

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 477**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2008 PCT/US2008/084201**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO09067605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2008 E 08852500 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2217279**

54 Título: **Preparaciones útiles para el tratamiento de la tos**

30 Prioridad:

21.11.2007 US 3886
14.02.2008 US 28547

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KOVACS, STEPHEN ANDRAS;
SARGENT, JEFFREY ALAN;
KEMP, HELEN ROCHELLE;
WILLIAMS, KRISTIN RHEDRICK y
JUMP, MARY LYNN

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 655 477 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

Preparaciones útiles para el tratamiento de la tos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una preparación respiratoria que proporciona alivio de la tos en un ser humano que comprende: un agente filmógeno; un agente espesante; y en donde dicha preparación respiratoria proporciona un alivio a demanda según sea necesario.

10

Antecedentes de la invención

El goteo retrorrenal se produce por la secreción en exceso de moco en la cavidad nasal. El goteo constante de moco en la garganta da como resultado la estimulación del reflejo de tos. Durante los resfriados (infecciones víricas), se puede producir inflamación en la mucosa de tal manera que se liberan citoquinas y mediadores inflamatorios en las secreciones nasales. A continuación estas bañan la garganta y producen una secuencia de dolor/molestias que es mucho más fácil de agravar mediante estímulos inofensivos tales como cambios en la temperatura del aire (aire frío) que estimulan el reflejo de la tos. Adicionalmente, el reflejo de la tos puede también estimularse por una sequedad de boca y/o garganta. Se cree que la desensibilización de los receptores de la tos en la garganta proporciona un efecto antitusígeno mediante la acción mecánica de proteger los receptores de una irritación mayor. Se han identificado los receptores de la tos funcionalmente y están presentes en las terminaciones sensoriales de los nervios en el revestimiento del epitelio en la laringe y la faringe.

Se han realizado intentos para aliviar esta respuesta a la tos por composiciones tales como gotas para la tos, aerosoles para la garganta y jarabes para la tos. La respuesta de las gotas para la tos actual no es instantánea y las gotas son usualmente dosis sólidas que deben fundirse en la boca y no proporcionan revestimiento de la garganta. Los pulverizadores para la garganta pueden contener sustancias activas que adormecen la boca y la garganta. Los pulverizadores contienen normalmente instrucciones de no tragar por lo que no hay recubrimiento de la garganta ni alivio de la tos. Adicionalmente, debido a que contienen normalmente sustancias activas, el producto no se puede usar tan a menudo como sea necesario. US-5196436 A describe composiciones líquidas para la tos en pulverizador para la administración oral que comprenden dextrometorfano y carbowax (PEG) 400. Los jarabes para la tos contienen sustancias activas que deben absorberse en la sangre, lo que normalmente tarda aproximadamente 30 minutos para aliviar cualquier tipo de tos; por tanto, no existe un alivio instantáneo que se dirige a la garganta.

Adicionalmente, se cree que la supresión de la tos puede potenciarse mediante la administración dirigida de las sustancias activas al sitio de la irritación, la mucosa diana. La ventaja de la administración dirigida, tal como la que se realiza cuando se usa un pulverizador, es que las sustancias activas no se pierden con la unión irreversible a la mucina (mediante mucoadhesión) antes de que alcancen los sitios diana.

Por tanto, las diversas realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan una preparación respiratoria que proporciona un alivio de la tos instantáneo y a demanda en una forma portátil que se puede utilizar a menudo según sea necesario. La preparación se puede usar para dirigirse a la boca y/o la garganta y proporcionar una barrera protectora que protege las células epiteliales que revisten la garganta y evita de esta manera la estimulación de una respuesta de la tos y/o estimula el flujo de saliva y ayuda a hidratar la boca y/o la garganta. La barrera puede ayudar adicionalmente a reducir la inflamación de la boca y/o la garganta y aliviar el dolor menor asociado algunas veces con tos o dolor de garganta.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a una preparación respiratoria para uso en proporcionar alivio de la tos a demanda en un ser humano, en donde dicha preparación respiratoria comprende: a) un agente filmógeno; b) un agente espesante, en donde dicha preparación respiratoria se administra a la boca y/o la garganta y/o el esófago con un dispositivo de administración mediante pulverización, en donde dicho agente filmógeno se selecciona de óxido de polietileno, y en donde dicho agente espesante se selecciona de almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado con un elevado contenido de amilosa, almidones hidrolizados pregelatinizados, almidones modificados químicamente tales como almidones pregelatinizados sustituidos, goma de algarrobo, goma guar, goma gellan, goma xantano, goma ghatti, goma ghatti modificada, goma tragacanto, carragenato, polímeros aniónicos derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, poloxámeros, y mezclas de los mismos.

60 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es una Tabla y muestra una descripción de los grupos de ensayo y unas breves instrucciones de utilización;

65 La Fig. 2 es una Tabla y muestra una descripción del número de sujetos aleatorizados en los grupos de tratamiento;

La Fig. 3 es una Tabla y muestra una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 1 frente al control sin tratamiento;

5 La Fig. 4 es una Tabla y muestra una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 1 frente al control de agua;

La Fig. 5 es una Tabla y muestra una descripción de todas las comparaciones unilaterales de la preparación respiratoria 1 frente al tratamiento de referencia;

10 La Fig. 6 es una Tabla y muestra una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al control sin tratamiento;

La Fig. 7 es una Tabla y muestra una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al control de agua;

15 La Fig. 8 es una Tabla y muestra una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al tratamiento de referencia;

20 La Fig. 9 es una Tabla y muestra una descripción de la preparación respiratoria y del dispositivo médico de referencia;

La Fig. 10 es una Tabla y muestra una descripción de la preparación respiratoria;

25 La Fig. 11 es una Tabla y muestra la estadística descriptiva y los niveles de confianza del 95 % para la media de cada parámetro de gammagrafía para el tecnecio-99m;

La Fig. 12 es una Tabla y muestra la estadística descriptiva y los niveles de confianza del 95 % para la media de cada parámetro de gammagrafía para el indio DTPA; y

30 La Fig. 13 es una representación gráfica del área bajo el volumen retenido frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora por región de interés.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se dirige a una preparación respiratoria para uso en proporcionar alivio de la tos a demanda en un ser humano, en donde dicha preparación respiratoria comprende: a) un agente filmógeno; b) un agente espesante, en donde dicha preparación respiratoria se administra a la boca y/o la garganta y/o el esófago con un dispositivo de administración mediante pulverización, en donde dicho agente filmógeno se selecciona de óxido de polietileno, y en donde dicho agente espesante se selecciona de almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado con un elevado contenido de amilosa, almidones hidrolizados pregelatinizados, almidones modificados químicamente tales como almidones pregelatinizados sustituidos, goma de algarrobo, goma guar, goma gellan, goma xantano, goma ghatti, goma ghatti modificada, goma tragacanto, carragenato, polímeros aniónicos derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, poloxámeros, y mezclas de los mismos.

45 A partir de ahora en la presente memoria se describen de forma detallada estas y otras limitaciones de la preparación de la presente invención, así como muchos de los ingredientes opcionales adecuados para su uso en la presente memoria.

50 El término “instantáneo” y/o “a demanda” como se utiliza en la presente memoria se refiere a una preparación respiratoria que proporciona alivio de uno o más de los síntomas que se están tratando, previniendo, aliviando, mejorando, inhibiendo, o mitigando a los 20 minutos de la aplicación, alternativamente a los 15 minutos de la aplicación, alternativamente a los 10 minutos de la aplicación, alternativamente a los 5 minutos de la aplicación, alternativamente a los 2 minutos de la aplicación, alternativamente a 1 minuto de la aplicación. Adicionalmente, a 55 demanda permite al usuario proporcionar alivio a los síntomas del usuario tan a menudo como sea necesario.

La expresión “sustancias farmacéuticamente activas” como se utiliza en la presente memoria se refiere a una sustancia activa que puede ser registrada por un organismo o agencia sanitaria para tratar la tos o enumerada como monografía.

60 La expresión “composiciones orales” como se utiliza en la presente memoria se refiere a composiciones en una forma que se pueda suministrar al mamífero que lo necesita mediante la cavidad oral, boca, garganta, paso nasal, o combinaciones de los mismos. Los Ejemplos no limitativos incluyen composiciones líquidas, bebidas, suplementos para el agua, píldoras, geles blandos, comprimidos, cápsulas, composiciones de gel, composiciones de espuma, lavado salino y combinaciones de los mismos. Las composiciones líquidas y composiciones de gel pueden estar en una forma que se puede suministrar 65 directamente a la boca y la garganta. Estas composiciones y/o preparaciones pueden suministrarse mediante un dispositivo de administración seleccionado de goteros, pulverizadores de bombas, gotero líquido, lavado salino

5 suministrado mediante paso nasal, vaso, frasco, gel con relleno líquido, gomitas rellenas de líquido, gomas con relleno central, chicles, películas, gominolas con relleno central, gominolas con relleno de goma, pulverizadores presurizados, atomizadores, dispositivos de inhalación de aire, pastillas comprimidas rellenas de líquido, cápsulas de gelatina rellenas de líquidos, cápsulas rellenas de líquido, bolsitas apretables, golpes de polvo, y otros envases y equipos, y combinaciones de los mismos. El pulverizador, atomizador, y los dispositivos de inhalación de aire pueden estar asociados a una pila o fuente de suministro eléctrico.

10 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.

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

20 La preparación de la presente invención puede comprender, consistir en o consistir esencialmente en, los elementos y limitaciones esenciales de la invención descrita en la presente memoria, así como cualesquiera ingredientes, componentes o limitaciones adicionales u opcionales descritos en la presente memoria o de otra manera útiles en las preparaciones previstas para el uso o consumo por seres humanos.

Preparación respiratoria

25 La presente invención es una preparación respiratoria que comprende un agente filmógeno; y un agente espesante. La preparación proporciona alivio a demanda. La preparación puede trabajar para revestir físicamente la boca y la garganta creando una barrera suavizante sobre las células epiteliales que revisten la capa de la garganta. La preparación, adicionalmente, puede reducir la inflamación y aliviar el dolor menor asociado con tos y/o dolor de garganta. Preferiblemente, la preparación respiratoria no contendrá una sustancia farmacéuticamente activa.

30 La preparación es un dispositivo de administración que es cómodo de usar y fácil de transportar y se puede usar tan a menudo como sea necesario. La preparación es una preparación individual. La preparación se suministra a un sitio de tratamiento con el dispositivo de administración. El sitio de tratamiento es la boca y/o la garganta y/o el esófago. El dispositivo de administración es un pulverizador.

35 La preparación respiratoria como se describe en la presente memoria tiene una viscosidad de aproximadamente 100 mPas (centiPoise (cP)) a aproximadamente 600 mPas (cP), de aproximadamente 150 mPas (cP) a aproximadamente 400 mPas (cP), de aproximadamente 180 mPas (cP) a aproximadamente 300 mPas (cP), de aproximadamente 200 mPas (cP) a aproximadamente 275 mPas (cP), de aproximadamente 220 mPas (cP) a aproximadamente 250 mPas (cP), como se midió de acuerdo con el método N.° D4016 de la ASTM.

40 La preparación respiratoria como se describe en la presente memoria tiene una densidad de aproximadamente 500 kilogramos/metro cúbico (kg/m^3) a aproximadamente 5000 kg/m^3 (de aproximadamente 5 gramos/mililitro (g/ml) a aproximadamente 5 g/ml, de aproximadamente 800 kg/m^3 a aproximadamente 4000 kg/m^3 (de aproximadamente 8 g/ml a aproximadamente 4 g/ml), de aproximadamente 1000 kg/m^3 a aproximadamente 3000 kg/m^3 (de aproximadamente 1,0 g/ml a aproximadamente 3 g/ml), de aproximadamente 1050 kg/m^3 a aproximadamente 2000 kg/m^3 (de aproximadamente 1,05 g/ml a aproximadamente 2 g/ml), de aproximadamente 1100 kg/m^3 a aproximadamente 1500 kg/m^3 (de aproximadamente 1,1 g/ml a aproximadamente 1,5 g/ml) como se midió según el método N.° D1475-98 de la ASTM.

50 La preparación respiratoria que se describe en la presente memoria tiene una tensión superficial de aproximadamente 30 miliNewton/metro (mN/m) a aproximadamente 90 mN/m, de aproximadamente 35 mN/m a aproximadamente 80 mN/m, de aproximadamente 40 mN/m a aproximadamente 75 mN/m, de aproximadamente 45 mN/m a aproximadamente 70 mN/m, de aproximadamente 50 mN/m a aproximadamente 65 mN/m como se midió según el método N.° D1331 de la ASTM.

55 El intervalo de pH preferido de la preparación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 y de aproximadamente 2,6 a aproximadamente 4,7.

Agente filmógeno

60 La preparación comprende un agente filmógeno seleccionado de óxido de polietileno. La preparación comprende de 0,01 % a 60 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,1 % a 40 %, de forma alternativa de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 %, de forma alternativa de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 %, de forma alternativa de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % de dicho agente filmógeno en peso de la preparación.

65

El agente filmógeno puede ayudar en el revestimiento y proporcionar ventajas de humectación y/o hidratación que alivien la tos al contacto y/o proporcionen ayuda para sanar la boca y/o la garganta.

5 Los ejemplos no limitativos de agentes filmógenos incluyen poli(óxido de etileno), alcoholes polihídricos, alcoholes polihidroxilados, polietilenglicol, polímeros mucoadhesivos, agentes hidratantes, ácidos grasos, tensioactivos incluidos tensioactivos aniónicos, catiónicos, y de ion híbrido, proteína de suero, proteína de soja, proteína de suero microparticulada, grasa láctea, grasa vegetal, gras, aceite comestible, manteca de cacao, almidón de tapioca, poliglicerol, poloxámero, carboximetilcelulosa de sodio, gomas xantano, carragenatos, alginatos, ciclotetrasiloxano, hialuronato de sodio, lactato de sodio, triacetina, trietanolamina, almidones, biopolímeros, y sus de los mismos. Los ejemplos no limitativos de
10 agentes hidratantes incluyen humectantes que incluyen, aunque no de forma limitativa, polioles, xilitol, maltitol, polidextrosa, urea, ácido láctico.

Agente beneficioso

15 La preparación puede comprender un agente beneficioso. Cuando está presente, la preparación comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 25 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 %, de forma alternativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 %, de forma alternativa de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 10 %, de dicho agente beneficioso en peso de la preparación.

20 El agente beneficioso puede proporcionar ventajas de enfriamiento y calentamiento a la boca y/o la garganta, indicar al usuario que la preparación ha alcanzado la zona de la boca y/o la garganta donde se genera la tos y puede ayudar a proporcionar un alivio inmediato de la tos.

