

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 257**

51 Int. Cl.:

A61K 8/84 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2015 PCT/US2015/017895**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15131000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2015 E 15712204 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3110396**

54 Título: **Medicamento con una percepción reducida del sabor amargo**

30 Prioridad:

27.02.2014 US 201461945437 P

20.10.2014 US 201462065843 P

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

24.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIN, YAKANG;
SREEKRISHNA, KOTI;
NEWLON, JASON WILLIAM y
FINDLEY, MOLLY CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 687 257 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

Medicamento con una percepción reducida del sabor amargo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un medicamento líquido que comprende un polyquaternium de bajo peso molecular para modular el amargor, más especialmente a un bajo nivel de polyquaternium-2 para modular el amargor.

10 Antecedentes de la invención

Se considera que existen cinco sensaciones de sabor, dulce, salado, ácido, amargo, y umami. A muchas personas no les gustan las cosas que son demasiado amargas y que perciben como desagradables, ásperas o de otro modo desagradables. El amargor es el más sensible a los sabores y se cree que es un mecanismo de defensa para proteger el cuerpo contra la ingesta de sustancias tóxicas, pues se sabe que una gran cantidad de compuestos amargos naturales son tóxicos.

Sin embargo, muchos medicamentos, especialmente medicamentos líquidos, tienen un sabor amargo asociado con ellos debido a los principios activos y excipientes. Los medicamentos a menudo contienen saborizantes y edulcorantes para contrarrestar el amargor asociado con las sustancias activas y los excipientes. A pesar de estos esfuerzos, muchos medicamentos aún poseen un sabor y/o regusto desagradable. Esto hace que algunos consumidores eviten y/o teman tomar medicamentos debido al sabor desagradable.

Por tanto, existe la necesidad de un medicamento, especialmente un medicamento líquido, con menor amargor.

25 Sumario de la invención

Se proporciona un medicamento líquido con menor amargor según la reivindicación 1.

30 Breve descripción de los dibujos

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que indican especialmente y reivindican de forma específica el objeto de la presente invención, se cree que la invención será más fácilmente comprendida a partir de la siguiente descripción cuando se considera junto con los dibujos que la acompañan, en donde:

35 La Fig. 1A muestra la estructura molecular del polyquaternium-2;

la Fig. 1B muestra la estructura molecular del polyquaternium-17;

40 la Fig. 1C muestra la estructura molecular del polyquaternium-18;

la Fig. 2 compara la modulación del amargor de las soluciones con diferentes polímeros solubles en agua en un ensayo para receptores de gusto;

45 la Fig. 3 compara la modulación del amargor de las soluciones con diferentes polímeros solubles en agua en un ensayo para receptores de gusto;

la Fig. 4A compara la modulación del amargor de soluciones que contienen una sustancia activa y una concentración de polyquaternium-2 en un ensayo para receptores de gusto;

50 la Fig. 4B compara la modulación del amargor de soluciones que contienen una sustancia activa y una concentración de polyquaternium-2 en un ensayo para receptores de gusto;

55 la Fig. 4C compara la modulación del amargor de soluciones que contienen una sustancia activa y una concentración de polyquaternium-2 en un ensayo para receptores de gusto;

la Fig. 4D compara la modulación del amargor de soluciones que contienen una sustancia activa o un excipiente y una concentración de polyquaternium-2 en un ensayo para receptores de gusto;

60 la Fig. 5 compara la modulación del amargor de las formulaciones completas que contienen una o más sustancias activa y excipientes en un ensayo para receptores de gusto;

65 la Fig. 6 muestra la intensidad amarga de un Descriptive Profile Panel (Panel de perfil descriptivo - DPP) de seis composiciones diferentes que contienen una base de high fructose corn syrup (jarabe de maíz de alto contenido en fructosa - HFCS), guaifenesina y concentraciones diferentes de polyquaternium-2; y

la Fig. 7 muestra la intensidad amarga de un Descriptive Profile Panel (Panel de perfil descriptivo - DPP) de dos ejemplos que contienen cuatro sustancias activas y un ejemplo contiene polyquaternium-2.

Descripción detallada de la invención

5 Muchos medicamentos, especialmente medicamentos líquidos, tienen un sabor amargo asociado con ellos debido a los principios activos y excipientes. Se ha descubierto de forma sorprendente que el polyquaternium-2 puede modular significativamente el amargor en medicamentos líquidos.

10 Se probaron varios polímeros, incluidos otros compuestos policuaternarios, en ensayos de células de papilas gustativas *in vitro* para determinar si pueden servir como bloqueador amargo. El polyquaternium-2 moduló el amargor de la guaifenesina (GG) en los ensayos celulares mejor que cualquier otro polímero, incluidos los compuestos policuaternarios que tienen una estructura química similar. El polyquaternium-17 y/o el polyquaternium-18 son estructuralmente análogos al polyquaternium-2 y pueden usarse en combinación con el polyquaternium-2.

15 Aunque el polyquaternium-2 redujo significativamente el amargor de la GG, una de las sustancias activas más amargas, considerando los ensayos *in vitro*, no modula el amargor de todas las sustancias activas en la misma medida. Por ejemplo, el polyquaternium-2 moduló significativamente el amargor de la fenitoína, el omeprazol, el extracto de jambú y el acetaminofeno (APAP), pero tuvo poco efecto sobre sustancias activas amargas, tales como la dicalclomina, la hidroxizina, la prometazina, la doxepina y la difenhidramina.

20 Además, se descubrió, sorprendentemente, que el polyquaternium-2 modulaba el amargor mejor a la concentración relativamente baja de aproximadamente 0,1 %, en comparación con concentraciones más altas.

25 Como se utiliza en la presente memoria, "dosis" se refiere a un volumen de medicamento, tal como medicamento líquido, que contiene una cantidad de un principio activo adecuada para su administración en una única ocasión, según la práctica médica razonable. Una dosis puede administrarse por vía oral. En un ejemplo, una dosis puede ser aproximadamente 30 ml, en otro ejemplo aproximadamente 25 ml, en otro ejemplo aproximadamente 20 ml, en otro ejemplo aproximadamente 15 ml y en otro ejemplo aproximadamente 10 ml. En otro ejemplo, una dosis de medicamento líquido puede ser de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 75 ml, en otro ejemplo de aproximadamente 15 ml a aproximadamente 50 ml, en otro ejemplo de aproximadamente 25 ml a aproximadamente 40 ml y, en otro ejemplo, de aproximadamente 28 ml a aproximadamente 35 ml. La concentración de ingredientes activos se puede ajustar para proporcionar las dosis adecuadas de sustancias activas con el tamaño de la dosis líquida. En un ejemplo, la dosis está pensada para ser administrada cada 4 horas, en otro ejemplo cada 6 horas, en otro ejemplo cada 8 horas y, en otro ejemplo, cada 12 horas.

