarias; cómodo (2+); capacidad para dormir, llevar ropas y realizar funciones diarias con mínimas molestias; disminución de la sensibilidad y mayor comodidad (1+); recuperación completa (0) sin dolor, edema, escorzor y picor, eritema o sensación de calor y ardor.

*Incluidos 2 sujetos que refirieron recuperación completa el día 2.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para facilitar una pauta posológica para el tratamiento de la quemadura solar que comprende un aparato de dispensación que comprende una pluralidad de unidades de dosificación orales de ibuprofeno y una pluralidad de unidades de dosificación orales de clorfeniramina, configurado como una pauta posológica escalonada, de forma que el ibuprofeno puede administrarse con el doble de frecuencia que la clorfeniramina, en el que las unidades de dosificación orales de ibuprofeno y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina están libres de cualquier agente activo adicional.
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de unidades de dosificación orales de ibuprofeno es el doble que la cantidad de unidades de dosificación orales de clorfeniramina.
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de dosificación oral de ibuprofeno es de 50, 200, 400, 600 u 800 mg, y la unidad de dosificación oral de clorfeniramina es de 2, 4, 6 u 8 mg.
4. El kit de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de dosificación oral de ibuprofeno es de 200, 400 o 600 mg, y la unidad de dosificación oral de clorfeniramina es de 2, 4 u 8 mg.
5. El kit de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de dosificación oral de ibuprofeno es de 200 o 400 mg, y la unidad de dosificación oral de clorfeniramina es de 2 o 4 mg.
6. El kit de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la unidad de dosificación oral de ibuprofeno es de 200 mg a 400 mg, y la unidad de dosificación oral de clorfeniramina es de 4 mg.
7. El kit de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que las unidades de dosificación orales de ibuprofeno y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina son para su uso en la administración de 2 a 6 veces al día.
8. El kit de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el aparato de dispensación se configura para facilitar la dispensación de 2 a 6 dosis de una composición de combinación dentro de un periodo de 24 horas, en el que la composición de combinación comprende las unidades de dosificación orales de ibuprofeno y las unidades de dosificación orales de clorfeniramina.
9. El kit de la reivindicación 8, en el que el aparato de dispensación comprende un texto, etiqueta, configuración, tamaño, forma, marca, perforación u otro indicador, para facilitar la dispensación de las 2 a 6 dosis de la composición de combinación.
10. El kit de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el aparato de dispensación es un dispensador de envase de tipo blíster que comprende 16 unidades de dosificación de ibuprofeno y 8 unidades de dosificación de clorfeniramina.

