

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 331**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007** **E 13187884 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2724720**

54 Título: **Composiciones de fenilefrina útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 408299

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MARTIN, KELLY LEE;
KHANOLKAR, JAYANT EKNATH;
GLEDHILL, DOUGLAS WILLIAM;
CRISS, SUSAN ELAINE;
RAMJI, NIRANJAN y
COSTEINES, ELAINE ROSE

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 667 331 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de fenilefrina útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones líquidas útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como resfriado, gripe, alergias, sinusitis y rinitis. Más especialmente, la invención se refiere a composiciones líquidas que comprenden fenilefrina, en donde las composiciones tienen un pH definido y están prácticamente exentas de aldehydos.

10 Antecedentes de la invención

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

Los productos para el alivio de múltiples síntomas pueden incluir varias sustancias farmacéuticamente activas tales como pseudoefedrina, fenilefrina, y fenilpropanolamina (descongestivos), guaifenesina (un expectorante), clorfeniramina, difenhidramina y dosilamina (antihistaminas), dextrometorfano (supresor de la tos), acetaminofeno, ibuprofeno, y aspirina (analgésicos).

Puesto que estas sustancias activas tienen diferentes propiedades y estabilidades, es un desafío formular composiciones completas que contienen sustancias activas en donde las sustancias activas sean completamente estables y eficaces. En particular, la estabilidad de determinadas sustancias farmacéuticamente activas ha sido un problema continuado, especialmente cuando se formula junto con otras sustancias activas. Frecuentemente, por ejemplo, las soluciones activas se decoloran, o una o más sustancias activas precipitan de la disolución o se degradan. Como ilustración, cuando se desea usar fenilefrina como sustancia farmacéuticamente activa, uno de los problemas habituales asociados con la formulación y el uso de la fenilefrina es la degradación. La fenilefrina se puede degradar en presencia de oxígeno, aldehydos, determinados ácidos incluidos ácido cítrico, y metales. También se ha notificado la degradación de fenilefrina, incluso en formas farmacéuticas sólidas.

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

45 Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones que comprenden: una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, hidrocloreto de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina, y mezclas de los mismos; en donde la composición tiene un pH de 2 a 5, en donde dicha composición comprende menos de 0,1 % de aldehydos totales en peso de la composición; comprendiendo además dicha composición un sabor, un edulcorante y una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de amonio y mezclas de los mismos. Las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, líquidos, elixires, cápsulas rellenas de líquido, gominolas rellenas de líquido, composiciones solubles, e inhalantes, pero son preferiblemente formas líquidas que se pueden administrar por vía oral. La invención se dirige además a métodos para tratar enfermedades respiratorias y síntomas de las mismas que comprende administrar por vía oral una composición como se describe en la presente memoria.

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

Descripción detallada de la invención

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

Excepto donde se presenten ejemplos específicos de valores medidos reales, los valores numéricos indicados en la presente memoria deberían considerarse como si estuvieran calificados por la palabra "aproximadamente".

A lo largo de esta descripción, se enumeran diversos documentos incluyendo, por ejemplo, publicaciones y patentes.

Todos los porcentajes y relaciones se calculan en peso, a menos que se indique de cualquier otra manera. Todos los porcentajes y relaciones se calculan sobre la base de la composición total a menos que se indique de cualquier otra manera.

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

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

Como también será obvio, todas las combinaciones de las realizaciones y características explicadas en la siguiente divulgación son posibles y pueden dar como resultado ejecuciones preferidas de la invención.

Composiciones de la presente invención

Las composiciones de la presente invención se definen en la presente memoria en un número de realizaciones, relacionadas todas ellas con los descubrimientos realizados por el inventor de la presente invención. En particular, los inventores han descubierto que las composiciones de la presente invención se hacen aceptablemente estables mediante la formulación a un pH definido, y mediante la formulación de las composiciones de modo que las composiciones están prácticamente exentas de aldehídos.

Fenilefrina

Las composiciones líquidas de la presente invención comprenden fenilefrina; sus formas libres y de sales de adición, y mezclas de las mismas, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 y está prácticamente exenta de aldehídos. Las sales de fenilefrina incluyen hidrocloreto de fenilefrina y bromohidrato de fenilefrina.