35 Como se utiliza en la presente memoria, "medicamento" se refiere a medicamentos, tales como productos farmacéuticos, incluidos medicamentos recetados, medicamentos sin receta, medicamentos de venta libre y combinaciones de los mismos. En algunos ejemplos, un medicamento puede ser un suplemento.

40 Como se utiliza en la presente memoria, se entiende que los artículos "un" y "uno/una" significan uno o más del material que se reivindica o se describe, por ejemplo, "una sustancia activa" o "un disolvente".

45 La composición de la presente invención puede contener, 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 formas de dosificación previstas para el uso o consumo por seres humanos.

50 Se ha descubierto que el polyquaternium-2 puede añadirse a las composiciones, especialmente medicamentos líquidos, para reducir el amargor. El polyquaternium-2 tiene el número de registro CAS 68555-36-2 y el nombre químico es Poli[bis(2-cloroetil)éter-1,3-bis[3-(dimetilamino)propil]urea] y está disponible comercialmente como Mirapol® A 15 (comercializado por Rhodia, Cranbury, New Jersey). La estructura molecular del polyquaternium-2 se muestra en la Fig. 1A. El polyquaternium-17 (número de registro CAS 148506-50-7) y el polyquaternium-18 (número de registro CAS 113784-58-0) son estructuralmente análogos al polyquaternium-2 y pueden usarse además del polyquaternium-2 para modular el amargor. La estructura molecular del polyquaternium-17 se muestra en la Fig. 1B y la estructura molecular del polyquaternium-18 se muestra en la Fig. 1C.

60 La Fig. 2 compara la modulación del amargor de una solución de control que comprende guaifenesina 2 mM (GG) con soluciones que comprenden GG 2 mM y uno de siete polímeros solubles en agua a concentraciones que varían de 0,33 % a 0,01 %. Los resultados de la Fig. 2 son de un ensayo *in vitro* para receptores de gusto, como se describe a continuación en la memoria. Los cultivos y ensayos celulares proporcionan un método *in vitro* para detectar el amargor que puede imitar la respuesta *in vivo*.

65 Los polímeros solubles en agua que se sometieron fueron los siguientes a concentraciones que variaban de 0,01 % a 0,33 %:

- Polyquaternium-6 comercializado como Mirapol® 100 [n.º CAS 26062-79-3] (comercializado por Rhodia, Cranbury, New Jersey)
- Polyquaternium-2 comercializado como Mirapol® A 15 [n.º CAS 68555-36-2] (comercializado por Rhodia, Cranbury, New Jersey)
- Polyquaternium-7 comercializado como Mirapol® 550 [26590-05-6] (comercializado por Rhodia, Cranbury, New Jersey)
- Polyquaternium-7 comercializado como Merquat™ 2200 [n.º CAS 26590-05-6] (comercializado por Lubrizol, Deer Park, Texas)
- Polyquaternium-16 comercializado como Luviquat® FC550 [n.º CAS 95144-24-4] (comercializado por BASF, Florham Park, New Jersey)
- Polyquaternium D16 comercializado por Luviquat® FC 905 [n.º CAS 95144-24-4] (comercializado por Crescent Company, Islandia, New York)
- Polyquaternium-44 comercializado como polímero para el cuidado Luviquat® [n.º CAS 150599-70-5] (comercializado por BOC Sciences, Shirley, New York)

Los receptores de gusto se activaron como se describe en el ensayo para receptores de gusto de la presente memoria. La activación observada se presenta como un % del valor de control. El valor de control es activación mediante una solución de GG 2 mM sin polímeros añadidos. Los resultados de este ensayo mostraron que solo el polyquaternium-2 bloqueaba por completo la activación de los receptores celulares de gusto por parte de la GG. Esto es especialmente sorprendente, ya que la GG es una de las sustancias activas más amargas utilizadas en medicamentos líquidos. Otros polímeros, incluidos el polyquaternium-6 y el polyquaternium D16 (Luviquat® 905) también mostraron una cierta reducción, sin embargo la modulación no era dependiente de la dosis.

La Fig. 3 compara la modulación del amargor de una solución que comprende GG 2 mM con uno de cuatro polímeros solubles en agua a concentraciones que varían de 0,01 % a 0,00003 %. Los cuatro polímeros solubles en agua eran polyquaternium-6 (Mirapol® 100), polyquaternium-2 (Mirapol® A15), polyquaternium D16 (Luviquat® FC 550), y polyquaternium D16 (Luviquat® FC 905). Para generar los resultados de la Fig. 3 se utilizó el mismo ensayo del método del receptor de gusto descrito en la presente memoria y para la Fig. 2. Las concentraciones más bajas del polímero se seleccionaron para ayudar a diferenciar mejor la capacidad potencial de los polímeros para proporcionar bloqueo amargo *in vivo*.

De nuevo, el polyquaternium-2 proporcionó la mayor reducción en el amargor de la solución de GG 2 mM. Al 0,01 %, el amargor se redujo a menos de 20 % del amargor del control. Además, el polyquaternium-2 fue la única composición que mostró un bloqueo dependiente de la dosis.

Puesto que el polyquaternium-2 fue eficaz para bloquear el amargor en el ensayo para receptores de gusto, era deseable comprender si el polyquaternium-2 era eficaz contra todas las sustancias activas amargas o para determinadas sustancias activas amargas. Como se muestra en las Fig. 4A, 4B, y 4C, se descubrió que el polyquaternium-2 solo bloqueaba determinados principios activos amargos y tenía un efecto escaso o nulo en otros.

Las Figs. 4A, 4B y 4C comparan la modulación del amargor, si la hay, de las soluciones que contienen una sustancia activa y una concentración de polyquaternium-2. La concentración de polyquaternium-2 varía entre 0,00041 % a 0,1 %. Como control se utilizó GG a una concentración de 2 mM sin polyquaternium-2. Las sustancias activas se seleccionaron porque se utilizan frecuentemente en medicamentos y se sabe que son amargas. Los resultados de las Figs. 4a, 4B y 4C son de un ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria.