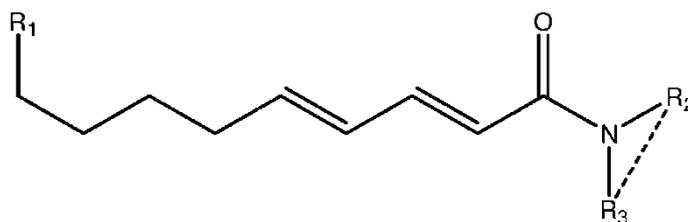
25 Los ejemplos no limitativos de agentes beneficiosos pueden incluir agentes refrescantes, agentes de calentamiento, agentes aromatizantes, agentes de salivación y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de agentes refrescantes incluyen WS-23 (2-Isopropil-N,2,3-trimetilbutiramida), WS-3 (N-Etil-p-mentano-3-carboxamida), WS-30 (1-gliceril-p-mentano-3-carboxilato), WS-4 (etilenglicol-p-metano-3-carboxilato), WS-14 (N-t-butil-p-mentano-3-carboxamida), WS-12 (N-(4-etoxifenil)-p-mentano-3-carboxamida), WS-5 (Etil-3-(p-mentano-3-carboxamido)acetato, Mentona glicerol cetil (comercializado como Frescolat® MGA por Haarmann & Reimer), (-)-Lactato de mentilo (comercializado como Frescolat® ML por Haarmann & Reimer), (-)-Mentoxipropano-1,2-diol (comercializado como Coolant Agent 10 por Takasago International), 3-(1-mentoxy)propano-1,2-diol, 3-(1-Mentoxi)-2-metilpropano-1,2-diol, (-)-Isopulegol se comercializa con el nombre "Coolact P®" por Takasago International., cis & trans p-Mentano-3,8-dioles (PMD38) – Takasago International, Questice® (carboxilato de mentil pirrolidona), (1R,3R,4S)-3-mentil-3,6-dioxaheptanoato – Firmenich, metoxiacetato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, 3,6,9-trioxadecanoato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, 11-hidroxi-3,6,9-trioxaundecanoato de (1R,2S,5R)-mentilo - Firmenich, (2-hidroxietoxi)acetato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, Cubebol – Firmenich, Icilin conocido también como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-2-ona), 4-metil-3-(1-pirrolidinilo)-2[5H]-furanona, Frescolat ML – lactato de mentilo, Frescolat MGA – mentona glicerol acetal, Aceite de menta piperita, Givaudan 180, succinato de L-monomentilo, glutarato de L-monomentilo, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol – (Coolact 10), 2-1-menthoxietanol (Coolact 5).

Los ejemplos no limitativos de agentes de calentamiento incluyen TK 1000, TK 1 MM, Heatenol – Sensient Flavors, Optaheat – Symrise Flavors, Canela, Polietilenglicol, Pimiento, Capsaicina, Curry, FSI Flavors.

45 Los ejemplos no limitativos de agentes saborizantes pueden incluir agentes saborizantes naturales, agentes saborizantes artificiales, extractos artificiales, extractos naturales y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de agentes saborizantes incluyen: vainilla, miel, limón, limón-miel, cereza-vainilla, melocotón, miel-jengibre, camomila, cereza, cereza-nata, menta, vainilla-menta, baya oscura, mora, frambuesa, menta piperita, menta verde, miel-melocotón, fruto de asaí, arándano rojo, miel-arándano rojo, fruta tropical, fruta del dragón, baya de Goji, menta de tallo rojo, granada, grosella negra, fresa, limón, lima, melocotón-jengibre, naranja, naranja-nata, sabor a batido, albaricoque, anetol, jengibre, fruto del árbol del pan, carambola, arándano, ponche de frutas, hierba de limón, camomila-hierba de limón, lavanda, plátano, fresa-plátano, uva, frambuesa azul, lima-limón, café, expreso, capuchino, miel, menta de invierno, goma de mascar, tarta de miel-limón, limón ácido, manzana verde, baya de Boysen, ruibarbo, fresa-ruibarbo, caqui, té verde, té negro, té rojo, té blanco, miel-lima, cereza-lima, manzana, mandarina, pomelo, kiwi, pera, vainillina, etil vainillina, maltol, etil-maltol, calabaza, pastel de zanahoria, chocolate blanco-frambuesa, chocolate, chocolate blanco, chocolate con leche, chocolate negro, chocolate-malvavisco, tarta de manzana, canela, avellana, almendra, nata, crema, crème brûlée, caramelo-fruto seco, mantequilla, mantequilla-tofe, caramelo-tofe, aloe vera, whisky, ron, cacao, regaliz, piña, guayaba, melón, sandía, baya de saúco, refrescante de la cavidad oral, frambuesas y nata, melocotón-mango, tropical, baya fresca, limón helado, néctar, néctar picante, tropical-mango, manzana-mantequilla, mantequilla de cacahuete, mandarina, mandarina-lima, malvavisco, algodón dulce, manzana de sidra, naranja-chocolate, y combinaciones de los mismos.

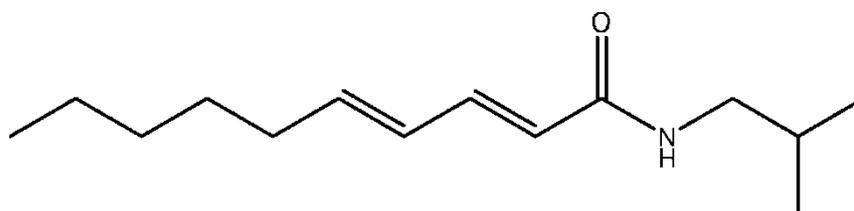
Los ejemplos no limitativos de agentes de salivación incluyen la fórmula (I):

65



(I)

en donde R₁ representa n-alquilo C1-C2; R₂ es 2-metil -1-propilo y R₃ es hidrógeno, o R₂ y R₃ conjuntamente son un resto que tiene la fórmula -(CH₂)_n- en donde n es 4 o 5, o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente de salivación comprende un material en donde R₂ es 2-metil-1-propilo y R₃ es hidrógeno, más preferiblemente en donde R₁ es n-alquilo C1, R₂ es 2-metil-1-propilo y R₃ es hidrógeno. Más preferiblemente, el agente salivante comprende trans-pelitorina, una sustancia química que tiene una estructura según la fórmula (II):



(II)

Agente espesante

La preparación respiratoria además comprende un agente espesante seleccionado de almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado con un elevado contenido de amilosa, almidones hidrolizados pregelatinizados, almidones modificados químicamente tales como almidones sustituidos pregelatinizados, goma de algarrobo, goma guar, goma gelano, goma xantano, goma ghatti, goma ghatti modificada, goma tragacanto, carragenato, polímeros aniónicos derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, poloxámeros, y mezclas de los mismos. El agente espesante ayuda en el revestimiento y/o la humectación y/o la hidratación de la garganta y puede ayudar en el alivio de la tos al contacto. El agente espesante está comprendido en una cantidad de 0,01 % a 15 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 12 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 10 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % de agente espesante, en peso de la preparación. La relación de agente espesante a agente filmógeno es una relación de aproximadamente 30 a aproximadamente 1 de agente espesante: agente filmógeno, de forma alternativa de aproximadamente 20 a aproximadamente 1, de forma alternativa una relación de aproximadamente 10 a aproximadamente 1, de forma alternativa de aproximadamente 5 a aproximadamente 1, de forma alternativa de aproximadamente 4 a aproximadamente 1, de forma alternativa de aproximadamente 3 a aproximadamente 1, de forma alternativa de aproximadamente 2 a aproximadamente 1.

Los ejemplos no limitativos de agentes espesantes incluyen almidón pregelatinizado (maíz, trigo, tapioca), almidón pregelatinizado con un elevado contenido de amilosa, almidones hidrolizados pregelatinizados (maltodextrinas, sólidos de jarabe de maíz), almidones modificados químicamente tales como almidones pregelatinizados sustituidos (p. ej., almidones modificados con succinato de octenilo tales como -Creamer®, N-Lite LP®, y EXTRA®, fabricados por la National Starch Company), goma de algarrobo, goma guar, goma gelano, goma xantano, goma ghatti, goma ghatti modificada, goma tragacanto, carragenato, polímeros aniónicos derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa de sodio, polaxámero, y mezclas de los mismos.

Componentes adicionales

La preparación respiratoria puede además comprender al menos un componente adicional. Cuando está presente, la preparación comprende aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, de un componente adicional, en peso de la preparación, de forma alternativa de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 15 %, de forma alternativa de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, de forma alternativa de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 5 %, de forma alternativa de aproximadamente 2 % a aproximadamente 4 %, de un ingrediente adicional, en peso de la preparación.

Los ejemplos no limitativos de un componente adicional incluyen, extracto de té, vitamina A, vitamina C, vitamina B, vitamina D, carotenoide, romero, extracto de romero, ácido caseico, extracto de café, extracto de cúrcuma, cúrcuma, extracto de arándano, extracto de semilla de uva, ácido rosmarínico, antioxidantes, aminoácidos,

prebióticos, probióticos, extracto de andrographis, 1-triptófano, *Allium sativum* (ajo), remedios de hierbas, vitaminas, suplementos, antioxidantes, ingredientes naturales, minerales, ingredientes reforzadores de la energía, adyuvantes del sueño, agentes reforzadores del sistema inmunitario, colorantes, conservantes, fragancias, saborizantes, extractos de frutas, un agente de salivación, un estimulador de la salivación, y combinaciones de los mismos.

La forma preferida de la vitamina C para uso en la preparación es como ácido ascórbico o el equivalente de una sal de ácido ascórbico o el equivalente de un derivado de ácido ascórbico. La vitamina C puede estar tanto en forma de liberación inmediata como en forma de liberación sostenida.

La vitamina A y el caroteno pueden obtenerse a partir de fuentes animales o vegetales. La Vitamina A, puede estar en la forma de vitamina A, retinol, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, propionato de retinilo, beta-caroteno, alfa-caroteno, beta-criptoxantina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de vitamina D incluyen vitamina D3 (colecalfiferol), vitamina D2 (ergocalciferol) y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos adicionales incluyen también metabolitos de Vitamina D, incluidos calcidiol, calcitriol y combinaciones de los mismos. La vitamina D, incluidos colecalfiferol, ergocalciferol, calcidiol y calcitriol, puede derivarse de fuentes sintéticas o naturales. La Vitamina D, incluidos colecalfiferol y calcitriol, puede proceder de un extracto de *Solanum glaucophyllum* (malacoxylon), *Trisetum flavescens* (pasta dorado) o *Cestrum diurnum*. Pueden usarse la Vitamina D pura y/o los glucósidos de la Vitamina D.

El extracto de té es un polifenol. Los ejemplos no limitativos de extractos incluyen *Camellia sinensis*. Las fuentes no limitativas de extractos de té para uso en la presente invención incluyen té negro, té blanco, té oolong y/o té verde.

Cuando está presente, la preparación comprende de aproximadamente 10^6 a 10^{12} unidades formadoras de colonias (ufc) de un probiótico, y, de forma alternativa, de aproximadamente 10^6 a 10^{10} ufc de un probiótico. El componente probiótico puede ser una bacteria acidoláctica. Preferiblemente, el probiótico se selecciona del grupo que consiste en bacterias del género *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* (p. ej., *Enterococcus faecium*), *Lactobacillus*, y *Leuconostoc*, y combinaciones de los mismos. En otra realización de la invención, el probiótico se selecciona de bacterias de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de bacterias acidolácticas adecuadas para uso en la presente memoria incluyen cepas de *Streptococcus lactis*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus diacetylactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* (p. ej., la cepa *Lactobacillus acidophilus*), *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus fermentii*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium pseudolongum*, y *Pediococcus cerevisiae*, o mezclas de los mismos, preferiblemente *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium infantis*, o mezclas de los mismos.

Los prebióticos que son útiles incluyen pulpa de remolacha, algarrobo, psilio, pectina de cítricos, salvado de arroz, algarroba, fructooligosacáridos, inulina, oligofructosa, galactooligosacáridos, pulpa de cítricos, mananoligosacáridos, arabinogalactano, lactosacarosa, glucomanano, lactulosa, polidextrosa, pulpa de manzana, pulpa de tomate, pulpa de zanahoria, goma de cassia, goma xantano, goma karaya, goma talha, goma arábica, celulosa, hemicelulosa, éteres de celulosa, lignina y combinaciones de los mismos.

En la presente memoria, el *Andrographis* es una planta del género *Andrographis*, que tiene un número de especies limitado dentro del género presente en gran medida en Asia. Solamente algunas de las especies son medicinales. En una realización, la planta es de la especie *Andrographis paniculata*, que puede denominarse Kalmegh en medicina Ayurvédica.

El extracto de café es un polifenol. El principal constituyente del extracto de café es el ácido cafeico. Cuando está presente el extracto de café, las fuentes no limitativas de extracto de café, incluyen café, grano de café, café, baya de café, y/o frutos del café. Cuando está presente el ácido cafeico, las fuentes no limitativas del ácido cafeico incluyen granos de café, frutos de café, café, té, bayas, extracto de romero y/o extracto de uvas.

El extracto de cúrcuma es un polifenol. El extracto de cúrcuma es una especia que comprende un compuesto activo principal que es cúrcuma. La curcumina es un pigmento vegetal de polifenol bioactivo. Una fuente no limitativa de extracto de cúrcuma para uso en la presente invención es la cúrcuma.

El extracto de arándano es un polifenol. El extracto de arándano es rico en antocianinas que presentan actividad antioxidante.

El extracto de semillas de uva es un polifenol. El extracto de semillas de uva es rico en procianidinas que presentan actividad antioxidante. Una fuente no limitativa de extracto de semillas de uva para uso en la presente invención es la semilla de uva.

Un “carotenoide” es una clase de pigmentos que aparece en los tejidos de plantas superiores, algas, bacterias y hongos. Por lo general, son de color amarillo a rojo oscuro. Cuando está presente un carotenoide, el carotenoide se selecciona del grupo que consiste en betacaroteno, luteína, astaxantina, zeaxantina, bixina, licopeno, y mezclas de los mismos.

Los aminoácidos son los “bloques de construcción” del cuerpo. Además de construir células y reparar tejidos, forman anticuerpos que combaten las invasiones de bacterias y virus; son parte del sistema enzimático y hormonal; transportan oxígeno a través del cuerpo y participan en la actividad muscular. Cuando está presente un aminoácido, el aminoácido se selecciona del grupo que consiste en lisina, taurina, histidina, carnosina, alanina, cisteína, y mezclas de los mismos.

Cuando está presente un antioxidante, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en vitamina E, CoQ10 y mezclas de los mismos. Las principales fuentes dietéticas de la vitamina E son aceites vegetales, margarina y manteca, con nueces, semillas, granos enteros, y germen de trigo que proporcionan fuentes adicionales. La “Vitamina E” incluye ocho formas químicas diferentes: cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. La forma más biológicamente activa de la vitamina E es el alfa-tocoferol.

Los ejemplos no limitativos de conservantes incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, EDTA, alcohol bencílico, sorbato potásico, parabenos, ácido benzoico, benzoato de sodio, y mezclas de los mismos.

Edulcorantes

La preparación respiratoria puede comprender un edulcorante para proporcionar dulzor y para proporcionar algo de cuerpo y grosor. Cuando está presente un edulcorante en la preparación, la preparación puede comprender de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 40 % de edulcorante, de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 20 % de edulcorante, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 10 % de edulcorante, de forma alternativa de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 2 % de edulcorante y, de forma alternativa, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1,0 % de edulcorante, todos en peso de la preparación. Los edulcorantes pueden ser edulcorantes artificiales.

Los ejemplos no limitativos de edulcorantes artificiales se seleccionan del grupo que consiste en sacarina sódica, acesulfamo potasio, sucralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina neotame, ciclamatos, estevia y mezclas de los mismos. Generalmente, dichos edulcorantes artificiales son sólidos cuando se utilizan para endulzar las preparaciones respiratorias.

Cuando está presente un edulcorante artificial, la preparación puede comprender de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 5 % de edulcorante artificial, de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 3,5 % de edulcorante artificial, de forma alternativa, de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 2,0 % de edulcorante artificial, de forma alternativa, de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 1,0 % de edulcorante artificial y de forma alternativa de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1,0 % de edulcorante artificial, todos en peso de la preparación.