En una realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad de fenilefrina en el intervalo de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 20 mg de fenilefrina, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg y, de forma alternativa, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg de fenilefrina, todo por dosis de la composición. A modo de ejemplo no limitativo, una realización de la presente invención puede comprender aproximadamente 10 mg de fenilefrina, por dosis. Otra realización de la presente invención puede comprender aproximadamente 5 mg de fenilefrina, por dosis.

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

Sustancias farmacéuticamente activas adicionales

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

A modo de ilustración, las sustancias farmacéuticamente activas adicionales específicas incluyen, aunque no de forma limitativa, dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprofeno, aspirina, ketoprofeno, guaifenesina, ambroxilo, bromhexina, difenidramina, clorfeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bronfeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanilo, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindac, beclometaxona, meloxicam, fenoprotén, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamol, metoscopolamina, las formas libres y de sales de adición, y mezclas de los mismos.

En una realización, las sustancias farmacéuticamente activas adicionales específicas incluyen, aunque no de forma limitativa, dextrometorfano, acetaminofeno, doxilamina, y guaifenesina.

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

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

pH

Los inventores de la presente invención han descubierto que la fenilefrina, presente en las composiciones líquidas de la presente memoria, puede lograr una estabilidad mejorada, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, de forma alternativa, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,75, de forma alternativa adicional de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5, y de forma alternativa adicional de aproximadamente 3 a aproximadamente 4,5.

Estos resultados podrían explicarse, sin limitaciones teóricas de ninguna especie, sobre la base de la influencia del pH en la activación del núcleo del benceno por grupos fenólicos. En un medio ácido, el grupo fenólico no está disociado, mientras que en un medio alcalino existiría como ion fenóxido.

Independientemente del mecanismo o mecanismos reales, los presentes inventores consideran que el pH bajo, según se define en la presente memoria, ayuda en gran medida a la estabilización de la fenilefrina. Sin embargo, los investigadores también han resaltado que determinadas sustancias farmacéuticamente activas pueden reaccionar negativamente con determinados ácidos orgánicos tales como el ácido cítrico. Por tanto, cuando se utilizan determinados tampones (p. ej., tampón citrato), el tampón debe utilizarse en niveles bajos, usando solamente lo suficiente para alcanzar y mantener el pH deseado.

Como ejemplos no limitativos, las presentes composiciones pueden comprender uno o más acidulantes con el fin de alcanzar, y mantener, el pH definido en la presente memoria. La acidez se puede ajustar y mantener dentro del intervalo requerido por métodos conocidos y convencionales. Acidulante, como se utiliza en la presente memoria, significa una sustancia añadida a una composición para disminuir el pH de la composición.

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

Sustancialmente exentas de aldehídos

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

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

Los presentes inventores han descubierto que una eliminación sustancial de los aldehídos, según se define en la presente memoria, estabiliza en gran medida la composición resultante. Sin embargo, dado el deseo de proporcionar composiciones que sean estéticamente aceptables, la presente invención proporciona además alternativas opcionales a los sabores y aromas típicos que contienen niveles significativos de aldehído. Dichas alternativas se citan en la presente memoria como agentes estéticos no aldehídicos.

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

Como ejemplos adicionales, las presentes composiciones pueden comprender un agente estético no aldehídico tal como un éster seleccionado del grupo que consiste en butirato de etilo, acetato de bencilo, butirato de bencilo, isovalerato de alilo, caproato de alilo, butirato de etil-2-metilo, glicidato de etil metil fenilo, y mezclas de los mismos. El uso de estos ésteres afrutados puede generar fácilmente sabores similares a la cereza y bayas.

El cuerpo del sabor también puede ser importante para proporcionarle carácter y tolerancia. El uso de cetonas como las iononas es útil a este fin. A modo de ilustración, la oxanona (4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, cetona de frambuesa) junto con cantidades traza de iononas puede proporcionar este cuerpo.