La Fig. 4A compara la modulación del amargor, si la hay, de las soluciones que comprenden sustancia activa 250 µM y una concentración de polyquaternium-2. Los activos de la Fig. 4A son diclomina, hidroxizina, prometazina, doxepina y GG 2 mM. La Fig. 4A muestra que el polyquaternium-2 tiene en el mejor de los casos una actividad de bloqueo del amargor muy débil para la diclomina, la hidroxizina, la prometazina y la doxepina. Sin embargo, la Fig. 4A no muestra un efecto dependiente de la dosis y, por lo tanto, el polyquaternium-2 no es probablemente un bloqueador específico para estas sustancias activas.

Las sustancias activas de la Fig. 4B son diltiazem 1 mM, fenitoína 2 mM y difenhidramina 1 mM. El polyquaternium-2 bloqueó algo del amargor del diltiazem, pero no muestra un efecto dependiente de la dosis y por tanto el polyquaternium-2 probablemente no es un bloqueador específico para el diltiazem. El polyquaternium-2 bloqueó intensamente el amargor de la fenitoína y el omeprazol y el polyquaternium-2 tuvo poco o ningún efecto sobre la difenhidramina.

Las sustancias activas sometidas a ensayo en la Fig. 4C incluían cetirizina 1 mM, enalapril 1 mM, extracto de jambú (*Acmella oleracea*) 0,25 % (comercializado como Jambu SE WS de Naturex™, South Hackensack, New Jersey) y acetaminofeno 10 mM (APAP). El polyquaternium-2 bloqueó parte del amargor de la cetirizina. El polyquaternium-2 no mostró un bloqueo del amargor de enalapril dependiente de la dosis. Sin embargo, el polyquaternium-2 muestra un fuerte efecto dependiente de la dosis en el bloqueo de jambú y APAP.

La Fig. 4D compara la modulación del amargor, si la hay, de soluciones que contienen una sustancia activa o un excipiente y polyquaternium-2 a 0,01 % en el ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a

5 continuación en la memoria. Las composiciones sometidas a ensayo fueron clorhidrato de pseudoefedrina 5 mM, terpinina 2 mM, prednisolona 2,5 mM, famotidina 2,5 mM, 1,10-fenantrolina 0,5 mM, eritromicina 0,5 mM, sacarina 0,5 mM, propilenglicol 3 % y se utilizó GG 2 mM como control. El polyquaternium-2 moduló el amargor en todas las composiciones, incluidos componentes que eran muy amargos, como la 1,10-fenantrolina, la sacarina y el propilenglicol. Sorprendentemente, el polyquaternium-2 bloqueó por completo el amargor de la sacarina y redujo sustancialmente el amargor tanto del propilenglicol como de la 1,10-fenantrolina.

10 En un ejemplo, el polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17, y/o el polyquaternium-18 puede reducir el amargor de un principio activo seleccionado del grupo que consiste en GG, APAP, extracto de jambú, cetirizina, fenitoína, omeprazol, 1,10-fenantrolina, y combinaciones de los mismos.

15 La Fig. 5 compara diez formulaciones completas diluidas a 0,617 % con las mismas diez formulaciones diluidas a 0,617 % con polyquaternium-2 0,02 % del ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria. Los resultados se indican a continuación en la tabla 1. La Fig. 6 también incluye una formulación con GG 2 mM y lonomicina 10 µM, sal de calcio, que se usaron como controles.

Tabla 1

Formulación	Tamaño de dosis	Ingredientes activos por dosis	Excipientes
DEFEND de Hyland® para el resfriado y la tos (N.º de lote 114220)	15 ml	<i>Allium cepa</i> 6X, Hepar sulfuris calcareum 12X, <i>Hydrastiscanadensis</i> 6X, Natrum Muraticum 6X, Phosphorus 12X, <i>Pulsatilla</i> 6X, Sulphur 12X	Ácido cítrico, extracto de glycyrrhiza, agua purificada, benzoato sódico N.F., glicerina vegetal.
Descongestionante PediaCare® (N.º de lote 18263)	5 ml	Fenilefrina HCl (2,5 mg)	Carboximetilcelulosa sódica, ácido cítrico, edetato disódico, FD&C red n.º 40, saborizantes, glicerina, benzoato sódico, citrato sódico, sorbitol, sacaralosa, agua
Chestal® Honey (n.º de lote M0092897)	9,9 ml (2 cucharaditas estadounidenses)	Antimonium tartaricum 6C, Bryonia 3C, Coccus cacti 3C, <i>Drosera</i> 3C, <i>Ipecacuanha</i> 3C, <i>Pulsatilla</i> 6C, <i>Rumex crispus</i> 6C, Spongia tosta 3C, <i>Sticta pulmonaria</i> 3C	Ácido cítrico, miel, agua purificada, benzoato sódico, sacarosa
Way®, Umcka® ColdCare de Nature, sabor menta-mentol (N.º de lote 125637)	7,5 ml	Pelargonio sidoides 1X	Alcohol (8,2 %), fructosa, mentol natural, saborizante de menta natural, agua purificada, glicerina de fuente vegetal
Para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a Nyquil® sin Doxilamina	30 ml	Acetaminofeno (650 mg), y dextrometorfano HBr (30 mg)	Ácido cítrico, citrato sódico dihidratado, FD&C blue n.º 1, red n.º 40, agua purificada, sacarina, acesulfamo potasio, sodio, propilenglicol, alcohol, PEG-8, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, saborizante
Para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a NyQuil® sabor cereza sin Doxilamina	30 ml	Acetaminofeno (650 mg), y dextrometorfano HBr (30 mg)	Ácido cítrico, citrato sódico dihidratado, FD&C blue n.º 1, red n.º 40, agua purificada, sacarina, acesulfamo potasio, sodio, propilenglicol, alcohol, PEG-8, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa, saborizante
Para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a NyQuil® exento de alcohol sin Clorfeniramina	30 ml	Acetaminofeno (650 mg), y dextrometorfano HBr (30 mg)	Ácido cítrico, citrato sódico dihidratado, red n.º 40, saborizante, agua purificada, sacarina, acesulfamo potasio, sodio, propilenglicol, benzoato sódico, carboximetilcelulosa sódica, PEG-8, jarabe de maíz con alto contenido de fructosa
DayQuil® para el alivio del resfriado y la gripe	30 ml	Acetaminofeno (325 mg), Dextrometorfano HBr (10 mg) y	Ácido cítrico, FD&C yellow n.º 6, saborizante, glicerina,