Ingredientes opcionales

Las preparaciones pueden comprender un amplio intervalo de ingredientes opcionales. Los ejemplos no limitativos de ingredientes opcionales incluyen sales metálicas antimicrobianas, potenciadores de la suavidad opcionales, estabilizantes opcionales, abrasivos, aditivos biológicos, aditivos químicos, quelantes, desnaturalizantes, fármacos astringentes, excipientes, emulsionantes, analgésicos tópicos, un segundo formador de película, compuestos de fragancias, humectantes, agentes opacificantes, plastificantes, propelentes, agentes reductores, disolventes, reforzadores de la espuma, estabilizantes, hidrótrofos, agentes solubilizantes, agentes suspensores (sin tensioactivos), un disolvente, agentes aumentadores de la viscosidad (acuosos y no acuosos), secuestrantes, tampones, queratolíticos, y similares, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de sales metálicas antimicrobianas incluyen cinc, hierro, cobre, plata, estaño, bismuto, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de excipientes incluyen sorbitol, maltitol, manitol, y combinaciones de los mismos. A no ser que se especifique otra cosa, las preparaciones pueden comprender opcionalmente uno o más ingredientes opcionales dados a concentraciones que varían de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 99 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 80 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, todas en peso en peso de la preparación.

Métodos de utilización

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “administrada por vía oral” y/o “administrar” con respecto al ser humano o mamífero significa que el ser humano o mamífero ingiere o se le pide ingerir o ingiere, o suministra o mastica, o bebe o pulveriza o coloca en la boca, una o más preparaciones respiratorias. El ser humano o mamífero puede recibir la orden de suministrar una preparación respiratoria al sitio que el ser humano o mamífero pretende tratar, por ejemplo, la

boca y/o la garganta. El ser humano/mamífero puede recibir la orden de ingerir o suministrar o mascar, o beber, o pulverizar, o colocar en la boca una preparación, dicha disposición y/o suministro puede ser aquello que proporciona instrucciones y/o informa al ser humano de que el uso de la preparación puede y/o proporcionará alivio al sistema respiratorio (p. ej., alivio sintomático, tanto temporal como permanente) por ejemplo, alivio de la tos y del dolor de garganta. El alivio puede ser instantáneo, o a demanda. Por ejemplo esta petición 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 petición escrita, (p. ej. de un médico, un farmacéutico u otro profesional de la salud (p. ej., textos), profesional u organización de ventas (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 preparación). Como se utiliza en la presente memoria, “escrito” significa mediante palabras, imágenes, símbolos y/u otros descriptores visibles o táctiles. Dicha información no requiere utilizar las palabras reales utilizadas en la presente memoria, por ejemplo, “respiratorio”, “síntoma”, o “mamífero”, sino que en su lugar se utilizan palabras, imágenes, símbolos, medios táctiles y similares que transmiten significados iguales o similares, está comprendida en el alcance de la presente invención.

La preparación respiratoria de la invención es para uso en proporcionar a demanda el alivio de la tos en un ser humano, en donde dicha preparación respiratoria se administra a la boca y/o la garganta y/o el esófago con un pulverizador.

Como se utiliza adicionalmente en la presente memoria, “tratamiento” y/o “proporcionar alivio” con respecto al alivio de la tos significa que la administración de la preparación respiratoria a la que se hace referencia evita, alivia, mejora, inhibe, o mitiga uno o más síntomas del alivio de la tos.

En realizaciones adicionales, la preparación respiratoria puede dirigirse también a métodos de “prevención” que incluyen prevenir que la tos o sus síntomas asociados se produzcan en un ser humano, por ejemplo, cuando el ser humano es propenso a contraer los síntomas de tos, inhibir el inicio de la tos, o sus síntomas asociados; y/o aliviar, revertir o curar el episodio de tos o sus síntomas asociados. Adicionalmente, en realizaciones adicionales, la preparación respiratoria puede también dirigirse a métodos de “prevención” que incluyen prevenir que la tos o sus síntomas asociados se produzcan en un ser humano, por ejemplo, cuando el ser humano está en un entorno o localización donde no se desea toser, tal como una iglesia, cine, teatro, estadio deportivo o campo u otro lugar de entretenimiento.

La administración puede ser según sea necesario o según se desee, por ejemplo, una vez mensualmente, una vez semanalmente, o diariamente, incluidas múltiples veces al día, por ejemplo, al menos una vez al día, de una a aproximadamente cuarenta veces al día, de una a aproximadamente treinta veces al día, de una a aproximadamente veinte veces al día, de una a aproximadamente quince veces al día, de una a aproximadamente diez veces al día, de aproximadamente dos a aproximadamente cuatro veces al día, o aproximadamente tres veces al día.

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

Método de elaboración

Las preparaciones respiratorias pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida o eficaz de otra forma adecuada para proporcionar una composición que proporcione una ventaja terapéutica. En una realización la preparación respiratoria se prepara combinando el agente filmógeno con un disolvente. A continuación se añaden los ingredientes combinados a un recipiente de mezclado que contiene sabores, agentes filmógenos, disolventes, edulcorantes, conservantes y se mezclan hasta que la mezcla sea homogénea. A continuación la preparación se envasa en frascos pulverizadores. Preferiblemente los frascos pulverizadores están compuestos de tereftalato de políéster (PET).

Kit

Se describe también un kit. El kit puede comprender: un dispositivo de administración y una preparación respiratoria contenida en dicho dispositivo de administración; en donde dicha preparación respiratoria comprende un agente filmógeno; un agente espesante; y en donde dicha preparación respiratoria proporciona un alivio de la tos a demanda. El kit puede comprender además al menos un componente adicional. El kit puede comprender además al menos un ingrediente opcional. El kit puede comprender también una preparación respiratoria adicional, en un tamaño completo, un tamaño de muestra o ambos. El kit puede comprender además una composición adicional que se coordina con la preparación respiratoria que está comprendida en el dispositivo de administración o unida al exterior del dispositivo de administración. Por ejemplo, si la preparación contenida en el dispositivo de administración es una preparación para el alivio de la tos, la preparación y/o la composición coordinante puede ser para la congestión. También, si la preparación en el dispositivo de administración es una preparación para la tos, la preparación y/o la composición coordinante puede ser para una nariz que moquea, para la congestión nasal o de pecho, los estornudos, la opresión, el dolor de cabeza, dolores, fiebre, o dolor de garganta. También, si la preparación en el dispositivo de administración es una preparación para la tos la preparación y/o

la composición coordinante puede ser una vitamina. El kit podría comprender también tejido facial en combinación con la preparación respiratoria, un higienizante de manos en combinación con la preparación respiratoria o un kit de día o un kit de noche que depende de la preparación de coordinación, el ingrediente adicional y/o el ingrediente opcional que se combina con la preparación respiratoria. El kit puede comprender además un cupón, descuento, o publicidad. El kit puede comprender además un conjunto de instrucciones. Estas instrucciones pueden incluir también ilustraciones.

Estudios experimentales

Estudio experimental 1

Objetivos del estudio

El objetivo principal de este estudio era obtener los datos necesarios para determinar el diseño adecuado (incluido el tamaño de la muestra y la elección del comparador) para un estudio completo destinado a evaluar la eficacia de las preparaciones respiratorias en la reducción de la frecuencia de tos (medida mediante recuento objetivo de la tos) durante un periodo de observación de 4 horas, con respecto al comparador seleccionado (tanto un control de agua como un tratamiento de referencia).

Los objetivos secundarios eran una valoración preliminar de:

la eficacia de las preparaciones respiratorias para reducir la frecuencia de tos (medida mediante recuento objetivo de la tos) con respecto a un control de agua y el tratamiento de referencia; y

la eficacia de las preparaciones respiratorias para reducir la frecuencia y la gravedad perceptibles de la tos, con respecto a un control de agua y el tratamiento de referencia;

Los objetivos terciarios eran obtener una valoración preliminar de:

la eficacia de las preparaciones respiratorias para proporcionar un alivio de la tos de forma más rápida, duradera y perceptible con respecto a un control de agua; y

la eficacia de las preparaciones respiratorias para proporcionar un revestimiento más perceptible de la garganta con respecto a un control de agua.

Los objetivos cuaternarios eran obtener una valoración preliminar de:

la eficacia de las preparaciones respiratorias para reducir la frecuencia de tos (medida mediante recuento objetivo de la tos) con respecto a un control sin tratamiento;

la eficacia de las preparaciones respiratorias para reducir la frecuencia y la gravedad perceptibles de la tos, con respecto a un control sin tratamiento;

- la eficacia del control de agua para reducir la frecuencia de tos (medida mediante recuento objetivo de la tos) con respecto a un control sin tratamiento; y

- la eficacia del control de agua para reducir la frecuencia y la gravedad perceptibles de la tos, con respecto a un control sin tratamiento.

Plan de investigación

Diseño del estudio

Se trató de un estudio aleatorizado paralelo, parcialmente enmascarado y controlado, en un único centro, en varones y mujeres adultos que padecen síntomas de resfriado común/gripe pero sanos por lo demás. Los sujetos potenciales se seleccionaron atendiendo a los criterios de inclusión/exclusión. Los sujetos adecuados para participar en el estudio se asignaron de forma aleatoria a 1 de 5 grupos experimentales: Preparación respiratoria 1 (no según la invención: aproximadamente 40 sujetos), Preparación respiratoria 2 (según la invención: aproximadamente 40 sujetos), un tratamiento de referencia (aproximadamente 40 sujetos), un control de agua (aproximadamente 40 sujetos) y un control sin tratamiento (aproximadamente 10 sujetos).

Los sujetos aptos permanecieron en el centro del estudio a lo largo de un periodo de observación de 4 horas. Los sujetos asignados al control sin tratamiento no recibieron tratamiento durante el periodo de observación de 4 horas. Los sujetos asignados al tratamiento de referencia tomaron una sola dosis de 30 mg de dextrometorfano HBr en solución bajo la supervisión del personal del estudio al principio del periodo de observación de 4 horas. Los sujetos de los demás grupos usaron el producto experimental cada vez que sentían la necesidad de toser durante el periodo de observación de 4 horas.

Se obtuvieron grabaciones completas de audio y video en formato digital durante el periodo de observación de 4 horas. (Las grabaciones de audio y vídeo digital se observaron/escucharon por observadores formados en un momento posterior para obtener recuentos objetivos de los ataques de tos, toses individuales, y uso del producto experimental para cada sujeto).

A 1, 2, 3, y 4 horas, los sujetos autoevaluaron la frecuencia y la severidad de su tos en el contexto de la hora anterior. Los sujetos completaron un cuestionario final inmediatamente después de completar el periodo de observación de 4 horas y después de completar la valoración subjetiva de la frecuencia y gravedad de la tos de 4 horas.

Selección de la población del estudio

Se incluyeron, y finalizaron, este estudio un conjunto de aproximadamente 170 sujetos varones y mujeres que padecían síntomas de resfriado o gripales y experimentaban tos.

5

Criterios de inclusión

Para considerarse candidato a su inscripción en este estudio, los sujetos deben:

1. estar generalmente sanos, según informe y revisión de la medicación/antecedentes médicos;
2. tener al menos 18 años de edad y no mayores de 65 años de edad;
3. si es mujer, tener un resultado negativo en una prueba de embarazo realizada en orina realizada durante la selección, y que han indicado que no está intentando quedarse embarazadas ni es una madre lactante;
4. notificar si han experimentado síntomas de resfriado/gripales, donde los primeros signos se han producido no más de diez días antes de la Visita 1;
5. experimentado al menos 3 ataques de tos durante un periodo de 30 minutos durante la selección;
6. desear y ser capaz de abstenerse de comer, beber, fumar y meter nada en la boca, salvo su producto experimental asignado, en la duración de Visita 1;
7. desear y ser capaz de sentarse en una sala, permanecer alerta y despierto, con poca interacción, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4 ½ horas;
8. leer, entender, firmar y recibir una copia del Consentimiento informado y del Acuerdo de confidencialidad y no divulgación antes de iniciar los procedimientos del estudio.

10

15

20

Visita 1

25

Cribado/inscripción

Para ser aptos para su inscripción en el estudio, los sujetos deben haber experimentado al menos 3 ataques de tos en el periodo de 30 minutos. Recibieron una cajita marcada con su número de aleatorización asignado. Con la excepción del grupo de control sin tratamiento, las cajitas contenían producto experimental e instrucciones de uso.

30

Periodo de observación de 4 horas

Los sujetos permanecieron en el centro en la sala donde se habían seleccionado durante un periodo de observación de 4 horas. Se les pidió que abrieran sus cajitas asignadas y se les pidió que usaran su producto experimental asignado según las instrucciones. Los sujetos asignados al control sin tratamiento no recibieron producto experimental durante el periodo de observación de 4 horas. Los sujetos asignados al tratamiento de referencia tomaron una sola dosis de 30 mg de bromohidrato de dextrometorfano en solución bajo la supervisión del personal del estudio al principio del periodo de observación de 4 horas. Los sujetos de los demás grupos usaron el producto experimental cada vez que sentían la necesidad de toser durante el periodo de observación de 4 horas. Se obtuvieron grabaciones completas de audio y video en formato digital durante el periodo de observación de 4 horas. A 1, 2, 3, y 4 horas, los sujetos autoevaluaron la frecuencia y la severidad de su tos en el contexto de la hora anterior. Se pidió a los sujetos que se abstuvieran de comer, beber, fumar e introducir nada en su boca, salvo su producto experimental asignado, y abstenerse de cualquier actividad salvo leer y papeleo. Los sujetos podían ir al cuarto de baño, si era necesario. El personal del estudio controló a los sujetos para garantizar que estaban alerta y cumplían con los procedimientos del estudio y respondieron a todas las preguntas que los sujetos formularon.

35

40

45

Valoraciones de eficacia

Grabaciones completas de audio y video en formato digital

50

Se obtuvieron grabaciones de audio y video en formato digital de forma continua durante el periodo de observación de 4 horas. Los registros de audio y video se realizaron simultáneamente y como parte del mismo archivo digital, usando para sujeto un dispositivo de grabación individual. Una cámara de red (cámara IP) era el dispositivo de grabación utilizado para crear cada archivo de audio/video digital. Por coherencia, cada sala de observación estaba provista del mismo equipo de grabación.

55

Las salidas de cada cámara de red se enviaban a un ordenador personal central que ejecutaba un programa informático que grababa cada salida de audio/video de la cámara de red a un archivo digital individual, para su reproducción posterior en una aplicación informática.

60

Observadores formados revisaron y escucharon las grabaciones de los sujetos para obtener recuentos objetivos de los ataques de tos, toses individuales, y uso de los productos experimentales. El número de toses individuales se cuantificó contando el número de sonidos explosivos. Un sonido explosivo siempre está presente en la tos, y es el sonido característico que reconocemos como tos. En una serie de toses individuales, cada espiración se contó como 1 tos. El número de ataques de tos se cuantificó contando el número de series de toses individuales. Los ataques de tos consecutivos estaban separados por inspiraciones.

65

Grupos experimentales

Método para asignar sujetos a los grupos experimentales

5 Los sujetos se asignaron aleatoriamente a los grupos experimentales en una proporción 1:4:4:4:4 (control sin
tratamiento, control de agua, tratamiento de referencia, preparación respiratoria 1, preparación respiratoria 2). Se
10 asignaron a los sujetos números de aleatorización (501-755) en orden numérico creciente, a medida que eran
considerados aptos para el estudio. Los números de aleatorización se asignaron aleatoriamente a los grupos
experimentales en bloques de tamaño 17. Los sujetos se identificaron durante la totalidad del estudio por los
números de sujeto únicos asignados a medida que los sujetos entraban en el centro del estudio.