Fig. 1A

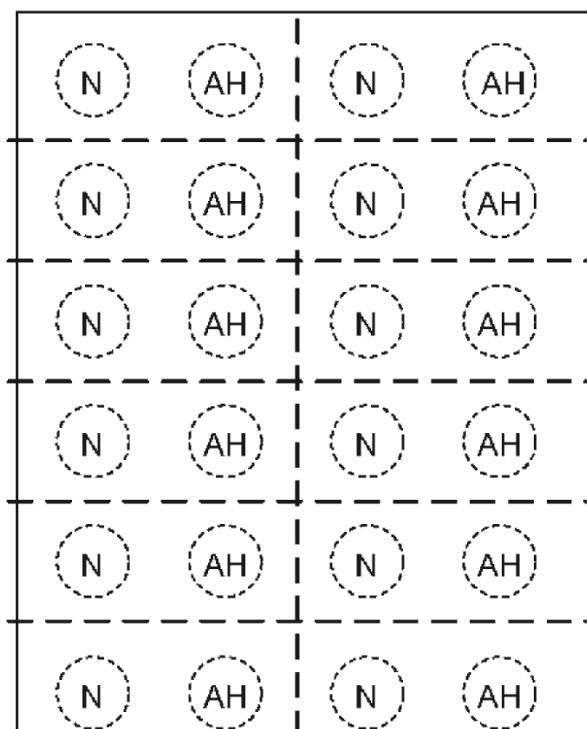


Fig. 1B

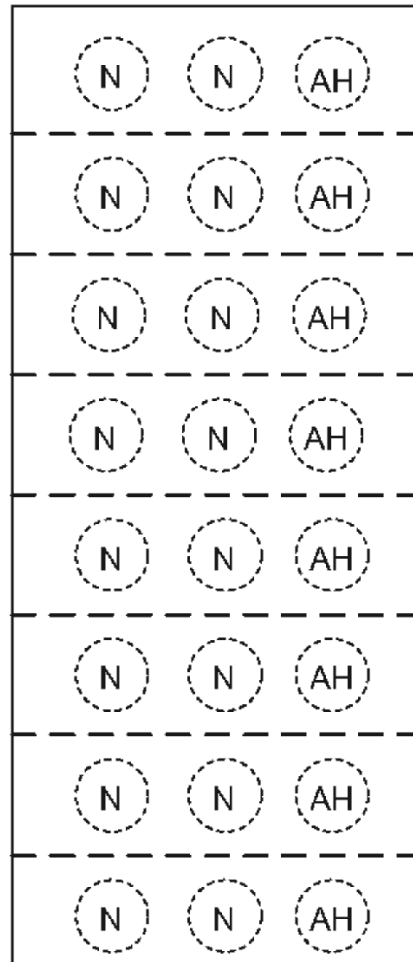


Fig. 2A

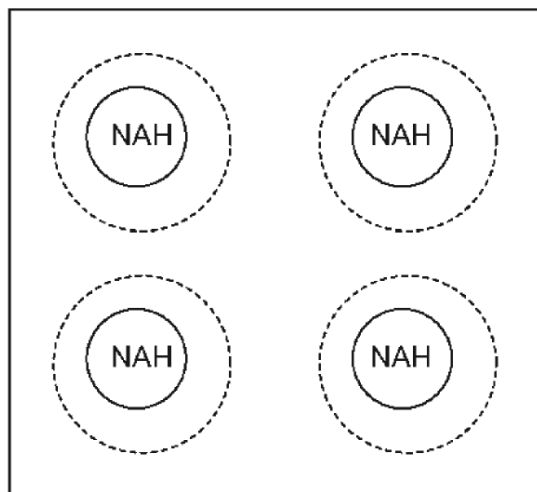


Fig. 2B

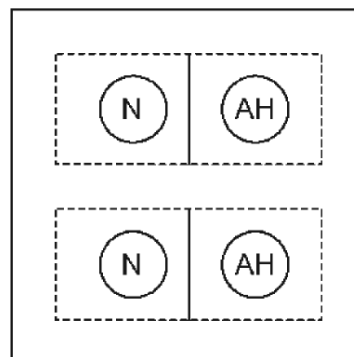


Fig. 2C

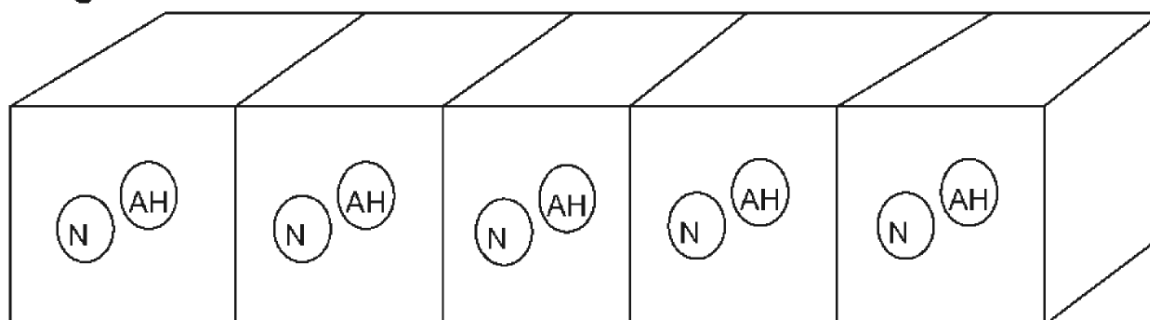


Fig. 3

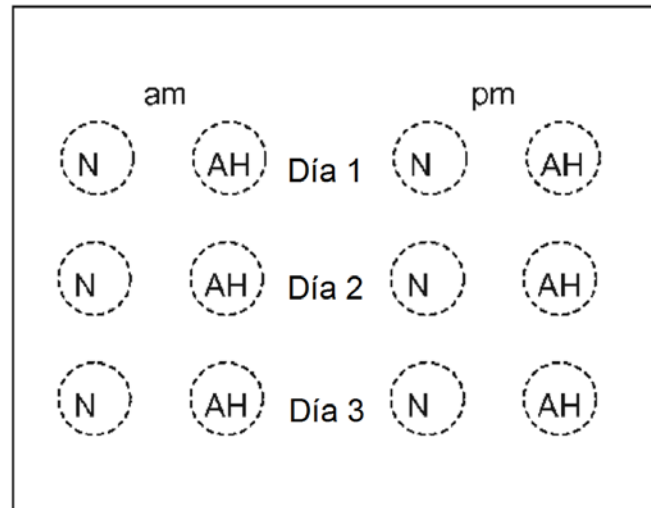


Fig. 4

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

		DOSIS			
		1	2	3	4
DÍA	1	N	N	N	N
	2	N	N	N	N
	3	N	N	N	N
	4	N	N	N	N

Fig. 5B

		DOSIS			
		1	2	3	4
DÍA	1	AH	AH	AH	AH
	2	AH	AH	AH	AH
	3	AH	AH	AH	AH
	4	AH	AH	AH	AH