(N.º de lote 124917193U)		Fenilefrina HCl (5 mg)	propilenglicol, agua purificada, sacarina sódica, benzoato sódico, cloruro sódico, citrato sódico, sorbitol, sacaralosa, goma xantano
DayQuil® Severe	30 ml	Acetaminofeno (650 mg), Guaifenesina (400 mg), Dextrometorfano HBr (20 mg), y Fenilefrina HCl (10 mg)	Ácido cítrico, FD&C yellow n.º 6, saborizante, glicerina, propilenglicol, agua purificada, sacarina sódica, benzoato sódico, cloruro sódico, citrato sódico, sorbitol, sacaralosa, goma xantano
Mucinex® Fast-Max® DM Max (N.º de lote 1002471)	20 ml	Dextrometorfano HBr (20 mg) Guaifenesina (400 mg)	Ácido cítrico anhidro, dextrosa, D&C red n.º 33, FD&C red n.º 40, saborizantes, glicerina, metilparabeno, sorbato de potasio, propilenglicol, propilparabeno, agua purificada, sacarina sódica, hidróxido de sodio, sacaralosa, goma xantano

En los ensayos de la Fig. 6, el polyquaternium-2 a 0,02 % fue eficaz en términos de reducción completa o reducción sustancial del amargor de todas las formulaciones completas. El polyquaternium-2 redujo completa o casi completamente el amargor de Nature's Way® Umcka™ ColdCare, el producto para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a Nyquil® sin doxilamina, el producto para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a Nyquil® sabor cereza sin doxilamina, el producto para el alivio nocturno del resfriado y la gripe similar a NyQuil® exento de alcohol sin clorfeniramina, y DayQuil®. El polyquaternium-2 al 0,02 % redujo significativamente el amargor de DayQuil® Severe y Mucinex® Fast-Max® DM Max.

En un ejemplo, el polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17 y/o polyquaternium-18, puede reducir el amargor global de una composición en al menos aproximadamente 5 % en comparación con una composición idéntica sin el polyquaternium-2 como se determina mediante el ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 10 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 20 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 30 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 40 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 50 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 60 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 65 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 70 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 75 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 80 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 85 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 90 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 93 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 95 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 97 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 98 %, en otro ejemplo en al menos aproximadamente 99 % y en otro ejemplo en al menos aproximadamente 100 %.

En otro ejemplo, el polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17 y/o polyquaternium-18, puede reducir el amargor global de una composición en comparación con una composición idéntica sin el polyquaternium-2, según lo determinado por el ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria. En otro ejemplo, el polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17 y/o polyquaternium-18, puede reducir el amargor global de una composición en comparación con una composición que contiene GG y sin el polyquaternium-2, según lo determinado por el ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria.

En otro ejemplo, la composición puede tener un amargor global inferior a aproximadamente 9000 unidades de fluorescencia (UF) determinada mediante el ensayo *in vitro* para receptores de gusto como se describe a continuación en la memoria, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 8500 UF, en otro ejemplo inferior a 8000 UF, en otro ejemplo inferior a 7500, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 7000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 6500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 6000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 5500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 5000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 4500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 4000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 3500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 3000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 2500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 2000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 1500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 1000 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 750 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 500 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 350 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 300 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 250 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 200 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 150 UF, en otro ejemplo inferior a aproximadamente 100 UF y en otro ejemplo inferior a aproximadamente 50 UF.

La Fig. 6 compara el amargor, según lo determinado por el panel DPP, de los ejemplos descritos en la siguiente tabla. El high fructose corn syrup (jarabe de maíz con alto contenido de fructosa - HFCS) contiene 46,7 % de solución madre de HFCS, 5,9 % de PEG 400 (polietilenglicol 400), 8,6 % de propilenglicol, 7,4 % de etanol y 30,07 % de agua. Los excipientes, incluido el propilenglicol, pueden ser amargos y el polyquaternium-2 puede bloquear el amargor de los excipientes en la base de HFCS.

Ejemplo	Base de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa	Polyquaternium-2
1	c.s.	0 %
2	c.s.	1 %
3	c.s.	0,3 %
4	c.s.	0,1 %
5	c.s.	0,03 %
6	c.s.	0,01 %

Cada panelista probó 10 ml de cada ejemplo utilizando un enfoque de “enjuagar y escupir” y calificó la formulación en términos de intensidad de amargor percibida. El panel DPP incluye panelistas capacitados y validados en metodología de análisis descriptivo Spectrum™ y que evalúan el amargor en una escala de 60 puntos.

Se encontró, sorprendentemente, que el ejemplo 4, que contenía 0,1 % de polyquaternium-2, era menos amargo que los ejemplos 2 y 3, que tenían niveles más altos de polyquaternium-2. Los ejemplos 5 y 6 también eran menos amargos que los ejemplos 2 y 3 y aún pueden ser aceptables para los consumidores.

La Fig. 7 compara el amargor, según lo determinado por el panel DPP, de los siguientes ejemplos:

- El ejemplo 7 fue el comercializado por DayQuil® Severe (n.º de lote 3308171931, fecha de caducidad octubre de 2015), que contiene cuatro sustancias activas: APAP (216,67 mg por 10 ml), GG (133,33 mg por 10 ml), HCl de fenilefrina (PE) (3,33 mg por 10 ml) y dextrometorfano (DXM) (6,67 mg por 10 ml). DayQuil® Severe también contiene los siguientes excipientes: ácido cítrico, FD&C yellow n.º 6, saborizante, glicerina, propilenglicol, agua purificada, sacarina sódica, benzoato sódico, cloruro sódico, citrato sódico, sorbitol, sacaralosa, goma xantano
- El ejemplo 8 fue el DayQuil® Severe del ejemplo 7 con la adición de 0,1 % de polyquaternium-2.