Descripción de los grupos experimentales/instrucciones de utilización

15 La Fig. 1 es la Tabla 1, y muestra una descripción de los grupos de ensayo y unas breves instrucciones de
utilización.

Identidad del producto experimental

20 Un tratamiento de referencia de 30 mg DexM que es un producto comercial, cuya etiqueta se tapó, y se introdujo
en una caja. Los productos experimentales y las instrucciones de utilización estaban incluidos en un kit marcado
con el número de aleatorización, número del estudio, frases de precaución, y otra información necesaria por la
normativa interna y el SOP de la clínica. Los frascos se etiquetaron con el número del estudio, precauciones
25 correspondientes y frases de advertencia, directrices de uso, y otra información como según lo estipulado en los
requisitos normativos internos y los procedimientos operativos habituales de la clínica.

Cumplimiento del producto

30 Los sujetos permanecieron en el centro y utilizaron los productos experimentales en el centro. Se dosificó a los
sujetos asignados al tratamiento de referencia bajo la supervisión del personal del estudio. Se vigilaron todos los
sujetos a través de vídeo digital y transmisiones de audio. Este era un estudio controlado parcialmente
enmascarado simple, paralelo y aleatorizado.

Variables de eficacia y seguridad

35 *Variables de eficacia*

Número de toses en el periodo de observación de 4 horas: el número de toses contado manualmente por el
40 observador entrenado en el vídeo digital y el registro de audio del periodo de observación de 4 horas.

Número de toses en cada intervalo horario: el número de toses contado manualmente por el observador
entrenado en cada intervalo de 1 hora del vídeo digital y el registro de audio del periodo de observación de 4
horas.

45 Número de ataques de tos en el periodo de observación de 4 horas: el número de ataques de tos contado
manualmente por el observador entrenado en el vídeo digital y el registro de audio del periodo de observación de 4
horas.

50 Número de ataques de tos en cada intervalo horario: el número de ataques de tos contado manualmente por el observador
entrenado en cada intervalo de 1 hora del vídeo digital y el registro de audio del periodo de observación de 4 horas.

Frecuencia de tos percibida: Respuestas de los sujetos a la pregunta: “¿Cuán A MENUDO has tosido en la última
hora?” Evaluado en cada 1, 2, 3, y 4 horas.

55 Gravedad de la tos percibida: Respuestas de los sujetos a la pregunta: “¿Cuán GRAVE ha sido tu tos en la última
hora?” Evaluado en cada 1, 2, 3, y 4 horas.

60 Inicio percibido del alivio de la tos: Respuestas de los sujetos a la pregunta: “En promedio, ¿CUÁN PRONTO después de
usar el producto experimental COMENZÓ A ALIVIAR TU TOS?” Evaluado después del periodo de observación de 4
horas.

Duración percibida del alivio de la tos: Respuestas de los sujetos a la pregunta: “En promedio, ¿DURANTE
CUÁNTO TIEMPO después de usar el producto experimental SIENTES ALGÚN ALIVIO DE TU TOS?” Evaluado
después del periodo de observación de 4 horas.

65 Nivel perceptible del alivio de la tos

Respuestas de los sujetos a la pregunta: “En promedio, ¿CÓMO DE BIEN ALIVIA el producto experimental TU TOS después que lo hayas utilizado?” Evaluado después del periodo de observación de 4 horas.

Nivel percibido de protección de la garganta

5 Respuestas de los sujetos a la pregunta: “EN promedio, ¿Cómo SENTISTE DE PROTEGIDA TU GARGANTA tras utilizar el producto experimental?” Evaluado después del periodo de observación de 4 horas.

Porcentaje de sujetos evaluables

10 Cada preparación respiratoria 1 y 2 se comparó frente al control sin tratamiento, el control de agua, y el tratamiento de referencia y el control de agua se comparó frente al control sin tratamiento con respecto al porcentaje de sujetos aleatorizados que se excluyeron de todas las poblaciones de análisis de los sujetos evaluables. Estas comparaciones se realizaron sobre una base bilateral con un índice de errores de tipo I de 0,10 utilizando el test exacto de Fisher. No se realizaron ajustes para controlar el índice de error de tipo I por experimento.

Características demográficas y de los valores iniciales

20 Se calcularon las estadísticas descriptivas para ambas poblaciones de análisis (sujetos aleatorizados y sujetos evaluables) por grupo experimental y se mostraron en forma tabular. Cada preparación respiratoria 1 y 2 se comparó frente al control sin tratamiento, el control de agua, y el tratamiento de referencia para ambas poblaciones de análisis (sujetos aleatorizados y sujetos evaluables). El control del agua se comparó también frente al control sin tratamiento para ambas poblaciones. Estas comparaciones se realizaron sobre una base bilateral con un índice de error de tipo I de 0,10 utilizando la prueba de la suma de la clasificación de Wilcoxon (Edad, número de ataques, dolor de garganta, rinorrea, congestión nasal, tos, y malestar), el test exacto de Fisher (Sexo) y el test de la χ^2 de Pearson (Raza). No se realizaron ajustes para controlar el índice de error de tipo I por experimento.

Variables de eficacia

30 *Comparaciones estadísticas*

35 Las comparaciones primarias de interés fueron la preparación respiratoria 1 y 2 frente al control del agua y el tratamiento de referencia con respecto al número de toses en el periodo de observación de 4 horas.

De interés secundario fueron las comparaciones de las preparaciones respiratorias 1 y 2 frente al control de agua y el tratamiento de referencia con respecto a:

- Número de toses en cada intervalo de 1 hora del periodo de observación de 4 horas;
- Número de ataques de tos en el periodo de observación de 4 horas;
- 40 • Número de ataques de tos en cada intervalo de 1 hora del periodo de observación de 4 horas;

La frecuencia de la tos percibida y la gravedad de la tos percibida en cada una de las 1, 2,3, y 4 horas Y el promedio a lo largo de las 1, 2, 3, y 4 horas.

45 De interés terciario fueron las comparaciones de la preparación respiratoria 1 y 2 frente al control de agua con respecto al inicio percibido del alivio de la tos, la duración percibida del alivio de la tos, el nivel percibido del alivio de la tos, y el nivel percibido de protección de la garganta.

50 De interés cuaternario fueron las comparaciones de la preparación respiratoria 1 y 2 y el control del agua frente al control sin tratamiento con respecto al:

- Número de toses en el periodo de observación de 4 horas;
- Número de toses en cada intervalo de 1 hora del periodo de observación de 4 horas;
- Número de ataques de tos en el periodo de observación de 4 horas;
- 55 • Número de ataques de tos en cada intervalo de 1 hora del periodo de observación de 4 horas;

La frecuencia de la tos percibida y la gravedad de la tos percibida en cada una de las 1, 2,3, y 4 horas Y el promedio a lo largo de las 1, 2, 3, y 4 horas.

60 Para las comparaciones de los grupos experimentales con respecto al número de toses, número de ataques de tos, Frecuencia de la tos percibida, y gravedad de la tos percibida (todos los puntos temporales), se probaron las siguientes hipótesis unilaterales utilizando la prueba de la suma de la clasificación de Wilcoxon:

Número de usos

65 Se calcularon las estadísticas descriptivas para las poblaciones evaluables de análisis de los sujetos por el grupo experimental (Preparación respiratoria 1 y 2 y control de agua) y se presentaron en forma tabular.

Se compararon cada preparación respiratoria 1 y 2 frente al control de agua con respecto al número de usos para las poblaciones evaluables de análisis de sujetos. Estas comparaciones se realizaron sobre una base bilateral con un índice de errores de tipo I de 0,10 utilizando la prueba de la suma de la clasificación de Wilcoxon. No se realizaron ajustes para controlar el índice de error de tipo I por experimento.

Sujetos del estudio

Disposición de los sujetos

Se aleatorizaron ciento setenta y cinco sujetos en los 5 grupos de tratamiento. De estos, 2 sujetos no completaron el estudio y fueron retirados debido a un comportamiento ruidoso y perturbador (Sujeto 0023; Control de agua) y una retirada voluntaria (Sujeto 0150; Control de agua) La Fig. 2 es la Tabla 2 que incluye una descripción del número de sujetos aleatorizados en los grupos de tratamiento.

Evaluación de la eficacia

0.1. *Conjuntos de datos analizados*

Se excluyeron 12 sujetos de todas las poblaciones de análisis de sujetos evaluables: 6 Control de agua; 3 Tratamiento de referencia; 1 Preparación respiratoria 1 y 2 Preparación respiratoria 2. Se excluyeron once sujetos debido a que más de 10 % de sus datos de tos en el periodo de observación de 4 horas no fue graduable debido a cortes en el servicio de audio/video:

Se excluyó un sujeto debido a que el sujeto no cumplió con las instrucciones de utilización del producto: Sujeto 0179 (Control de agua).

Un porcentaje significativamente mayor ($\alpha < 0,10$) de sujetos se excluyeron en el grupo de tratamiento del control de agua comparado con la preparación respiratoria 1.

Se excluyeron tres sujetos de las poblaciones de análisis de los sujetos evaluables para el número de toses, número de ataques, y número de usos para los intervalos horarios 1 o 2 debido a que más de 10 % de los datos de tos/uso para este intervalo no fue graduable debido a los cortes en el servicio de audio/video:

Se excluyeron cuatro sujetos de las poblaciones de análisis de los sujetos evaluables para el número de toses, número de ataques, y número de usos para un intervalo horario debido a que más de 10 % de los datos de tos/uso para este intervalo no fue graduable debido a que están fuera de la sala de observación:

Se excluyeron tres sujetos de las poblaciones de análisis de los sujetos evaluables para todas las variables de eficacia para las valoraciones subjetivas horarias 1 o 2 (y el promedio de horas 1-4) porque fue más de 20 % fuera del horario:

Se excluyeron dos sujetos de las poblaciones de análisis de sujetos evaluables para una variable de eficacia sobre una valoración subjetiva horaria (y el promedio de horas 1-4) debido a datos desaparecidos:

45 *Características demográficas y otras características de los valores iniciales*

Los sujetos evaluables estuvieron generalmente bien equilibrados en las características demográficas. La edad media general era de 35,7 años; la mayoría de los sujetos eran o bien negros (53 %) o caucasianos (45 %) con una representación casi pareja de hombres (55 %) y mujeres (45 %).

Sujetos aleatorizados

Hubo diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$) para la preparación respiratoria 1 frente al control de agua y el tratamiento de referencia con respecto al número de ataques, preparación respiratoria 2 frente al tratamiento de referencia con respecto a la rinorrea, y el control de agua frente al control sin tratamiento con respecto a la congestión nasal.

Sujetos evaluables

Hubo diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$) para la preparación respiratoria 1 frente al control de agua con respecto al número de ataques y la congestión nasal, la preparación respiratoria 1 frente al tratamiento de referencia con respecto al número de ataques y el control de agua frente al control sin tratamiento con respecto a la congestión nasal. Todas las diferentes comparaciones bilaterales de la preparación respiratoria 1 y 2 frente al control sin tratamiento, el control de agua, y el tratamiento de referencia y el control de agua frente al control sin tratamiento con respecto a las características demográficas y otras características de valores iniciales no fueron significativas a $\alpha = 0,10$.

Resultados de eficacia y tabulaciones de datos de sujetos individuales

Análisis de la eficacia

5 Preparación respiratoria 1 frente al control sin tratamiento

La Fig. 3 es la Tabla 3 que incluye una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 1 frente al control sin tratamiento.

- 10 • El número de toses, ataques de tos, y frecuencia de tos percibida experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento a las horas 2, 3, 4 y 1-4.
- La gravedad de la tos percibida experimentada por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento a las horas 1, 2, 3, 4 y 1-4.

15 Preparación respiratoria 1 frente al control de agua

La Fig. 4 es la Tabla 4 que incluye una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 1 frente al control del agua.

- 20 • La frecuencia de la tos percibida experimentada por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control de agua a la hora 4.
- La gravedad de la tos percibida experimentada por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control de agua a las horas 2, 4 y 1-4.
- El inicio percibido del alivio de la tos, el nivel percibido de alivio de la tos y el nivel percibido de protección de la garganta experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fueron significativamente mayores ($\alpha < 0,10$) que el control de agua en el periodo de observación final (después de 4 horas).

Preparación respiratoria 1 frente a tratamiento de referencia

- 30 La Fig. 5 es la Tabla 5 que incluye una descripción de todas las comparaciones unilaterales de la preparación respiratoria 1 frente al tratamiento de referencia con respecto a los parámetros de la eficacia que no eran significativos a $\alpha = 0,10$.

Preparación respiratoria 2 frente al control sin tratamiento

35 La Fig. 6 es la Tabla 6 que incluye una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al control sin tratamiento.

- El número de toses, ataques de tos, y frecuencia de tos percibida y gravedad de la tos percibida experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento para todas las evaluaciones (a las Horas 1, 2, 3, 4 y 1-4).

40 Preparación respiratoria 2 frente al control de agua

La Fig. 7 es la Tabla 7 que incluye una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al control del agua.

- 45 • El número de toses, y la frecuencia de tos percibida experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el control de agua a las horas 2, 3, 4 y 1-4.
- El número de ataques de tos experimentado por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control de agua a las horas 2, 4 y 1-4.
- La gravedad de la tos percibida experimentada por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control de agua a las horas 2 y 4.
- El inicio percibido del alivio de la tos, el nivel percibido de alivio de la tos y el nivel percibido de protección de la garganta experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fueron significativamente mayores ($\alpha < 0,10$) que el control de agua en el periodo de observación final (después de 4 horas).

55 Preparación respiratoria 2 frente a tratamiento de referencia

La Fig. 8 es la Tabla 8 que incluye una descripción del resumen de los resultados de eficacia de la preparación respiratoria 2 frente al tratamiento de referencia.

- 60 • El número de toses y ataques de tos, experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el tratamiento de referencia a las horas 1 y 2.

Conclusiones de la eficacia

65 De manera significativa, pocos usos de las preparaciones respiratorias 1 y 2 fueron notados en general (1-4 horas) y en puntos temporales específico durante el estudio comparado con el control de agua.

En general (horas 1-4), la preparación respiratoria 1 mostró superioridad frente al control sin tratamiento con un número significativamente pequeño de toses, ataques de tos y frecuencia de tos percibida. Además, en el periodo de observación final, el inicio percibido del alivio de la tos, el nivel percibido de alivio de la tos, y el nivel percibido de protección de la garganta fueron significativamente menores en sujetos en el grupo de la preparación respiratoria 1 en comparación con el control de agua.

En general, y para cada punto temporal del análisis, la preparación respiratoria 2 mostró superioridad sobre el control sin tratamiento con un número significativamente pequeño de toses, ataques de tos, frecuencia de tos percibida y gravedad de la tos percibida. Cuando se comparó con el control de agua, la preparación respiratoria 2 mostró superioridad con un pequeño número de toses y frecuencia de tos percibida sobre todos los puntos temporales excepto en la 1ª hora y un pequeño número de ataques de tos en general y a las horas 2 y 4 individualmente. Además, en el periodo de observación final, el inicio percibido del alivio de la tos, el nivel percibido de alivio de la tos y el nivel percibido de protección de la garganta fueron significativamente menores en sujetos en el grupo de la preparación respiratoria 2 en comparación con el control de agua.