Como ejemplo adicional, los compuestos tales como cis-3-hexenol y acetato de trans-2-hexenilo pueden añadirse al sabor. Furaneol y maltol pueden añadir un matiz a caramelo.

Además, las composiciones de la presente invención pueden comprender de forma opcional zumos concentrados con bajo contenido en aldehídos como agentes saborizantes.

Las composiciones de la presente invención pueden contener de forma opcional de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 5 %, de forma alternativa de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % y, de forma alternativa, de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 1,5 % de agentes estéticos no aldehídicos, todo en peso 20 de la composición.

Otros componentes opcionales de las presentes composiciones

Cualquiera o todos los componentes asociados de forma típica con enfermedades respiratorias y productos de tratamiento sintomático se pueden utilizar según sea necesario o como componentes opcionales en la presente memoria. Por 25 ejemplo, en la patente US-5.196.436 se describen componentes ilustrativos.

Edulcorantes

Las presentes composiciones líquidas comprenden un azúcar y/u otro edulcorante para proporcionar dulzor y enmascaramiento del sabor de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas así como

PCT/IB2007/051469

30 para proporcionar algo de cuerpo y espesor. Se puede usar sacarosa, o azúcar de mesa, a menudo en forma líquida. Sin embargo, la sacarosa puede hidrolizarse en sus azúcares constituyentes, especialmente glucosa y fructosa. La glucosa es un aldehído, y por tanto es menos deseable para su uso en la presente invención. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto en la presente memoria que el efecto del azúcar sobre la fenilefrina es inferior al de los sabores y aromas tradicionales que contienen aldehído. Sin embargo, se puede conseguir una estabilidad mejorada cuando se utilizan bajos niveles de azúcar, además de la inclusión de un agente estético no aldehídico si se utiliza un agente estético, de forma que la composición permanezca sustancialmente exenta de aldehídos como se describe en la presente memoria. Grados de pureza relativamente elevados de azúcares, que han experimentado menos hidrólisis a monosacáridos, pueden ayudar también a disminuir los niveles de aldehídos. También se puede usar jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, aunque es menos deseable porque contiene aldehídos.

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

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

Si se utilizan dichas soluciones de alcohol azucarado, se pueden utilizar en un intervalo de aproximadamente 0 % a aproximadamente 30 % de solución en peso de la composición y, de forma alternativa, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % de solución en peso de la composición, en donde la solución de alcohol azucarado puede comprender de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % de alcohol azucarado en peso de la solución de alcohol azucarado. Por ejemplo, se puede usar una solución de 70 % en peso de alcohol azucarado a un 20 % en peso de la composición, resultante en 14 % de alcohol azucarado en peso de la composición.

Los niveles de edulcorante también se pueden complementar mediante el uso de un edulcorante artificial. Los ejemplos no limitativos de edulcorantes artificiales se seleccionan de sacarina sódica, acesulfamo potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrochalcona, taumatina, neotame,

ciclamatos, y mezclas de los mismos. Generalmente, dichos edulcorantes artificiales son sólidos cuando se utilizan en composiciones edulcorantes tales como las de la presente invención.

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

Disolventes

Los presentes componentes líquidos comprenden de forma típica un disolvente. En una realización, el disolvente es soluble en agua o miscible en agua. Como se utiliza en la presente memoria, disolvente significa una sustancia utilizada para disolver fenilefrina y/u otra(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s).

Los ejemplos no limitativos de disolventes se pueden seleccionar de agua, propilenglicol, etanol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos.

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

El nivel de cada disolvente que constituye la mezcla depende de la solubilidad de la(s) sustancia(s) activa(s) y las ventajas estéticas buscadas por el formulador. Por ejemplo, para las composiciones de la presente invención, la composición puede comprender de forma opcional de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % de disolventes totales, o de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, o de aproximadamente 60 % a aproximadamente 85 % de disolventes totales, todo en peso de la composición. Los intervalos ilustrativos de los disolventes totales proporcionados anteriormente no incluyen el disolvente que pueda haber presente en una solución de azúcar, si se utiliza una solución de azúcar líquida en la composición.