El panel DPP de la Fig. 7 se realizó según el procedimiento descrito en la presente memoria para la Fig. 6. El polyquaternium-2 redujo el amargor global en la boca, después de la expectoración, y a los tres minutos. El amargor en la boca se redujo en aproximadamente 50 % y el amargor después de la expectoración se redujo en más de 10 %. El amargor al cabo de tres minutos solo se redujo ligeramente y no había una diferencia perceptible en cuanto al amargor al cabo de diez minutos. Sin embargo, puede ser más importante reducir el amargor cuando la composición está en la boca e inmediatamente después de haber sido expectorada porque este es el momento en que la composición es más amarga y desagradable para el consumidor.

En un ejemplo, el amargor en la boca de DPP se redujo en al menos aproximadamente 5 % en comparación con el amargor en la boca de una composición idéntica sin polyquaternium-2, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 10 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 15 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 20 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 25 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 35 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 40 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 45 % y, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 50 %. En un ejemplo, el amargor después de la expectoración de DPP se reduce en al menos aproximadamente 4 % en comparación con el amargor en la boca de una composición idéntica sin polyquaternium-2, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 4 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 10 %, en otro ejemplo el amargor después de la expectoración de DPP en al menos aproximadamente 15 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 18 %, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 20 % y, en otro ejemplo, en al menos aproximadamente 22 %.

El polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17, y/o polyquaternium-18 puede añadirse a las composiciones, especialmente, las composiciones farmacéuticas líquidas. En un ejemplo, la composición contiene de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % de polyquaternium-2, en otro ejemplo de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,3 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,15 %, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 0,13 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 0,11 %. En un ejemplo, la composición puede contener aproximadamente 0,1 % de polyquaternium-2. En otro ejemplo, la composición puede contener menos de aproximadamente 1 % de polyquaternium-2, en otro ejemplo, menos de aproximadamente 0,5 %, en otro ejemplo, menos de aproximadamente 0,3 %, en otro ejemplo, menos de aproximadamente 0,2 %, en otro ejemplo, menos de aproximadamente 0,15 % y, en otro ejemplo, menos de aproximadamente 0,12 %.

Las composiciones pueden incluir una variedad de formas de dosificación administradas por vía oral. Entre los ejemplos no limitativos de formas de dosificación pueden figurar un medicamento líquido, partículas suspendidas

en una formulación líquida, un sólido en una gelatina o espuma, o una dosis sólida en forma de tableta, polvo, gránulos, pastillas, microesferas, nanoesferas, glóbulos, o nonpareils, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la forma de dosificación es un medicamento líquido. Las formas de dosificación pueden administrarse por vía oral y pueden ingerirse inmediatamente, disolverse lentamente en la boca o masticarse.

En un ejemplo, el polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17, y/o polyquaternium-18 puede añadirse a un medicamento destinado para ser usado por niños. Los niños pueden ser especialmente sensibles a los sabores amargos y la adición de polyquaternium-2, opcionalmente en combinación con polyquaternium-17, y/o polyquaternium-18 puede hacer que los medicamentos amargos sean más agradables al paladar.

Entre los ejemplos no limitativos de disolventes adicionales pueden figurar el agua, el etanol, el glicerol, el propilenglicol, el polietilenglicol 400, el polietilenglicol 200 y mezclas de los mismos. En un ejemplo, el medicamento comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % de disolvente, en otro ejemplo, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % de disolvente, en otro ejemplo, de aproximadamente 55 % a aproximadamente 60 % de disolvente y, en otro ejemplo, de aproximadamente 68 % de disolvente a aproximadamente 72 % de disolvente.

En un ejemplo, el medicamento puede contener agua y propilenglicol. En un ejemplo, el medicamento comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 80 % de agua, en otro ejemplo de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % de agua, en otro ejemplo de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % de agua, en otro ejemplo, de aproximadamente 35 % a aproximadamente 45 % de agua y, en otro ejemplo, de aproximadamente 57 % a aproximadamente 66 % de agua. En un ejemplo, el medicamento puede contener de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % de propilenglicol, en otro ejemplo, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 8 % de propilenglicol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 6 % de propilenglicol. En un ejemplo, el medicamento puede contener de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % de propilenglicol, en otro ejemplo, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % de propilenglicol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % de propilenglicol. En un ejemplo, el medicamento puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % de etanol, en otro ejemplo, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 12 % de etanol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 6 % a aproximadamente 10 % de etanol.

Las composiciones pueden comprender un edulcorante para proporcionar dulzor y enmascaramiento del sabor de las sustancias activas y excipientes que pueden proporcionar un carácter amargo. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 2 % a 25 % de edulcorante, en otro ejemplo, de aproximadamente 5 % a 20 % de edulcorante, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a 15 % de edulcorante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 % de edulcorante. Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes pueden figurar edulcorantes nutritivos, alcoholes azucarados, azúcares sintéticos, edulcorantes naturales de alta intensidad y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes nutritivos pueden figurar la fructosa, la galactosa y combinaciones de las mismas. En un ejemplo, el edulcorante puede ser un jarabe de maíz con alto contenido de fructosa.

Entre los ejemplos no limitativos de alcoholes azucarados pueden figurar xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, isomalt, eritritol, glicerina y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % de alcohol azucarado, en otro ejemplo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 28 % de alcohol azucarado, en otro ejemplo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % de alcohol azucarado y, en otro ejemplo, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 23 % de alcohol azucarado. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de sorbitol, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 18 % de sorbitol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de sorbitol. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % de glicerina, en otro ejemplo, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % de glicerina y, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 9 % de glicerina.

Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes sintéticos pueden figurar la sacarina sódica, el acesulfamo potasio, la sacaralosa, el aspartamo, el glicirricinato de monoamonio, la neohesperidina dihidrochalcona, la taumatina, el neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de edulcorante artificial, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % de edulcorante artificial y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 0,25 % de edulcorante artificial.

Ejemplos no limitativos de edulcorantes de alta intensidad pueden incluir neoesperidina dihidrochalcona, esteviósido, rebaudiósido A, rebaudiósido C, dulcósido, glicirricinato de monoamonio, taumatina y combinaciones de los mismos.

La composición líquida puede opcionalmente incluir uno o más estimulantes sensoriales. Ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales pueden incluir estimulantes sensoriales refrescantes, estimulantes sensoriales que aportan calidez, estimulantes sensoriales que producen cosquilleo y combinaciones de los mismos. Los estimulantes sensoriales pueden ser útiles para transmitir señales al usuario.