De manera interesante, lubricar simplemente la garganta (control de agua) mostró ventajas sobre las medidas de la tos (número de toses, ataques de tos, frecuencia de tos percibida y gravedad de la tos percibida) en comparación con el control sin tratamiento en todos los puntos temporales evaluados.

Para las comparaciones primarias de interés, hubo una diferencia estadísticamente significativa con respecto al número reducido de toses en el periodo de observación de 4 horas para la preparación respiratoria 2 en comparación con el control de agua pero no para la preparación respiratoria 1. En general (horas 1-4) no hubo diferencia en el número de toses para cualquier dispositivo en comparación con el tratamiento de referencia.

De interés secundario fueron las comparaciones de las preparaciones respiratorias 1 y 2 frente al control de agua y el tratamiento de referencia con respecto al número de toses y los ataques de tos en cada intervalo de 1 hora del periodo de observación de 4 horas, el número de ataques de tos en el periodo de observación de 4 horas y la frecuencia de la tos percibida y la gravedad de la tos percibida a cada una de las 1, 2, 3, y 4 horas y en el promedio a lo largo de 1, 2, 3, y 4 horas. Para la preparación respiratoria 1 la frecuencia de la tos percibida y la gravedad de la tos percibida fueron significativamente menores a la hora 4 y las horas 2, 4 y 1-4, respectivamente, que el control de agua. No hubo diferencia en cualquier otra comparación de la preparación respiratoria 1 frente al control de agua o cualquier comparación con el tratamiento de referencia. Para la preparación respiratoria 2 frente al control de agua, el número de toses y la frecuencia de la tos percibida fueron significativamente menores a las horas 2, 3, 4, y 1-4 el número de ataques de tos fueron significativamente menores a las horas 2, 4, y 1-4 y la gravedad de la tos percibida fue significativamente menor a las horas 2 y 4. Para la preparación respiratoria 2 frente al control de referencia, el número de toses y los ataques de tos fueron significativamente menores a las horas 1 y 2.

De interés terciario fueron las comparaciones de la preparación respiratoria 1 y 2 frente al control de agua con respecto al inicio percibido del alivio de la tos, la duración percibida del alivio de la tos, el nivel percibido del alivio de la tos, y el nivel percibido de protección de la garganta. El inicio percibido del alivio de la tos, el nivel percibido de alivio de la tos y el nivel percibido de protección de la garganta experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 y 2 fueron significativamente mayores ($\alpha < 0,10$) que el control de agua en el periodo de observación final.

De interés cuaternario fueron las comparaciones de la preparación respiratoria 1 y 2 y el control de agua frente al control sin tratamiento con respecto al número de toses y al número de ataques de tos, la frecuencia de la tos percibida y la gravedad de la tos percibida en cada punto temporal individual y en general, las horas 1-4. El número de toses, ataques de tos, y frecuencia de la tos percibida experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento a las horas 2, 3, 4 y 1-4. La gravedad de la tos percibida experimentada por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 1 fue significativamente menor ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento a las horas 1, 2, 3, 4 y 1-4. El número de toses, ataques de tos, frecuencia de la tos percibida y gravedad de la tos percibida experimentados por los sujetos que recibieron la preparación respiratoria 2 fueron significativamente menores ($\alpha < 0,10$) que el control sin tratamiento para todas las evaluaciones a las horas 1, 2, 3, 4 y 1-4).

En general, estos resultados demuestran lo siguiente:

- Una evidencia consistente de eficacia a través de todos los parámetros de la preparación respiratoria 2 con respecto al control de agua más que la preparación respiratoria 1. Se observaron grandes diferencias para la preparación respiratoria 2 con respecto al control de agua.

- Estudio experimental II

Este estudio experimental se diseñó para evaluar utilizando la gammagrafía la retención de un volumen de 5 ml de la preparación respiratoria en la cavidad oral y la orofaringe cuando se administra en la parte posterior de la lengua mediante una jeringuilla. Se ensayarán dos formulaciones.

Objetivos del estudio

Los objetivos primarios de este estudio son evaluar: el volumen total de una preparación respiratoria retenido en la cavidad oral y la orofaringe durante un periodo de 1 hora tras la administración oral en voluntarios humanos sanos utilizando gammagrafía, y el volumen de la preparación respiratoria retenido en la orofaringe en el primer periodo de tiempo medible (según permitía el método) tras la administración oral en voluntarios humanos sanos utilizando gammagrafía.

Los objetivos secundarios son evaluar:

- Los objetivos secundarios de este estudio son evaluar: el volumen total de preparación respiratoria retenido en el esófago durante un periodo de 1 hora tras la administración oral en voluntarios humanos sanos utilizando gammagrafía, y el volumen total de un dispositivo comercial retenido en la cavidad oral, la orofaringe y el esófago durante un periodo de 1 hora tras la administración oral en voluntarios humanos sanos utilizando gammagrafía.

- Plan de investigación

- Diseño del estudio

Este será un estudio paralelo abierto de uso único, aleatorizado en varones adultos sanos.

Se seleccionarán los sujetos potenciales frente a los criterios de inclusión/exclusión en la visita 1 de tal manera que se alistarán un mínimo de 40 sujetos en el estudio y se programará la visita 2. A un mínimo de 32 sujetos que se calificaron para continuar en el estudio en la Visita 2 se les administrará un único uso del dispositivo de investigación o el dispositivo comercial por el personal del estudio. Se vigilará la retención de los dispositivos radiomarcados en la cavidad oral, la orofaringe y el esófago utilizando gammagrafía tras 1 hora de utilización posterior.

Población del estudio

Selección de la población del estudio

Criterios de inclusión

Para ser considerados elegibles para la inscripción en este estudio, los sujetos deben:

- a. estar generalmente sanos como se determina mediante los antecedentes médicos, antecedentes de medicación, examen físico (incluidos los signos vitales en reposo), y las pruebas rutinarias del laboratorio clínico (incluidos CBC y química de la sangre);
- b. ser varón, entre los 18 y los 40 años de edad, inclusive;
- c. haber ayunado durante las 8 horas anteriores;
- d. haber leído, entendido, firmado, y recibido una copia del Consentimiento informado, autorización de HIPAA y Acuerdo de confidencialidad y no divulgación antes del inicio de los procedimientos del estudio;
- e. estar dispuestos a abstenerse de ingerir gomas, dulces duros, cafeína, alcohol, tabaco/fumar/nicotina, supresores de la tos, pastillas para la garganta, o inhaladores nasales, para la garganta o inhaladores pulmonares durante 24 horas antes de la visita 2;
- f. estar dispuestos a abstenerse de hacer ejercicio durante 24 horas antes de la visita 2;
- g. estar dispuestos y ser capaces de tolerar los procedimientos de medición para la preparación respiratoria;
- h. estar dispuestos y ser capaces de tolerar restricciones al movimiento, tales como las que se requerirán durante los procedimientos de gammagrafía; y
- i. parecer, en la opinión del investigador, motivados y capaces de participar en el estudio;

Criterios de continuación

Para ser elegibles para la participación continuada en el estudio en la visita 2 los sujetos no deben tener:

- a. ningún cambio clínicamente significativo con respecto a su salud desde la última visita como se determina por una revisión de sus antecedentes médicos, medicaciones simultáneas, y signos vitales en reposo por personal cualificado;
- b. tomar ninguna medicación con receta o sin receta en los últimos 7 días o en un periodo equivalente a 5 semividas, el que sea más largo (las excepciones son la medicación antiinflamatoria no esteroidea sin receta que está permitida hasta 72 horas antes de esta visita);
- c. evidencias de infección actual en el tracto respiratorio, rinitis alérgica activa o congestión respiratoria;
- d. consumo de gomas, dulces duros, alcohol, cafeína, tabaco/nicotina, supresores de la tos, gominolas para la garganta, o utilizar inhaladores nasales, para la garganta o pulmonares, en las 24 horas anteriores;
- e. hacer ejercicio en las 24 horas previas; o
- f. sin comer ni beber nada en las 2 horas previas.

Gammagrafía

Los sujetos acudirán al centro del estudio a la hora indicada para la visita 2 no más de 30 días después de la visita 1 y después de abstenerse de comer y beber durante al menos 2 horas. Los sujetos recibirán instrucciones para beber agua 1,18 dl (4 onzas) y se abstendrán de comer y beber adicionalmente hasta que se haya completado la adquisición gammagráfica durante 1 hora.

El personal del estudio preparará los frascos/jeringuillas que contienen el dispositivo radiomarcado asignado para uso de una manera adecuada y documentar en el registro del lote.

Control (Producto comercialmente disponible) (Dispositivo médico de referencia)

Aproximadamente 1 hora después de beber los 1,18 dl (4 onzas) de agua, se administrarán a los sujetos 2 pulverizaciones del dispositivo médico de referencia radiomarcado en la boca para un volumen total de aproximadamente 0,35 ml. No se pretende que el dispositivo médico de referencia utilizado se utilice para el alivio de la sequedad de boca. Los sujetos recibirán instrucciones de NO tragar durante 60 segundos después de la última pulverización. El personal del estudio notificará a los sujetos cuando pueden reanudar el tragado y registrar todas las veces que se traga en la extensión de lo posible a lo largo de 1 hora de adquisición gammagráfica. En aproximadamente 15 segundos de la última pulverización, el sujeto se colocará con su pecho contra el detector de la cámara gamma y su cabeza en una posición lateral izquierda, en contacto con la parte delantera del detector. El personal del estudio pesará el frasco que contiene el dispositivo médico de referencia antes y después de la administración. Además, se contará el frasco en el calibrador de dosis antes y después de la administración. A continuación, los sujetos experimentarán los procedimientos para la adquisición gammagráfica como se describe a continuación.

Los sujetos se colocarán con su pecho contra el detector de la cámara gamma y su cabeza en una posición lateral izquierda y en contacto con la parte delantera del detector. Los sujetos tendrán una jeringuilla que contiene 5 ml de la preparación respiratoria radiomarcada insertada en su boca y recibirán instrucciones de cerrar la boca alrededor de la jeringuilla. A los 15 segundos se obtendrá la imagen estática.

Aproximadamente, 1 hora después de beber los 1,18 dl (4 onzas) de agua, el personal del estudio impartirá instrucciones para abrir su boca y colocará 5 ml del dispositivo radiomarcado en la parte posterior de la lengua del sujeto. Los sujetos recibirán instrucciones de tragar inmediatamente tras la administración de los 5 ml. El personal del estudio registrará todas las veces que se traga en la extensión posible a lo largo de 1 hora de adquisición gammagráfica. En aproximadamente 15 segundos de la administración, el sujeto se colocará con su pecho contra el detector de la cámara gamma y su cabeza en una posición lateral izquierda y en contacto con la parte delantera del detector. El personal del estudio pesará la jeringuilla que contiene la preparación respiratoria antes y después de la administración. Además, se contará la jeringuilla en el calibrador de dosis antes y después de la administración. A continuación, los sujetos experimentarán los procedimientos para la adquisición gammagráfica como se describe a continuación.

Adquisición gammagráfica

La adquisición gammagráfica comenzará aproximadamente 15 segundos después de la administración del dispositivo y finalizará 1 hora 15 segundos después de la administración del dispositivo. Se adquirirá un conjunto de imágenes dinámicas consistente en doce cuadros continuos de 15 segundos seguido por 54 cuadros continuos de 30 segundos en los primeros 30 minutos. Señalar que la formación de imágenes dinámicas puede verse interrumpida durante un intervalo corto (menos de 30 segundos) durante los últimos 15 minutos de este periodo de 30 minutos en el caso de que los sujetos experimenten incomodidad. Se realizará cada intento para adquirir un intervalo continuo de 30 minutos, y si se produce cualquier interrupción en la formación de imágenes, se excluirán estos cuadros del análisis de datos.

Una vez que está completo el conjunto de imágenes dinámicas, se retirará al sujeto del detector y se permitirá que se relaje mientras está sentado cerca de la cámara gamma. El sujeto se volverá a colocar en la parte delantera del detector para obtener una imagen estática de 30 segundos cada 5 minutos durante los siguientes 30 minutos. Las fuentes radioactivas externas (fiduciarias) se colocarán sobre el sujeto (p. ej., en la línea media de la frente y en el mentón o en otra parte según se considere adecuado por el personal del estudio) para dar cuenta del movimiento del sujeto y la recolocación durante las secuencias de imágenes estáticas. Puede utilizarse otra fuente radioactiva externa para delinear la cabeza, el cuello y el hombro como aparecen dentro del campo de visión de la cámara gamma.

El sujeto permanecerá tan quieto e inmóvil como sea posible y con su cabeza en contacto con el detector a lo largo del conjunto de imágenes dinámicas de 30 minutos y a lo largo de cada imagen estática de 30 segundos. Se puede usar cinta de sujeción como un recordatorio al sujeto para permanecer inmóvil durante la formación de imágenes. El sujeto permanecerá quieto y minimizará cualquier movimiento tal como estar de pie, caminar, etc., durante el tiempo entre la formación de imágenes.

Identidad del producto comercialmente disponible) (Dispositivo médico de referencia) y preparación respiratoria. La Fig. 9 es la Tabla 9 y muestra una descripción de la preparación respiratoria y del dispositivo médico de referencia.

5 *Procedimientos de radiomarcado*

El radionucleido utilizado en este estudio es Tecnecio-99 m (^{99m}Tc) en la forma de ^{99m}Tc carboximetilcelulosa de sodio (^{99m}Tc -NaCMC). El personal del estudio radiomarcará la carboximetilcelulosa de sodio con ^{99m}Tc siguiendo los procedimientos homologados por el patrocinador en los registros de lotes homologados por el patrocinador. El personal del estudio añadirá la carboximetilcelulosa de sodio radiomarcada al dispositivo médico de referencia y la preparación respiratoria en cada día del estudio (en las 24 horas de administración a los sujetos). Añadirán la radiomarca en un volumen adecuado a la preparación respiratoria y el dispositivo médico de referencia. Llevarán a cabo también una confirmación de la radiomarca y la actividad. Se determinará la homogeneidad de cada formulación y se registrará en los registros maestros de los lotes respectivos. La preparación del dispositivo médico de referencia radiomarcado y la preparación respiratoria y la manipulación de las sustancias radiofarmacéuticas seguirán los procedimientos homologados por el patrocinador documentados en los registros de lotes homologados por el patrocinador.

20 *Dispositivo / Administración de la preparación respiratoria*

El personal del estudio administrará a cada sujeto un uso único del dispositivo/preparación respiratoria adecuado, basándose en la aleatorización proporcionada por el patrocinador, y se documentarán en los registros maestros de lotes o documentos fuentes. El personal del estudio administrará los dispositivos y la preparación respiratoria del siguiente modo:

- Preparación respiratoria: Se colocarán 5 ml de la preparación sobre la parte posterior de la lengua del sujeto utilizando una jeringuilla de 10 cc. Los sujetos recibirán instrucciones de tragar inmediatamente tras la administración de los 5 ml.
- Reference Medical Device™: Se dirigirán 2 pulverizaciones del dispositivo a la boca del sujeto. Los sujetos recibirán instrucciones de que NO traguen durante al menos 60 segundos tras la administración. Antes y después de la administración del dispositivo médico de referencia o la preparación respiratoria, se pesará el recipiente (jeringuilla o frasco) a fin de determinar el peso total suministrado al sujeto.

30 *Exposición a la radioactividad*

Los sujetos recibirán una única administración del dispositivo médico de referencia o la preparación respiratoria que contendrá el marcador radioactivo.