Quelantes de metal

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

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

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

Agentes reductores

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

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

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

Los agentes reductores útiles en la presente invención opcionalmente pueden tener valores de E^0 superiores a aproximadamente -0,119 V, y de forma alternativa de aproximadamente -0,119 V a +0,250 V. Los agentes reductores ilustrativos se seleccionan de las sales de metabisulfito y bisulfito, incluidas sus sales de sodio y potasio, ditiotreitól, tiourea, tiosulfato sódico, ácido tioglicólico, terc-butilhidroquinona (TBHQ), acetilcisteína, hidroquinona, sales de éstos, y mezclas de éstos.

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

Sales

Las presentes composiciones comprenden una sal, tal como una sal de cloruro que según se ha descubierto adicionalmente proporcionan ventajas de estabilidad potenciales. Las sales incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de amonio, y mezclas de los mismos.

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

Métodos de la presente invención

En otra realización, la presente invención se dirige a métodos para tratar una enfermedad respiratoria que comprende administrar oralmente una composición como se describe en la presente memoria a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. En la presente memoria, el término “enfermedad respiratoria” abarca una amplia gama de dolencias respiratorias, que incluyen infecciones víricas como la gripe y el resfriado común, así como alergias, sinusitis, rinitis, y similares. Como se usa además en la presente memoria, “tratamiento”, con respecto a enfermedades respiratorias significa que la administración de la composición citada evita, alivia, mejora, inhibe o mitiga uno o más síntomas de la enfermedad respiratoria y la propia enfermedad respiratoria, o cualquier otra ventaja con respecto a la enfermedad respiratoria en un sujeto mamífero necesitado de la misma, preferiblemente en seres humanos. Como tal, esto incluye, por ejemplo: evitar la aparición en un mamífero de una enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados, por ejemplo, cuando el mamífero tiene una predisposición a adquirir la enfermedad respiratoria, pero todavía no se ha diagnosticado su enfermedad; inhibir la enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados; y/o aliviar, invertir o curar la enfermedad respiratoria o sus síntomas asociados. En la medida en que los métodos de la presente invención están dirigidos a prevenir una enfermedad respiratoria se entiende que el término “prevenir” no exige que la enfermedad respiratoria se evite en su totalidad. En su lugar, en la presente memoria, el término “prevenir” o similares se refiere a la capacidad del experto en la materia para identificar la susceptibilidad a una enfermedad respiratoria (tal como, por ejemplo, en seres humanos durante los meses de invierno) de forma que dicha administración de las composiciones citadas puede tener lugar antes de la presentación de los síntomas asociados con la enfermedad.

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

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

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

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

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

Ejemplos

- 10 Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente a título ilustrativo y no deben interpretarse como limitaciones de la presente invención.

- 15 Las composiciones siguientes pueden prepararse de la siguiente manera. En primer lugar, se añaden propilenglicol, alcohol y glicerina a un recipiente limpio. Se añade(n) la(s) sustancia(s) farmacéuticamente activa(s) incluidas, por ejemplo, acetaminofeno, dextrometorfano, doxilamina, y sabor y se agitan hasta que se disuelven. En otro recipiente, se añade agua para disolver la fenilefrina, el color, los agentes tamponadores, los edulcorantes, y EDTA. La solución acuosa se añade a la solución de propilenglicol. La solución resultante se mezcla con el azúcar líquido y más agua para llevar el volumen a 100 % (es decir, c.s.) y la composición se mezcla hasta que la mezcla es homogénea.

Ejemplo 1

Se ilustran a continuación diversos ejemplos no limitativos de composiciones de la presente invención.