Entre los ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales refrescantes pueden figurar 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 cetal (comercializado como Frescolat® MGA por Haarmann & Reimer), (-)-Mentil lactato (comercializado como Frescolat® ml por Haarmann & Reimer), (-)-Mentoxipropano-1,2-diol (comercializado como Coolant Agent 10 por Takasago International), 3-(l-mentoxi)propano-1,2-diol, 3-(l-Mentoxi)-2-metilpropano-1,2-diol, (-)-Isopulegol es comercializado con el nombre "Coolact P®" por Takasago International., cis & trans p-Mentano-3,8-dioles (PMD38) – Takasago International, Questice® (carboxilato de mentil pirrolidona), 3,6-dioxaheptanoato de (1R,3R,4S)-3-mentilo – 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, lcilin también conocido como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil-]-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-2-ona), 4-metil-3-(1-pirrolidinil)-2[5H]-furanona, Frescolat ml – lactato de mentilo, Frescolat MGA – mentona glicerol acetal, aceite de menta piperita, succinato de L-Monomentilo, glutarato de L-monomentilo, 3-l-mentoxipropano-1,2-diol – (Coolact 10), 2-l-mentoxietanol (Coolact 5), TK10 Coolact (3-l-Mentoxi propano-1,2-diol), Evercool™ 180 (N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida) y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 % de estimulante sensorial refrescante, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % de estimulante sensorial refrescante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,25 % de estimulante sensorial refrescante.

En un ejemplo, el estimulante sensorial refrescante puede ser EverCool™ 180 comercializado por Givaudan de Cincinnati, Ohio, como una solución a 5 % de N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida en un ingrediente saborizante fresco de uva blanca, o como una solución a 7,5 % de N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida en un ingrediente saborizante tal como hierbabuena o menta piperita.

Ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales que aportan calidez pueden incluir TK 1000, TK 1 MM, Heatenol – Sensient Flavors, Optaheat – Symrise Flavors, Canela, Capsicum, Capsaicina, Curry, Sabores FSI, Isobutavan, Nonivamida 60162807, Hotact VEE, Hotact 1 MM, piperina, optaheat 295 832, optaheat 204 656, optaheat 200 349 y combinaciones de los mismos. Los estimulantes sensoriales de calidez pueden estar presentes de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 2 %, en otro ejemplo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,5 %.

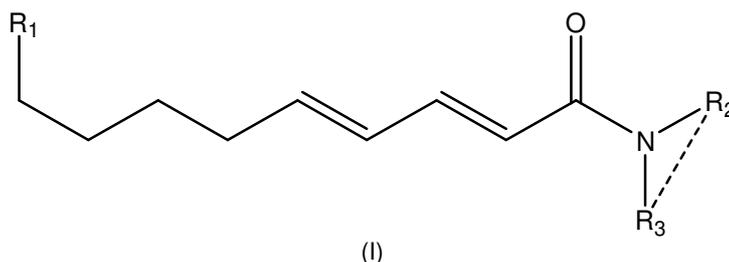
Ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales que producen cosquilleo pueden incluir pimienta de Sichuan, hidroxi alfa sanshool, extractos de jambú, spilantol y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, los estimulantes sensoriales de hormigueo pueden estar presentes de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 %, en otro ejemplo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,3 %.

La composición puede comprender un ingrediente saborizante. Cuando están presentes, los ingredientes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición.

Entre los ejemplos adicionales no limitativos de ingredientes saborizantes pueden figurar aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, mango, cis-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidroxi-4-metil-2(5H)-furanona, vainillina, etilvainillina, propenilguaetol, heliotropina, 4-cis-heptenal, diacetilo, acetato de metil-p-terc-butilfenilo, mentol, salicilato de metilo, salicilato de etilo, acetato de 1-mentilo, oxanona, alfa-irisona, cinamato de metilo, cinamato de etilo, cinamato de butilo, butirato de etilo, acetato de etilo, antranilato de metilo, acetato de *iso*-amilo, butirato de isoamilo, caproato de alilo, eugenol, eucaliptol, timol, alcohol cinámico, octanol, octanal, decanol, decanal, alcohol fenilético, alcohol bencílico, alfa-terpineol, linalol, limoneno, citral, maltol, etil maltol, carvona, mentona, β-damascenona, ionona, gamma decalactona, gamma nonalactona, gamma undecalactona y mezclas de los mismos. Generalmente son ingredientes saborizantes adecuados los que contienen características estructurales y grupos funcionales que tienen menor tendencia a intervenir en reacciones redox. Estos contienen derivados de ingredientes saborizantes que están saturados o contienen anillos aromáticos estables o grupos éster. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % de ingredientes saborizantes, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % de ingredientes saborizantes y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % de ingredientes saborizantes.

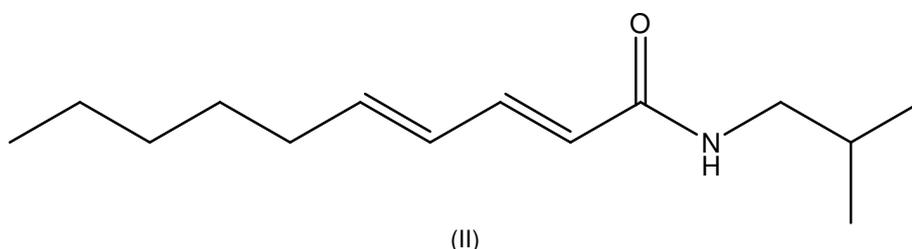
La composición puede opcionalmente incluir uno o más disolventes de salivación. Los ejemplos no limitativos de agentes de salivación incluyen la fórmula (I):

60



5 en donde R_1 representa n-alquilo C1-C2; R_2 es 2-metil-1-propilo y R_3 es hidrógeno, o R_2 y R_3 conjuntamente son un resto (designado por las líneas de puntos) que tiene la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 4 o 5, y combinaciones de los mismos.

10 En una realización, el agente de salivación comprende un material en donde R_2 es 2-metil-1-propilo y R_3 es hidrógeno, en otra realización el agente de salivación comprende un material en donde R_1 es n-alquilo C1, R_2 es 2-metil-1-propilo y R_3 es hidrógeno. En otra realización, el agente de salivación comprende trans-pelitorina, una sustancia química que tiene una estructura según la fórmula (II):



15 En otra realización, el agente de salivación podría incluir bicarbonato sódico, cloruro sódico, trans-pelitorina, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, los agentes de salivación pueden estar presentes de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 2 %, en otra realización de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 0,75 %.