35 *Observaciones y mediciones de la eficacia*

40 *Análisis de gammagrafía*

Los recuentos de la radiación bruta se archivarán en el disco informático y/o el disco óptico tras haberse alineado y haber eliminado los marcadores externos de las imágenes utilizando el software de adquisición de datos ScinCam (Cámaras 1 y 2 de Siemens: ScinCam Versión 2.10, Build 001, Camera 3 de Siemens: ScinCam Versión 2.00 Build 042, Camera GE: ScinCam Versión 2.96+, Build 008) y el software de análisis de datos ScinWin (ScinWin Versión 2.95, Build 013, GammaForge, Louisville, KY). Se llevará a cabo el análisis de datos gammagráficos para cada radionucleido en un software Nuclear Mac (Versión 5.6) especializado del siguiente modo: Se revisarán las imágenes secuenciales generadas informáticamente para cada sujeto y se dibujarán tres regiones de interés para representar la cavidad oral, la orofaringe, y el esófago utilizando el software Nuclear Mac. Todos los recuentos se corregirán para la desintegración de la radioactividad y el fondo. El tiempo transcurrido a lo largo de la semivida del radionucleido se utilizará para corregir la desintegración de la radioactividad. Para la corrección del fondo, se seleccionará una región arbitraria lejos de la garganta en cada imagen. El número total de recuentos de radiación en esta región se dividirá por el número total de píxeles, y este recuento por píxel se sustraerá de cada píxel en cada región anatómica de interés.

El volumen de referencia del dispositivo médico retenido para cada combinación de sujeto, imagen, y región de interés se calculará mediante: el recuento corregido \div la concentración de la radiación en el dispositivo médico de referencia (suma de los recuentos ajustados a través de todas las regiones de interés en la primera imagen de 15 segundos obtenida tras la administración del dispositivo \div el volumen del dispositivo médico de referencia administrado en ml).

El volumen de la preparación respiratoria retenido para cada combinación de sujeto, imagen, y región de interés se calculará mediante: el recuento corregido \div la concentración de la radiación en la preparación respiratoria (suma de los recuentos ajustados a través de todas las regiones de interés en la primera imagen de 15 segundos obtenida antes de la administración de la preparación respiratoria dividido por el volumen de la preparación respiratoria administrado en ml).

Criterios de valoración primarios

De interés primario será:

- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen de la preparación respiratoria retenido en la cavidad oral tras la administración y la colocación del sujeto,
- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen de la preparación respiratoria retenido en la orofaringe tras la administración y la colocación del sujeto, y
- Volumen de preparación respiratoria retenido en la orofaringe durante el primer cuadro de 15 segundos tras la administración y la colocación del sujeto.

Criterios de valoración secundarios

De interés secundario será:

- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen del dispositivo médico de referencia retenido en la cavidad oral tras la administración y la colocación del sujeto,
- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen del dispositivo médico de referencia retenido en la orofaringe tras la administración y la colocación del sujeto, y
- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen del dispositivo médico de referencia retenido en el esófago tras la administración y la colocación del sujeto.
- Área bajo la curva de 0 a 60 minutos para el volumen de la preparación respiratoria retenido en el esófago tras la administración y la colocación del sujeto.

Estudio experimental III

En el presente ensayo clínico, la preparación respiratoria se está administrando a la parte posterior de la garganta en una corriente a través de un frasco de pulverización. El estudio se diseña para evaluar la retención de la preparación respiratoria en la cavidad oral, la orofaringe, y el esófago utilizando gammagrafía.

El objetivo primario de este estudio es evaluar la retención de una preparación respiratoria en la orofaringe tras la administración oral en voluntarios humanos sanos usando gammagrafía.

Plan de investigación

Diseño del estudio

Se trata de un estudio abierto de uso único en 16 varones adultos sanos. A 16 sujetos que se calificaron para continuar en el estudio en la Visita 2 se les administrará un único uso de la preparación respiratoria por el personal del estudio. Se vigilará la retención de la preparación respiratoria radiomarcada en la cavidad oral, la orofaringe y el esófago utilizando gammagrafía tras 1 hora de utilización posterior.

Criterios de inclusión

Para ser considerados elegibles para la inscripción en este estudio, los sujetos deben:

- estar generalmente sanos como se determina mediante los antecedentes médicos, antecedentes de medicación, examen físico (incluidos los signos vitales en reposo), y las pruebas rutinarias del laboratorio clínico (incluidos CBC y química de la sangre);
- ser varón, entre los 18 y los 40 años de edad, inclusive;
- haber ayunado durante las 8 horas anteriores;
- haber leído, entendido, firmado, y recibido una copia del Consentimiento informado, autorización de HIPAA y Acuerdo de confidencialidad y no divulgación antes del inicio de los procedimientos del estudio;
- demostrar que son capaces de tolerar la administración de la preparación respiratoria;
- estar dispuestos a abstenerse de ingerir gomas, dulces duros, cafeína, alcohol, tabaco/fumar/nicotina, supresores de la tos, pastillas para la garganta, o inhaladores nasales, para la garganta o inhaladores pulmonares durante 24 horas antes de la visita 2;
- estar dispuestos a abstenerse de hacer ejercicio durante 24 horas antes de la visita 2;
- estar dispuestos y ser capaces de tolerar restricciones al movimiento, tales como las que se requerirán durante los procedimientos de gammagrafía; y
- parecer, en la opinión del investigador, motivados y capaces de participar en el estudio;

Procedimientos del estudio

Visita 2 Gammagrafía

Los sujetos acudirán al centro del estudio a la hora indicada para la visita 2 al centro del estudio, no más de 10 días después de la visita 1 y después de abstenerse de comer y beber durante al menos 2 horas. Los sujetos recibirán instrucciones para beber agua 1,18 dl (4 onzas) y se abstendrán de comer y beber adicionalmente hasta que se

haya completado la adquisición gammagráfica durante 1 hora. El personal del estudio preparará el frasco pulverizador asignado que contiene la preparación respiratoria radiomarcada para uso de una manera adecuada y documentar en el registro del lote. A fin de corregir la atenuación de la radiación a través del cuello, el personal del estudio administrará una única pulverización de la preparación respiratoria radiomarcada en una bolsa de plástico.

5 Los sujetos se colocarán con su pecho contra el detector de la cámara gamma y su cabeza en una posición lateral izquierda y en contacto con la parte delantera del detector. El personal del estudio sujetará la bolsa radioactiva en el lado del cuello del sujeto lejos del detector y obtendrá una imagen estática de 1 minuto. A continuación, se retirará al sujeto del detector, se colocará la bolsa radioactiva a la misma distancia del detector, y se obtendrá una segunda imagen estática de 1 minuto. Aproximadamente 1 hora después de beber los 1,18 dl (4 onzas) de agua, se

10 administrarán a los sujetos 3 pulverizaciones de la preparación respiratoria radiomarcada en la parte posterior de la garganta para un volumen total de aproximadamente 0,48 ml. Los sujetos recibirán instrucciones de no tragar durante 60 segundos después de la última pulverización. El personal del estudio notificará a los sujetos cuando pueden reanudar el tragado y registrar todas las veces que se traga en la extensión de lo posible a lo largo de 1 hora de adquisición gammagráfica. En aproximadamente 20 segundos de la última pulverización, el sujeto se colocará

15 con su pecho contra el detector de la cámara gamma y su cabeza en una posición lateral izquierda, en contacto con la parte delantera del detector. La adquisición gammagráfica comenzará aproximadamente 20 segundos después de la última pulverización y finalizará 1 hora 20 segundos después de la última pulverización. Se adquirirá un conjunto de imágenes dinámicas consistente en sesenta cuadros continuos de 30 segundos en los primeros 30 minutos. Señalar que la formación de imágenes dinámicas puede verse interrumpida durante un intervalo corto (menos de 30 segundos) durante los últimos 15 minutos de este periodo de 30 minutos en el caso de que los sujetos experimenten

20 incomodidad. Se realizará cada intento para adquirir un intervalo continuo de 30 minutos, y si se produce cualquier interrupción en la formación de imágenes, se excluirán estos cuadros del análisis de datos. Una vez que está completo el conjunto de imágenes dinámicas, se retirará al sujeto del detector y se permitirá que se relaje mientras está sentado cerca de la cámara gamma. El sujeto se volverá a colocar en la parte delantera del detector para obtener una imagen estática de 30 segundos cada 5 minutos durante los siguientes 30 minutos. Las fuentes radioactivas externas (fiducias) se colocarán sobre el sujeto (p. ej., en la línea media de la frente y en el mentón o en otra parte según se considere adecuado por el personal del estudio) para dar cuenta del movimiento del sujeto y la recolocación durante las secuencias de imágenes estáticas. Puede utilizarse otra fuente radioactiva externa para delinear la cabeza, el cuello y el hombro como aparecen dentro del campo de visión de la cámara gamma. El sujeto

30 permanecerá tan quieto e inmóvil como sea posible y con su cabeza en contacto con el detector a lo largo del conjunto de imágenes dinámicas de 30 minutos y a lo largo de cada imagen estática de 30 segundos. Se puede usar cinta de sujeción como un recordatorio al sujeto para permanecer inmóvil. Al final del periodo de adquisición gammagráfica, se evaluarán los efectos adversos del dispositivo, se completarán los procedimientos de cierre del estudio y se agradecerá a los sujetos su participación en el estudio.

Grupos de preparación respiratoria

Identidad de la preparación respiratoria

40 La Fig. 10 es la Tabla 10 y muestra una descripción de la preparación respiratoria.

Preparación de la preparación respiratoria en el centro

El investigador será responsable del marcado de la carboximetilcelulosa de sodio con ^{99m}Tc , adquiriendo la solución acuosa de $^{111}\text{In-DTPA}$, y de montar los artículos del ensayo. La preparación de la preparación respiratoria radiomarcada y la manipulación de las sustancias radiofarmacéuticas seguirán los procedimientos homologados por el patrocinador documentados en los registros de lotes homologados por el patrocinador. El radionucleido utilizado en este estudio es Tecnecio-99 m (^{99m}Tc) en la forma de ^{99m}Tc carboximetilcelulosa de sodio ($^{99m}\text{Tc-NaCMC}$) e Indio DTPA ($^{111}\text{In-DTPA}$)². La carboximetilcelulosa de sodio radiomarcada se preparará siguiendo los procedimientos homologados por el patrocinador

50 en los registros de lotes homologados por el patrocinador. La carboximetilcelulosa de sodio radiomarcada se añadirá a la preparación respiratoria en cada día del estudio, en un volumen adecuado. Todas las preparaciones respiratorias se prepararán en las 12 horas de la dosificación y se completará la confirmación de la radiomarca y la actividad.

Administración de la preparación respiratoria

El accionador se cebará correctamente antes del uso y se documentará la asignación del sujeto a los frascos en registros de lotes maestros o documentos originales. Antes y tras la administración de la preparación respiratoria, se pesará el frasco a fin de determinar el peso total suministrado al sujeto. Todos los sujetos recibirán 1 administración de tres pulverizaciones diana sin retraso para un total de aproximadamente 0,48 ml de preparación respiratoria radiomarcada suministrada a la parte posterior de la garganta por el personal del estudio. Se les pedirá a los sujetos que no traguen durante al menos 60 segundos tras la administración de la preparación respiratoria.

65

Exposición a la radioactividad

La preparación respiratoria se administrará una vez a cada sujeto, y esta administración contendrá marcadores radioactivos.

5

*Observaciones y mediciones de la eficacia**Análisis de gammagrafía*

Los recuentos de radiación bruta para cada combinación de sujetos, píxeles y radionucleidos (^{99m}Tc e ^{111}In) se archivarán en un disco informático y/o disco óptico tras alinearse y haberse eliminado los marcadores externos de las imágenes utilizando el software de adquisición de datos ScinCam y el software de análisis de datos ScinWin (GammaForge, Louisville, KY). Se llevará a cabo el análisis de datos gammagráficos para cada radionucleido en un software Nuclear Mac especializado del siguiente modo: Se revisarán las imágenes secuenciales generadas informáticamente para cada sujeto y se dibujarán tres regiones de interés para representar la cavidad oral, la orofaringe, y el esófago utilizando el software Nuclear Mac. Se corregirán todos los recuentos para la desintegración de la radioactividad, el fondo y la atenuación de la radiación a través del cuello. El tiempo transcurrido a lo largo de la semivida del radionucleido se utilizará para corregir la desintegración de la radioactividad. Para la corrección del fondo, se seleccionará una región arbitraria lejos de la garganta en cada imagen. El número total de recuentos de radiación en esta región se dividirá por el número total de píxeles, y este recuento por píxel se sustraerá de cada píxel en cada región anatómica de interés. La corrección de la atenuación se realizará utilizando imágenes estáticas de 1 minuto capturadas antes de la administración de la preparación respiratoria (una imagen con el sujeto en posición en el detector y la bolsa radioactiva colocada en el cuello lejos de la cámara y una imagen de la bolsa radioactiva a la misma distancia sin el sujeto). La retención de la fracción en cada una de las regiones de interés se calculará sumando los recuentos a través de todas las regiones en el primer cuadro completo de adquisición de datos y dividiendo el recuento en cada región de interés por esta suma. Se generarán las curvas de la fracción retenida frente al tiempo permitiendo calcular el área bajo la curva (ABC) y la velocidad constantes para cada radionucleido, ^{99m}Tc e ^{111}In .

30

Criterios de valoración primarios

De principal interés será el área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenida en la orofaringe, estimado mediante los recuentos de ^{99m}Tc -NaCMC y denotado ABC(0-1; orofaringe; ^{99m}Tc -NaCMC).

35

Criterios de valoración secundarios

De interés secundario será:

- El área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenida en la orofaringe estimado mediante los recuentos de ^{111}In -DTPA y denotado ABC(0-1; orofaringe; ^{111}In -DTPA).
- Área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenido en la cavidad oral, estimado mediante los recuentos de ^{99m}Tc -NaCMC y denotado ABC(0-1; cavidad oral; ^{99m}Tc -NaCMC).
- Área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenido en la cavidad oral, estimado mediante los recuentos de ^{111}In -DTPA y denotado ABC(0-1; cavidad oral; ^{111}In -DTPA).
- Área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenido en el esófago, estimado mediante los recuentos de ^{99m}Tc -NaCMC y denotado ABC(0-1; esófago; ^{99m}Tc -NaCMC).

45

Área bajo la curva de 0 a 1 hora para el porcentaje de preparación respiratoria retenido.

Resultados de eficacia y tabulaciones de datos de sujetos individuales

50

Análisis de la eficacia (por protocolo)

Según el protocolo, se calculó el área bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para la población PP. Las estadísticas descriptivas y los intervalos de confianza del 95 % para la media de cada parámetro gammagráfico se proporcionan en la Fig. 11, que es la Tabla 11 para el Tecnecio-99 m y la Fig. 12, que es la Tabla 12 para el Indio DTPA. En la Fig. 13 se proporciona una representación gráfica del área bajo el volumen retenido frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora por región de interés. En la Fig. 11 se proporciona la relación del área media bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora por sujeto.

60

Resultados de eficacia de los criterios de valoración primarios

El área media bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para la orofaringe total fue de 6,01 minutos, con un intervalo de confianza del 95 % de 3,91 a 8,10 minutos utilizando ^{99m}Tc -NaCMC (Fig. 11).

65

*Resultados de eficacia de los criterios de valoración secundarios*Orofaringe total

- 5 El área media bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para la orofaringe total fue de 5,83 minutos, con un intervalo de confianza del 95 % de 3,66 a 7,99 minutos utilizando $^{111}\text{In-DTPA}$ (Fig. 12).