Materias primas	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Propilenglicol	40	40	20	10	30
Succinato de doxilamina	0,08	0,08	0,04	0,04	0,08
Dextrometorfano HBr	0,13	0,13	0,07	0,07	0,13
Acetaminofeno	4,43	4,43	2,17	2,17	4,43
Alcohol	8,52	8,52	8,52	8,52	8,52
Anetol (agente saborizante)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Glicerina	10	10	10	10	10
Agua purificada	5	5	3,505	9,94	5
Tono verde	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Citrato sódico anhidro	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
Ácido cítrico (anhidro)	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36
Fenilefrina HCl	0,07	0,07	0,03	0,03	0,07
Sacarina sódica	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Azúcar líquido	28,31	31,11	55	58,57	21,16
EDTA Disódico	1	0,05	0,05	0,05	
Sorbitol líquido 70 %					20
Antioxidante beta caroteno			2,00		
Agua hasta el 100 %	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
pH	3,85	4,16	4,12	3,74	4,10

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

Succinato de doxilamina comercializado por Honeywell Iropharm, Wicklow, Irlanda

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

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

- 30 Alcohol (etanol) comercializado por Grain Processing Corp., Muscatine, IA, EE. UU.

Anetol, comercializado por IFF Dayton, NJ, EE. UU.

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

Tono verde comercializado por Sensient Pharmaceuticals Tech, St. Louis, MO, EE. UU.

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

- 35 Ácido cítrico comercializado por ADM, Cork, Ireland

Fenilefrina HCL comercializada por Iwaki, Ku Tokyo, Japan

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

Azúcar líquido comercializado por Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, EE. UU.
 EDTA disódico comercializado por Akzo Nobel, ZG Herkenbosch, Países Bajos
 Sorbitol Liquid comercializado por Roquette, Keokuk, IA, EE. UU.
 Caroteno B comercializado por Hoffman-LaRoche, Postfach, CH 4070, Basel, Suiza

5

Ejemplo 2

MATERIA PRIMA	p/p
Agua	C.S.
Carboximetilcelulosa sódica	0,10
Azúcar líquido	17
Fenilefrina HCl	0,07
Propilenglicol	40
Sorbitol	20
Glicerina	5
Dextrometorfano HBr	0,13
Alcohol	4,25
Refrescante	0,02
Sabor	0,33
Agua	5,27
Benzoato sódico	0,1
Ácido cítrico	0,14
Cloruro sódico	0,50
Sacarina sódica	0,09
Agente colorante	0,003
pH	4,5

Carboximetilcelulosa sódica comercializada por Hercules, Hopewell, VA, EE. UU.
 Azúcar líquido comercializado por Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, EE. UU.
 Fenilefrina HCL comercializada por Iwaki, Ku Tokyo, Japan
 Propilenglicol comercializado por Dow Chemical, Plaquemine, LA, EE. UU.
 Sorbitol comercializado por Roquette, Keokuk, IA, EE. UU.
 Glicerina comercializada por The Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, EE. UU.
 Dextrometorfano HBr comercializado por Divis Hyderabad, India

15 Alcohol (etanol) comercializado por Grain Processing Corp., Muscatine, IA, EE. UU.

Refrigerante comercializado por Takasago International Corp., Tokio, Japón

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

Benzoato sódico comercializado por DSM, Rotterdam, Países Bajos

Ácido cítrico comercializado por ADM, Cork, Ireland

20 Cloruro sódico comercializado por Morton, Ritman, OH, EE. UU.

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

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

25 Todos los documentos citados en la Descripción detallada de la invención se incorporan, en su parte relevante, como referencia en la presente memoria; la cita de cualquier documento no debe interpretarse como una admisión de que se trata de una técnica anterior con respecto a la presente invención. En el caso de que algún significado o definición de un término del presente documento escrito entre en conflicto con algún significado o definición del término de un documento incluido a título de referencia, prevalecerá el significado o definición concedido al término del presente documento escrito.