20 La composición líquida puede ser de cualquier color. Los ejemplos no limitativos de colores pueden incluir rojo, verde, ámbar, naranja, amarillo, azul, rosa, violeta, turquesa y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición es verde. En otro ejemplo, la composición líquida es clara.

25 La composición también puede comprender un colorante que proporciona el color. Entre los ejemplos no limitativos de colorantes que pueden utilizarse en la presente invención figuran FD&C blue n.º 1, FD&C blue n.º 2, D&C blue n.º 4, D&C blue n.º 9, FD&C green 3, D&C green n.º 5, D&C green n.º 6, D&C green n.º 8, D&C orange n.º 4, D&C orange n.º 5, D&C orange n.º 10, D&C orange n.º 11, FD&C red n.º 3, FD&C red n.º 4, D&C red n.º 6, D&C red n.º 7, D&C red n.º 17, D&C red n.º 21, D&C red n.º 22, D&C red n.º 27, D&C red n.º 28, D&C red n.º 30, D&C red n.º 31, D&C red n.º 33, D&C red n.º 34, D&C red n.º 36, D&C red n.º 39, FD&C red n.º 40, D&C violet n.º 2, FD&C yellow n.º 5, FD&C yellow n.º 6, D&C yellow n.º 7, Ext. D&C yellow n.º 7, D&C yellow n.º 8, D&C yellow n.º 10, D&C yellow n.º 11 y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,1 % de colorante, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,002 % a aproximadamente 0,05 % de colorante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,003 % a aproximadamente 0,01 % de colorante.

35 En una realización, la composición comprende un tampón. El tampón puede ayudar a mantener un pH constante dentro de la composición líquida. En un ejemplo, la composición líquida puede comprender de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 2 % de tampón, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de tampón, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 0,5 % de tampón y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,18 % a aproximadamente 0,25 % de tampón. Los tampones pueden incluir tampones de acetato, tampones de citrato y tampones de fosfato. Entre los ejemplos no limitativos de tampones pueden figurar ácido acético, acetato de sodio, ácido cítrico, citrato sódico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido succínico, succinato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio y ácido fosfórico.

45 En una realización, la composición comprende un conservante. En un ejemplo la composición líquida comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % de conservante, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % de tampón, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,3 % de conservante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 0,15 % de conservante. Los ejemplos no limitativos de conservantes pueden incluir cloruro de benzalconio, ethylenediaminetetraacetic acid (ácido etilendiaminotetraacético - EDTA), alcohol bencílico, sorbato potásico, parabenos, ácido benzoico, benzoato sódico, y mezclas de los mismos.

50

En un ejemplo, la composición comprende un espesante. En un ejemplo, la composición líquida comprende de 0,01 % a 3 % de espesante, en otro ejemplo, de 0,05 % a 1,5 % de espesante, en otro ejemplo, de 0,1 % a 0,75 % de espesante y, en otro ejemplo, de 0,12 % a 0,3 % de espesante. Los ejemplos no limitativos de espesantes pueden incluir goma xantano, carragenano, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos que incluyen carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones líquidas pueden comprender uno o más principios activos. En un ejemplo, los principios activos pueden ser principios activos de liberación inmediata, principios activos de liberación prolongada o principios activos de liberación retardada. En un ejemplo, el principio activo puede ser formulado como partículas y en otro ejemplo el principio activo puede formularse como perlas recubiertas.

En un ejemplo, el principio activo es una sustancia activa para el multi-symptom relief (alivio multisintomático - MSR) del resfriado/gripe que puede usarse para tratar uno o más síntomas del resfriado/gripe. Las sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe pueden utilizarse para tratar diversos síntomas del resfriado/de la gripe, incluida congestión nasal, hidrorrea nasal, estornudos, cefalea, tos seca, irritación de garganta, presión o dolor de los senos, congestión pectoral, dolor/malestar muscular, tos húmeda/productiva, fiebre y combinaciones de los mismos. Las sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe pueden incluir descongestionantes, expectorantes, antihistamínicos, antitusivos, analgésicos y combinaciones de los mismos.

En un ejemplo, las sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe pueden formularse para uso diurno o para uso nocturno. En un ejemplo, el medicamento líquido comprende instrucciones que indican a un usuario que ingiera el medicamento por la noche antes de acostarse.

Entre los ejemplos no limitativos de expectorantes pueden figurar la guaifenesina, el ambroxol, la bromhexina y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el expectorante puede ser guaifenesina. En un ejemplo, una dosis puede comprender 200 mg de guaifenesina y en otro ejemplo 400 mg de guaifenesina.

Los ejemplos no limitativos de antihistamínicos pueden incluir clorfeniramina, desloratadina, levocetirizina, difenhidramina, succinato de doxilamina, triprolidina, clemastina, feniramina, bromfeniramina, dexbromfeniramina, loratadina, cetirizina y fexofenadina, amlexanox, derivados de alquilamina, cromolina, acrivastina, ibudilast, bamipina, ketotifeno, nedocromilo, omalizumab, dimetindeno, oxatomida, pemirolast, pirrobutamina, pentigetida, tenaldina, picumast, tolpropamina, ramatroban, repirinast, alquilaminaésteres de tosilato de suplatast, tazanolast, bromodifenilhidramina, tranilast, carbinoxamina, traxanox, clorfenoxamina, difenilpalina, embramina, p-metildifenilhidramina, moxastina, orfenadrina, feniltoloxamina, setastina, derivados de etilenediamina, clorpiramina, cloroteno, metapirileno, pirilamina, talastina, tenildiamina, clorhidrato de tonzilamina, tripelenamina, piperazinas, clorciclizina, clocinizina, homoclorciclizina, hidroxizina, tricíclicos, fenotiazinas, mequitazina, prometazina, metilsulfato de tiazinamio, azatadina, ciproheptadina, depropina, desloratadina, isotependilo, olopatadina, rupatadina, antazolina, astemizol, azelastina, bepotastina, clemizol, ebastina, emedastina, epinastina, levocabastina, mebidrolina, mizolastina, fenindamina, terfenadina, tritoqualina, fenilefrina (PE), pseudofedrina (PSE) y combinaciones de los mismos.