Cavidad oral

- 10 El área media bajo la fracción retenida frente a la curva tiempo de 0 a 1 hora para la cavidad oral fue de 3,36 minutos (intervalo de confianza del 95 % [2,06, 4,67]) utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc-NaCMC}$ (Fig. 11) y 2,69 minutos (intervalo de confianza del 95 % [1,68, 3,70]) utilizando $^{111}\text{In-DTPA}$ (Fig. 12).

Esófago

- 15 El área media bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para el esófago fue de 1,52 minutos (intervalo de confianza del 95 % [1,15, 1,89]) utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc-NaCMC}$ (Fig. 11) y 1,41 minutos (intervalo de confianza del 95 % [1,05, 1,77]) utilizando $^{111}\text{In-DTPA}$ (Fig. 12).

20 *Resultados de eficacia de los criterios de valoración adicionales*

Un análisis adicional del área media bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para la orofaringe proximal mostró medias de 1,83 minutos (intervalo de confianza del 95 % [1,22, 2,45]) para $^{99\text{m}}\text{Tc-NaCMC}$ (Fig. 11) y 1,63 minutos (intervalo de confianza del 95 % [1,09, 2,17]) utilizando $^{111}\text{In-DTPA}$ (Fig. 12).

25 *Análisis de los criterios de valoración de la eficacia adhoc*

- 30 Se calcularon los datos de los volúmenes de retención para el Tecnecio-99 m a partir de la masa retenida en cada una de las regiones de interés: cavidad oral, esófago y orofaringe total. Se calculó el área bajo el volumen retenido frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora para la población PP. Se encuentra una representación gráfica del área el volumen retenido frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora por región de interés en la Fig. 13.

Conclusiones de la eficacia

- 35 No hubo diferencias en la comparación de la retención de $^{99\text{m}}\text{Tc-CMC}$ vs $^{111}\text{In-DTPA}$ en las regiones de interés seleccionadas para la observación: cavidad oral (boca), orofaringe total, o esófago. El área promedio bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora fue la más corta en el esófago con un tiempo de aproximadamente 1,5 minutos, doblando a aproximadamente 3,5 minutos en la cavidad oral y doblando casi de nuevo para la orofaringe total. Los volúmenes retenidos variaron de aproximadamente 0,75 cm^3/min (de aproximadamente 0,75 $\text{ml} \times \text{minutos}$) en el
- 40 esófago, a aproximadamente 1,7 cm^3/min (a aproximadamente 1,7 $\text{ml} \times \text{minutos}$) en la cavidad oral a 3 cm^3/min (a 3 $\text{ml} \times \text{minutos}$) en la orofaringe total.

Descripción y conclusiones generales

- 45 Los resultados de este estudio sugieren que la preparación respiratoria se retuvo en la boca, orofaringe y esófago según se midió mediante gammagrafía utilizando los métodos de $^{99\text{m}}\text{Tc-NaCMC}$ e $^{111}\text{In-DTPA}$. El revestimiento en la boca y en la lengua que se observa en las imágenes gammagráficas y los datos cuantitativos se sospecha que son debidos en última instancia a la técnica de administración de la pulverización en la zona distal de la boca. No hubo diferencias en la comparación de las ABC de la fracción retenida de $^{99\text{m}}\text{Tc-CMC}$ frente a $^{111}\text{In-DTPA}$ en las
- 50 regiones de interés seleccionadas para observación: cavidad oral (boca), la orofaringe total, o el esófago. Cuando se observó la región anatómica adicional de la orofaringe proximal, hubo alguna retención de sustancias radioactivas pero no tan grande como la orofaringe total, incluso cuando se calculó el revestimiento por unidad de área. El número de píxeles utilizados para la evaluación del recuento total determinó el área de la unidad. La formulación se vio influenciada por la gravedad con un drenaje resultante en y hacia abajo del esófago. Se vigiló
- 55 la deglución, pero no tuvo ninguna influencia observable sobre la retención de la formulación en la orofaringe. No hubo evidencias de imágenes gammagráficas de ninguna formulación que entrara en la laringe o la tráquea para cualquiera de los 16 sujetos. La adquisición de imágenes durante los primeros 30 minutos no permitió el movimiento de los sujetos, pero después de los 30 minutos iniciales de adquisición de imágenes, se permitió a los sujetos moverse (sin reposar) lejos de la superficie de la cámara de gammagrafía. En algunos sujetos se observó
- 60 un aclaramiento, que se potenció en comparación con los 30 minutos previos de adquisición estacionaria. Hubo significativas diferencias en el ABC de la fracción retenida para Tc-99m-CMC cuando se comparó la cavidad oral, la orofaringe total y el esófago. Hubo un revestimiento definido con retención sobre las superficies de la orofaringe con acumulación sobre la epiglotis. La observación de la acumulación potenció la apariencia de la fracción retenida de la formulación. Por tanto, la acumulación implica el revestimiento de la superficie total de la
- 65 orofaringe.

Ejemplos

5 Se ilustran a continuación varios Ejemplos no limitativos de preparaciones respiratorias de la presente invención. Los siguientes Ejemplos 1-3, 5, 6, 8, 10, 17, 19-21 y 23-27 describen y demuestran realizaciones incluidas en el ámbito de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención. Los Ejemplos 4, 7, 9, 11-16, 18 y 22 no se corresponden con la invención.

Ejemplos 1-4

	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,50	0,50	0,50	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	0,45	0,45	0,45	0,45
Poli(óxido de etileno), NF	0,15	0,05	0,25	-
Ácido benzoico, USP	0,15	0,15	0,15	0,15
Carbómero 956	-	-	-	0,15
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	1,01	1,01
Agente refrescante (WS-23)	0,02	0,02	-	-
Agente refrescante n.º 10	0,03	0,03	-	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	61,4	50,4	66,9	49,2
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1090 (1,09)	1100 (1,10)	1120 (1,12)
pH	4,5	4,7	4,6	4,6
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	255,2 (255,2)	200,1 (200,1)	277,2 (277,2)	222,3 (222,3)

10

Ejemplos 5-8

	n.º 5	n.º 6	n.º 7	n.º 8
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,50	0,30	0,50	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	0,45	0,45	-	0,45
Poli(óxido de etileno), NF	0,15	0,25	-	0,15
Ácido benzoico, USP	0,15	0,65	0,15	0,15
Carbómero 956	0,10	-	0,15	0,25
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	0,98	0,98
Agente refrescante (WS-23)	0,02	-	0,02	0,02
Agente refrescante n.º 10	0,03	-	0,03	0,03
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	64,7	53,5	62,9	40,0
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1090 (1,09)	1100 (1,10)	1120 (1,12)
pH	4,5	4,2	4,2	4,2
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	255,2 (255,2)	180,5 (180,5)	251,2 (251,2)	263,2 (263,2)

ES 2 655 477 T3

Ejemplos 9-12

	n.º 9	n.º 10	n.º 11	n.º 12
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,50	0,10	0,25	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	-	0,20	-	-
Poli(óxido de etileno), NF	-	0,50	-	-
Ácido benzoico, USP	0,15	0,65	0,15	0,15
Carbómero 956	0,05	0,40	0,30	0,10
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	0,98	0,78
Agente refrescante (WS-23)	0,02	0,02	0,02	
Agente refrescante n.º 10	0,03	0,03	0,03	0,03
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	58,9	44,8	45,7	63,1
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1090 (1,09)	1100 (1,10)	1120 (1,12)
pH	4,5	4,7	4,6	4,6
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	210,1 (210,1)	232,0 (232,0)	260,2 (260,2)	241,5 (241,5)

5 Ejemplos 13-16

	n.º 13	n.º 14	n.º 15	n.º 16
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,50	-	0,50	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	-	0,45	-	-
Poli(óxido de etileno), NF	-	0,05	-	-
Ácido benzoico, USP	0,15	0,15	0,15	0,15
Carbómero 956	0,10	0,30	0,20	0,50
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	0,98	1,10
Agente refrescante (WS-23)	0,02	0,02	0,02	-
Agente refrescante n.º 10	0,03	0,03	0,03	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	61,2	40,6	64,1	41,4
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1120 (1,12)	1120 (1,12)	
pH	4,5	4,5	4,5	4,7
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	245,6 (245,6)	200,12 (200,12)	275,2 (275,2)	301,4 (301,4)

ES 2 655 477 T3

Ejemplos 17-20

	n.º 17	n.º 18	n.º 19	n.º 20
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,30	-	0,50	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	0,45	0,45	0,45	0,45
Poli(óxido de etileno), NF	0,15	0,15	0,13	0,10
Ácido benzoico, USP	0,15	0,15	0,15	0,15
Carbómero 956	0,20	0,50	-	-
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	0,98	0,98
Agente refrescante (WS-23)	0,02	0,02	0,02	0,02
Agente refrescante n.º 10	0,03	0,03	0,03	-
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	52,8	40,5	62,3	64,5
pH	4,6	4,6	4,5	4,5
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	199,5 (199,5)	200,1 (200,1)	235,4 (235,4)	250,2 (250,2)

Ejemplos 21-24

5

	n.º 21	n.º 22	n.º 23	n.º 24
Ingrediente	Cantidad (% pp)			
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,08	0,08	0,08	0,08
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,30	-	0,50	0,50
Propilenglicol, USP	15,00	15,00	15,00	15,00
Benzoato de sodio NF, FCC	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol	10,00	10,00	10,00	10,00
Estearato de polioxilo 40	0,45	0,45	0,45	0,45
Poli(óxido de etileno), NF (900.000 PM)	0,15	-	-	-
Poli(óxido de etileno), NF 600.000 PM	-	0,15	-	-
Poli(óxido de etileno), NF 300.000 PM	-	-	0,15	-
Poli(óxido de etileno), NF 200.000 PM	-	-	-	0,15
Ácido benzoico, USP	0,15	0,15	0,15	0,15
Carbómero 956	-	-	-	-
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	1,10	0,98	0,98	0,98
Agente refrescante (WS-23)	-	0,02	0,02	0,02
Agente refrescante n.º 10	-	0,03	0,03	0,03
Total	100,00	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	64,1	41,4	52,8	40,5
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1120 (1,12)	1120 (1,12)	1120 (1,12)
pH	4,5	4,7	4,6	4,6
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	210,5 (210,5)	245,6 (245,6)	256,7 (256,7)	246,8 (246,8)

Ejemplos 25-27

5

	n.º 25	n.º 26	n.º 27
Ingrediente	Cantidad (% pp)		
Agua USP	C.S.	C.S.	C.S.
Sucralosa	0,07	0,07	0,07
Sodio CMC Tipo 7 HOF	0,45	0,47	0,42
Propilenglicol, USP	13,50	14,25	12,75
Benzoato de sodio NF, FCC	0,09	0,09	0,08
Sorbitol	9,00	9,50	8,50
Estearato de polioxilo 40	0,40	0,42	0,38
Poli(óxido de etileno), NF	0,13	0,14	0,12
Ácido benzoico, USP	0,13	0,14	0,12
Carbómero 956	-	-	-
Tarta de miel y limón FLV N&A 455115	0,98	0,98	0,98
Agente refrescante (WS-23)	0,02	0,02	0,02
Agente refrescante n.º 10	0,03	0,03	0,03
Total	100,00	100,00	100,00
Tensión superficial (mN/m)	68,2	66,5	70,5
Densidad kg/m ³ (g/ml)	1120 (1,12)	1120 (1,12)	1120 (1,12)
pH	4,6	4,6	4,7
Viscosidad Brookfield (mPa.s (cP))	234,5 (234,5)	205,1 (205,1)	173,1 (173,1)

Aroma disponible de FSI, Cincinnati, OH, EE. UU.

Agentes refrescantes disponibles de Takasago International Corp., Tokio, Japón

10 Los Ejemplos 1-13, 15-17, 19-21 y 23-27 se pueden fabricar añadiendo en primer lugar la mitad de agua, ácido benzoico y CMC sódico a un recipiente limpio. El contenido se agitó hasta que el CMC se dispersa y se hidrata. En un segundo recipiente limpio, el propilenglicol, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), sucralosa, resto de agua, sorbitol, benzoato sódico y aromas se añaden y se agitan hasta disolución. A continuación, las dos mezclas se combinan y se mezclan hasta que la mezcla sea homogénea y a continuación se introducen en un dispositivo de administración que comprende el material tereftalato de polietileno (PET).

15 Los Ejemplos 14, 18 y 22 se pueden preparar añadiendo en primer lugar el agua propilenglicol, carbómero, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), sorbitol, ácido benzoico, sucralosa, aromas y benzoato sódico a un recipiente limpio. El contenido se agitó hasta que todos los ingredientes se hubieron disueltos e hidratados.

20 Los Ejemplos 5, 8, y 17 se pueden fabricar añadiendo en primer lugar la mitad de agua, ácido benzoico y CMC sódico a un recipiente limpio. El contenido se agitó hasta que el CMC se dispersa y se hidrata. En un segundo recipiente limpio, el propilenglicol, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), carbómero, sucralosa, resto de agua, sorbitol, benzoato sódico y aromas se añaden y se agitan hasta disolución. A continuación, las dos mezclas se combinan y se mezclan hasta que la mezcla sea homogénea y a continuación se introducen en un dispositivo de administración que comprende el material PET.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación respiratoria para uso en proporcionar alivio de la tos a demanda en un ser humano, en donde dicha preparación respiratoria comprende:
- a) un agente filmógeno;
 - b) un agente espesante;
- 10 en donde dicha preparación respiratoria se administra a la boca y/o la garganta y/o el esófago con un dispositivo de administración en forma de pulverizador, en donde dicho agente filmógeno se selecciona de poli(óxido de etileno), y en donde dicho agente espesante se selecciona de almidón pregelatinizado, almidón pregelatinizado con un elevado contenido de amilosa, almidones hidrolizados pregelatinizados, almidones modificados químicamente
- 15 tales como almidones pregelatinizados sustituidos, goma de algarrobo, goma guar, goma gellan, goma xantano, goma ghatti, goma ghatti modificada, goma tragacanto, carragenato, polímeros aniónicos derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, poloxámeros, y mezclas de los mismos.
- 20 2. La preparación respiratoria para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha preparación respiratoria comprende de 0,01 % a 60 %, preferiblemente de 0,1 % a 40 % de dicho agente filmógeno, en peso de la preparación respiratoria.
- 25 3. La preparación respiratoria para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha preparación respiratoria comprende de 0,01 % a 15 % de agente espesante, en peso de la preparación.
- 30 4. La preparación respiratoria para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha preparación respiratoria además comprende de 0,01 % a 30 %, preferiblemente de 0,02 % a 25 %, en peso de la preparación respiratoria, de un agente beneficioso seleccionado de agentes refrescantes, agentes de calentamiento, agentes aromatizantes, agentes de salivación, y combinaciones de los mismos.
5. La preparación respiratoria para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha preparación respiratoria además comprende un edulcorante artificial.