30 Si bien se han ilustrado y descrito modalidades específicas de la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse otros diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, las reivindicaciones siguientes pretenden cubrir todos esos cambios y modificaciones contemplados dentro del ámbito de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida que comprende: una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, hidrocloreto de fenilefrina, bromohidrato de fenilefrina, y mezclas de los mismos; en donde dicha composición tiene un pH de 2 a 5, en donde dicha composición comprende menos de 0,01 % de aldehídos totales en peso de la composición; comprendiendo además dicha composición un sabor, un edulcorante y una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de amonio y mezclas de los mismos.
2. La composición según la reivindicación 1 que además comprende un alcohol azucarado, preferiblemente el alcohol azucarado se selecciona del grupo que consiste en glicerina, sorbitol, maltitol, y manitol.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2 que tiene un pH de 2 a 4,75, preferiblemente de 3 a 4,5.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende una sustancia farmacéuticamente activa adicional; en donde dicha sustancia farmacéuticamente activa adicional se selecciona del grupo que consiste en antitusígenos, antihistamínicos, antihistamínicos no sedantes, descongestivos, expectorantes, analgésicos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, demulcentes, y mezclas de los mismos; preferiblemente en donde dicha sustancia farmacéuticamente activa adicional se selecciona del grupo que consiste en dextrometorfano, acetaminofeno, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ibuprofeno, aspirina, ketoprofeno, guaifenesina, ambroxilo, bromhexina, difenidramina, clorfeniramina, doxilamina, triprolidina, clemastina, pirilamina, prometazina, cetirizina, loratidina, oxicodona, hidrocodona, naproxeno, bronfeniramina, carbinoxamina, cafeína, benzonatato, feniramina, fentanilo, azatedina, desloratadina, carbamazepina, buprenorfina, hidromorfona, indometacina, oximorfona, fenol, codeína, mesalamina, diclofenaco, sulindac, beclometaxona, meloxicam, fenoprotén, mometasona, mentol, benzocaína, dipiridamol, metoscopolamina, las formas libres y de sales de adición de los mismos, y mezclas de los mismos.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un agente quelante; en donde dicho agente quelante se selecciona del grupo que consiste en: ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), EDTA tetrasódico, hexametáfosfato sódico (SHMP), ácido cítrico, ácido fosfórico, di(hidroxietyl)glicina, 8-hidroxiquinolina, sales de los mismos y mezclas de los mismos; preferiblemente en donde dicho agente quelante se selecciona del grupo que consiste en: sales de calcio de ácido etilendiaminotetraacético.
6. La composición según la reivindicación 5 que comprende de 0,0001 % a 1 % de dicho agente quelante, en peso de dicha composición, preferiblemente de 0,01 % a 0,3 % de dicho agente quelante, en peso de dicha composición.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un disolvente en donde al menos un disolvente es seleccionado del grupo que consiste en: agua, propilenglicol, etanol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos; en donde dicha composición comprende de 40 % a 95 % de disolventes totales, en peso de dicha composición, preferiblemente de 50 % a 90 % de disolventes totales, en peso de dicha composición, preferiblemente de 60 % a 85 % de disolventes totales, en peso de dicha composición.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende un agente reductor; en donde dicho agente reductor se selecciona del grupo que consiste en metabisulfito y bisulfito, ditionitrito, tiourea, tiosulfato de sodio, ácido tioglicólico, hidroquinona de terbutilo, acetilcisteína, hidroquinona, sales de los mismos y mezclas de los mismos.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende de 0,025 % a 5 % de dicho sabor, en peso de dicha composición.
10. La composición según la reivindicación 9, en donde el sabor se selecciona del grupo que consiste en ésteres, cetonas y alcoholes.
11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicho edulcorante comprende sacarosa o un edulcorante artificial, en donde dicho edulcorante comprende de 0,0001 % a 5 % de dicho edulcorante artificial, en peso de dicha composición; y en donde dicho edulcorante artificial se selecciona del grupo que consiste en: sacarina sódica, acesulfamo potasio, sacaralosa, aspartamo, glicirricinato de monoamonio, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina, neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos.
12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de 0,0001 % a 2 % de dicha sal, en peso de dicha composición, comprendiendo preferiblemente de 0,25 % a 1 % de dicha sal, en peso de dicha composición.

13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende de 0,0001 % a 1 % de fenilefrina, en peso de la composición.
- 5 14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es para usar en el tratamiento de una enfermedad respiratoria y en donde dicha composición es administrada por vía oral.
- 10 15. La composición líquida para usar según la reivindicación 14, en donde dicha composición se administra en volúmenes de dosis totales de 5 ml a 50 ml de dicha composición por dosis; y en donde dicha composición se administra al menos una vez al día.