FIG. 1

Tabla 1			
Grupos experimentales, descripciones e ingredientes			
Grupo experimental	Producto experimental	Aplicación	Ingredientes del producto experimental
Tratamiento de referencia	Reference Therapy® 300 mg/100 ml	El sujeto tragó 10 ml al principio del periodo de observación de 4 horas tras una dosis medida en copa.	Cada 10 ml contenían 30 mg de bromohidrato de dextrometorfano. Otros ingredientes incluían agua purificada, maltitol líquido, benzoato sódico, sacarina sódica, ácido cítrico anhidro, aroma punzante.
Control de agua	Agua filtrada en un frasco pulverizador ^b	Los sujetos lo usaron cada vez que sentían la necesidad de toser durante el periodo de observación de 4 horas. Cada uso consistió en 3 pulverizaciones en la boca (cada pulverización de 0,14 – 0,16 ml).	Agua clorada pasada por un filtro de 0,2 micrómetros.
Preparación respiratoria 1	En un frasco pulverizador ^b	Los sujetos lo usaron cada vez que sentían la necesidad de toser durante el periodo de observación de 4 horas. Cada uso consistió en 3 pulverizaciones en la boca (cada pulverización de 0,14 – 0,16 ml).	Agua, propilenglicol, sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, sucralosa, ácido benzoico, benzoato sódico, aroma de miel y limón (FLV Honey Lemon AF1266/115101H).
Preparación respiratoria 2	En un frasco pulverizador ^b	Los sujetos lo usaron cada vez que sentían la necesidad de toser durante el periodo de observación de 4 horas. Cada uso consistió en 3 pulverizaciones en la boca (cada pulverización de 0,14 – 0,16 ml).	Agua, propilenglicol, sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), sucralosa, ácido benzoico, benzoato sódico, aroma de miel y limón (FLV Honey Lemon AF1266/115101H).
Sin tratamiento de control	Ninguno	No aplicable	No aplicable

^b El frasco era un frasco transparente de fondo redondo de 30 ml hecho de tereftalato de polietileno (PET) con un cierre 24-410 (número de dibujo 22759) fabricado con Wheaton Plastics, una división de Alcan Packaging. La bomba de pulverización era un pulverizador de niebla fina Mark VI con cierre 24-410 y cabezal convencional fabricado por Calmar, una MeadWestvaco Company.

FIG. 2

Tabla 2	
Número de sujetos aleatorizados en los grupos de tratamiento	
Grupos de tratamiento	Número de sujetos
Control de agua	40
Tratamiento de referencia	42
Preparación respiratoria 1	41
Preparación respiratoria 2	42
Sin tratamiento de control	10
Total	175

FIG. 3

Tabla 3 Preparación respiratoria I comparada con el control sin tratamiento con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Sin tratamiento de control		Resp. Prep. I		Valor p- monolateral ^b
		N	Media/ Mediana ^a	N	Media/ Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	10	32	40	13	0,2733
	Hora 2	10	29	39	11	0,0592 ^c
	Hora 3	10	27	39	13	0,0270 ^c
	Hora 4	10	19	38	7	0,0356
	Horas 1-4	10	110	40	54	0,0776 ^c
Número de ataques de tos	Hora 1	10	20	40	9	0,1898
	Hora 2	10	19	39	9	0,0421 ^c
	Hora 3	10	17	39	7	0,0325 ^c
	Hora 4	10	13	38	5	0,0292 ^c
	Horas 1-4	10	65	40	34	0,0727 ^c
Frecuencia de tos perceptible	Hora 1	10	4,3	38	3,7	0,1315
	Hora 2	10	3,6	40	2,7	0,0187 ^c
	Hora 3	10	3,5	39	2,5	0,0148 ^c
	Hora 4	10	3,2	40	2,1	0,0027 ^c
	Promedio	10	3,7	37	2,7	0,0085 ^c
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	10	3,7	38	3,1	0,0536 ^c
	Hora 2	10	3,5	39	2,5	0,0081 ^c
	Hora 3	10	3,2	40	2,2	0,0037 ^c
	Hora 4	10	3,1	40	1,9	0,0013 ^c
	Promedio	10	3,4	37	2,4	0,0032 ^c

N = número de sujetos en la categoría
^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.
^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos.
^c Diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$)

FIG. 4

Tabla 4 Preparación respiratoria I comparada con el control de agua con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Control de agua		Resp. Prep. I		Valor p monolateral ^b
		N	Media/Mediana ^a	N	Media/Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	34	16	40	13	0,7893
	Hora 2	34	16	39	11	0,2270
	Hora 3	33	13	39	13	0,4240
	Hora 4	34	9	38	7	0,2425
	Horas 1-4	34	55	40	54	0,5623
Número de ataques de tos	Hora 1	34	10	40	9	0,7468
	Hora 2	34	8	39	9	0,3256
	Hora 3	33	7	39	7	0,5270
	Hora 4	34	7	38	5	0,2961
	Horas 1-4	34	30	40	34	0,6808
Frecuencia de tos percibida	Hora 1	34	3,5	38	3,7	0,7159
	Hora 2	34	3,0	40	2,7	0,2089
	Hora 3	34	2,7	39	2,5	0,2066
	Hora 4	34	2,3	40	2,1	0,0356 ^c
	Promedio	34	2,9	37	2,7	0,2901
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	34	3,0	38	3,1	0,6601
	Hora 2	34	2,9	39	2,5	0,0917 ^c
	Hora 3	34	2,4	40	2,2	0,1363
	Hora 4	34	2,4	40	1,9	0,0043 ^c
	Promedio	34	2,7	37	2,4	0,0846 ^c
Inicio percibido del alivio de la tos	Final	34	3,0	40	4,0	0,0397 ^c
Duración percibida del alivio de la tos	Final	34	3,6	40	3,5	0,5197
Nivel perceptible del alivio de la tos	Final	34	3,7	40	4,7	0,0203 ^c
Nivel perceptible de revestimiento de la garganta	Final	34	3,5	40	4,8	0,0059 ^c

N = número de sujetos en la categoría

^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.

^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos.

^c Diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$)

FIG. 5

Tabla 5 Preparación respiratoria I comparada con el tratamiento de referencia con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Tratamiento de referencia		Resp. Prep. I		Valor p monolateral ^b
		N	Media/ Mediana ^a	N	Media/ Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	39	13	40	13	0,5448
	Hora 2	37	10	39	11	0,7191
	Hora 3	39	7	39	13	0,7843
	Hora 4	39	5	38	7	0,6983
	Horas 1-4	39	44	40	54	0,7372
Número de ataques de tos	Hora 1	39	7	40	9	0,6648
	Hora 2	37	6	39	9	0,8062
	Hora 3	39	4	39	7	0,8110
	Hora 4	39	3	38	5	0,7775
	Horas 1-4	39	30	40	34	0,7992
Frecuencia de tos percibida	Hora 1	38	3,3	38	3,7	0,8887
	Hora 2	38	2,8	40	2,7	0,4326
	Hora 3	39	2,2	39	2,5	0,8462
	Hora 4	39	2,0	40	2,1	0,4206
	Promedio	38	2,5	37	2,7	0,7962
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	38	2,7	38	3,1	0,9240
	Hora 2	38	2,4	39	2,5	0,5689
	Hora 3	39	2,0	40	2,2	0,7971
	Hora 4	39	1,9	40	1,9	0,3579
	Promedio	38	2,3	37	2,4	0,6841

N = número de sujetos en la categoría

^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.

^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos.

FIG. 6

Tabla 6 Preparación respiratoria 2 comparada con el control sin tratamiento con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Sin tratamiento de control		Resp. Prep. 2		Valor p monolateral ^b
		N	Media/ Mediana ^a	N	Media/ Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	10	32	40	9	0,0563
	Hora 2	10	29	40	5	0,0065
	Hora 3	10	27	39	8	0,0062
	Hora 4	10	19	40	4	0,0091
	Horas 1-4	10	110	40	34	0,0131
Número de ataques de tos	Hora 1	10	20	40	6	0,0373
	Hora 2	10	19	40	3	0,0047
	Hora 3	10	17	39	4	0,0066
	Hora 4	10	13	40	3	0,0049
	Horas 1-4	10	65	40	20	0,0089
Frecuencia de tos percibida	Hora 1	10	4,3	40	3,2	0,0195
	Hora 2	10	3,6	40	2,4	0,0043
	Hora 3	10	3,5	40	2,3	0,0030
	Hora 4	10	3,2	40	2,1	0,0036
	Promedio	10	3,7	40	2,5	0,0014
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	10	3,7	40	3,0	0,0412
	Hora 2	10	3,5	40	2,4	0,0038
	Hora 3	10	3,2	40	2,3	0,0053
	Hora 4	10	3,1	40	2,0	0,0022
	Promedio	10	3,4	40	2,4	0,0032

N = número de sujetos en la categoría
^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.
^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos; diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$)

FIG. 7

Tabla 7						
Preparación respiratoria 2 comparada con el control de agua con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Control de agua		Resp. Prep. 2		Valor p monolateral ^b
		N	Media/ Mediana ^a	N	Media/ Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	34	16	40	9	0,1078
	Hora 2	34	16	40	5	0,0037 ^c
	Hora 3	33	13	39	8	0,0676 ^c
	Hora 4	34	9	40	4	0,0406 ^c
	Horas 1-4	34	55	40	34	0,0297 ^c
Número de ataques de tos	Hora 1	34	10	40	6	0,1669
	Hora 2	34	8	40	3	0,0037 ^c
	Hora 3	33	7	39	4	0,1352
	Hora 4	34	7	40	5	0,0220 ^c
	Horas 1-4	34	30	40	20	0,0444 ^c
Frecuencia de tos percibida	Hora 1	34	3,5	40	3,2	0,2645
	Hora 2	34	3,0	40	2,4	0,0323 ^c
	Hora 3	34	2,7	40	2,3	0,0738 ^c
	Hora 4	34	2,3	40	2,1	0,0995 ^c
	Promedio	34	2,9	40	2,5	0,0902 ^c
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	34	3,0	40	3,0	0,4131
	Hora 2	34	2,9	40	2,4	0,0314 ^c
	Hora 3	34	2,4	40	2,3	0,1967
	Hora 4	34	2,4	40	2,0	0,0278 ^c
	Promedio	34	2,7	40	2,4	0,1011
Inicio percibido del alivio de la tos	Final	34	3,0	40	3,8	0,0590 ^c
Duración percibida del alivio de la tos	Final	34	3,6	40	4,1	0,1052
Nivel perceptible del alivio de la tos	Final	34	3,7	40	4,9	0,0024 ^c
Nivel perceptible de revestimiento de la garganta	Final	34	3,5	40	4,8	0,0035 ^c

N = número de sujetos en la categoría

^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.

^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos.

^c Diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$)

FIG. 8

Tabla 8						
Preparación respiratoria 2 comparada con el tratamiento de referencia con respecto a los parámetros de eficacia (Sujetos evaluables)						
Parámetro de eficacia	Tiempo	Tratamiento de referencia		Resp. Prep. 2		Valor p monolateral ^b
		N	Media/ Mediana ^a	N	Media/ Mediana ^a	
Número de toses	Hora 1	39	13	40	9	0,0637 ^c
	Hora 2	37	10	40	5	0,0532 ^c
	Hora 3	39	7	39	8	0,3340
	Hora 4	39	5	40	4	0,3085
	Horas 1-4	39	44	40	34	0,1486
Número de ataques de tos	Hora 1	39	7	40	6	0,0935 ^c
	Hora 2	37	6	40	3	0,0669 ^c
	Hora 3	39	4	39	4	0,3689
	Hora 4	39	3	40	3	0,2599
	Horas 1-4	39	30	40	20	0,2132
Frecuencia de tos percibida	Hora 1	38	3,3	40	3,2	0,4855
	Hora 2	38	2,8	40	2,4	0,1139
	Hora 3	39	2,2	40	2,3	0,7277
	Hora 4	39	2,0	40	2,1	0,6792
	Promedio	38	2,5	40	2,5	0,4441
Gravedad de la tos percibida	Hora 1	38	2,7	40	3,0	0,7363
	Hora 2	38	2,4	40	2,4	0,3714
	Hora 3	39	2,0	40	2,3	0,8687
	Hora 4	39	1,9	40	2,0	0,7044
	Promedio	38	2,3	40	2,4	0,7329

N = número de sujetos en la categoría
^a Mediana del número de toses y del número de ataques de tos y media de otros parámetros de eficacia.
^b Valor p monolateral para la suma de rangos de Wilcoxon para comparar tratamientos.
^c Diferencias estadísticamente significativas ($\alpha < 0,10$)

FIG. 9

Tabla 9 Dispositivo	Lote n.º	Ingredientes
Preparación respiratoria	HCF164-038D	Agua, propilenglicol, sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), sucralosa, ácido benzoico, benzoato sódico, aroma de miel y limón (FLV Honey Lemon AF1266/115101H).
(Dispositivo médico de referencia) ^a	NA	Agua, sorbitol, carboximetilcelulosa, sodio, metilparabeno, propilparabeno, cloruro potásico, fosfato sódico dibásico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro sódico, aroma.
^a Producto comercial distribuido por Kingswood Laboratories, Inc. Indianapolis, IN.		

FIG. 10

Tabla 10 Preparación respiratoria		
Preparación respiratoria	Lote n.º	Ingredientes de la preparación respiratoria
Preparación respiratoria I	HCF164-038D	Agua, propilenglicol, sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, estearato de polioxilo 40, poli(óxido de etileno), sucralosa, ácido benzoico, benzoato sódico, aroma de miel y limón (FLV Honey Lemon AF1266/115101H).
<p>La preparación respiratoria se introdujo en frascos pulverizadores, y el frasco era un frasco de fondo redondo de 30 ml hecho de tereftalato de polietileno (PET) con un cierre 24-410 (número de dibujo 22759) fabricado con Wheaton Plastics, una división de Alcan Packaging. La bomba de pulverización era un pulverizador de niebla fina Mark VI con cierre 24-410 y cabezal convencional fabricado por Calmar, una MeadWestvaco Company.</p>		

FIG. 11

Tabla 11 Área bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora Por región de interés Tecnecio-99m		
Región de interés	Estadística descriptiva	Valor
Cavidad oral	N	18
	Media (STD)	3,36 (2,45)
	Mediana	3,13
	Mínimo – Máximo	0,34 - 8,30
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(2,06, 4,67)
Orofaringe proximal	N	18
	Media (STD)	1,83 (1,15)
	Mediana	1,48
	Mínimo – Máximo	0,42 - 4,18
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(1,22, 2,45)
Orofaringe total	N	16
	Media (STD)	6,01 (3,93)
	Mediana	5,28
	Mínimo – Máximo	1,02 - 15,43
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(3,91, 8,10)
Esófago	N	18
	Media (STD)	1,52 (0,69)
	Mediana	1,55
	Mínimo – Máximo	0,34 - 2,91
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(1,15, 1,89)
N = número de sujetos		
STD = desviaciones estándar		
n, para toda la estadística descriptiva, salvo N, son minutos.		

FIG. 12

Tabla 12		
Área bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora		
Por región de interés		
Indio DTPA		
Región de interés	Estadística descriptiva	Valor
Cavidad oral	N	16
	Media (STD)	2,69 (1,90)
	Mediana	2,15
	Mínimo – Máximo	0,17 - 6,39
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(1,68, 3,70)
Orofaringe proximal	N	16
	Media (STD)	1,63 (1,01)
	Mediana	1,31
	Mínimo – Máximo	0,17 - 3,38
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(1,09, 2,17)
Orofaringe total	N	16
	Media (STD)	5,83 (4,06)
	Mediana	4,54
	Mínimo – Máximo	1,19 - 15,92
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(3,66, 7,99)
Esófago	N	16
	Media (STD)	1,41 (0,67)
	Mediana	1,37
	Mínimo – Máximo	0,43 - 3,01
	Media del intervalo de confianza del 95 %	(1,05, 1,77)
N = número de sujetos		
STD = desviaciones estándar		
n, para toda la estadística descriptiva, salvo N, son minutos.		

FIG. 13

Área bajo la fracción retenida frente a la curva de tiempo de 0 a 1 hora por región de interés
 Tecnecio-99m