En un ejemplo, la composición líquida puede comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % de antihistamínico, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,07 % de antihistamínico y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,05 % de antihistamínico. En un ejemplo, el antihistamínico puede ser succinato de doxilamina y una dosis de medicamento líquido puede contener 12,5 mg de succinato de doxilamina. En otro ejemplo, el antihistamínico puede ser clorfeniramina. En un ejemplo, una dosis puede comprender 2 mg de clorfeniramina y en otro ejemplo una dosis puede contener 4 mg de clorfeniramina. En otro ejemplo, el antihistamínico puede ser PE. En un ejemplo, una dosis puede contener 5 mg de PE, en otro ejemplo 10 mg de PE y en otro ejemplo 20 mg de PE. En otro ejemplo, el antihistamínico puede ser PSE. En un ejemplo una dosis puede comprender 120 mg de PSE y, en otro ejemplo, 30 mg de PSE.

Los ejemplos no limitativos de antitusivos pueden incluir DXM, codeína, clofedanol, levodropropizina, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,2 % de antitusivo, en otro ejemplo de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,075 % de antitusivo. En un ejemplo el antitusivo puede seleccionarse del grupo que consiste en DXM, clofedanol y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, una dosis puede contener 15 mg de DXM, en otro ejemplo 20 mg de DXM y, en otro ejemplo, 30 mg de DXM. En otro ejemplo una dosis puede comprender 12,5 mg de clofedanol.

Entre los ejemplos no limitativos de analgésicos pueden figurar APAP, ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno, aspirina y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3,5 % de analgésico, en otro ejemplo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % de analgésico y, en otro ejemplo, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 % de analgésico. En un ejemplo los analgésicos pueden incluir APAP, ibuprofeno, naproxeno o combinaciones de los mismos. En un ejemplo una dosis puede contener de 325 mg a 500 mg de APAP, en otro ejemplo 200 mg de ibuprofeno y, en otro ejemplo, 200 mg de naproxeno.

En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender un estimulante tal como la cafeína.

- En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender una o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, dos o más sustancias activas MRS para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, tres o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe y, en otro ejemplo, cuatro o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender una sustancia activa MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, exactamente dos sustancias activas MRS para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, exactamente tres sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe y, en otro ejemplo, exactamente cuatro sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender APAP, succinato de doxilamina, DXM y PE.
- En un ejemplo, la sustancia activa puede ser un material vegetal. Como se utiliza en la presente memoria, entre los ejemplos no limitativos de materiales vegetales pueden figurar los usados en medicina natural de los nativos americanos, china, ayurvédica y japonesa tradicional, incluidos flores, hojas, tallos y raíces de plantas, así como extractos y componentes activos aislados de las flores, las hojas, los tallos y las raíces de las plantas. Aceites y ésteres de origen vegetal y animal tales como ácidos grasos omega-3 y ésteres de alquilo de los mismos; Vitaminas (que incluyen, aunque no de forma limitativa, todas las formas de vitaminas C, D, A, B, E y combinaciones de las mismas). Fibras: Entre los ejemplos no limitativos de fibras y análogos de polímeros de carbohidratos pueden figurar pectinas, psilio, goma guar, goma xantano, alginatos, goma arábica, fructoligosacáridos, inulina, agar, beta glucanos, quitinas, dextrinas, lignina, celulosas, polisacáridos no de almidón, carragenano, almidón reducido y mezclas y/o combinaciones de los mismos; Materiales prebióticos: Entre los ejemplos no limitativos de prebióticos adecuados para su uso en las composiciones y métodos pueden figurar psilio, fructoligosacáridos, inulina, oligofructosa, galactoligosacáridos, isomaltoligosacáridos, xiloligosacáridos, oligasacáridos de la soja, glucoligosacáridos, oligosacáridos de manano, arabinogalactano, arabinxilano, lactosacarosa, gluconano, lactulosa, polidextrosa, oligodextrano, gentioligosacárido, oligosacárido péptico, goma de xantano, goma arábica, hemicelulosa, almidón resistente y sus derivados, almidón reducido y mezclas y/o combinaciones de los mismos. Probióticos: Entre los ejemplos no limitativos de bacterias probióticas adecuadas para su uso en la presente invención pueden figurar cepas de *Streptococcus lactis*, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus diacetylactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus thermophilus*, *Lactobacillus fermentii*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus gasseri*, *Pediococcus cerevisiae*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium pseudolongum*, *Bifidobacterium thermophilum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium subtilis*, *Escherichia coli* y cepas de los géneros incluidos *Bacillus*, *Bacteroides*, *Enterococcus* (p. ej., *Enterococcus faecium*) y *Leuconostoc*, y mezclas y/o combinaciones de las mismas.
- Minerales, metales y/o elementos: Los ejemplos no limitantes de minerales, metales y elementos, útiles en los sistemas de la presente invención, incluyen: cinc, hierro, calcio, yodo, cobre y selenio. Cuando están presentes, los minerales, metales y/o elementos pueden estar en un vehículo adecuado, o sobre el mismo, y comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % en peso y como alternativa de aproximadamente 2 % a aproximadamente 30 %, en peso de la composición que comprende el mineral, metal o elemento y el vehículo.
- En otro ejemplo, la sustancia activa puede ser una sustancia activa gastrointestinal. Los ejemplos no limitativos de sustancias activas gastrointestinales pueden incluir sustancias activas antidiarreicas, laxantes, antináuseas y antieméticas, antiflatulentas, inhibidoras de la bomba de protones, sustancias activas gastrointestinales antiinflamatorias, agentes antiácidos flotantes, y combinaciones de los mismos.
- Entre los ejemplos no limitativos de sustancias activas antidiarreicas pueden figurar loperamida, composiciones que contienen bismuto, subsalicilato de bismuto, subcitrato de bismuto coloidal, subcitrato de bismuto, caolín, pectina, arcillas tales como atapulguita, carbón activado y combinaciones de los mismos.
- Entre los ejemplos no limitativos de laxantes pueden figurar fibra, almidón resistente, maltodextrina resistente, pectina, celulosa, celulosa modificada, poliacarofilo, sena, senósidos, bisacodilo, fosfato sódico, docusato, citrato de magnesio, aceite mineral, glicerina, aloe, aceite de ricino, hidróxido de magnesio y combinaciones de los mismos.
- Entre los ejemplos no limitativos de sustancias activas antináuseas y antieméticas pueden figurar composiciones que contienen bismuto, incluido subsalicilato de bismuto, carbohidratos fosfatados, difenhidramina, ciclizina, meclizina y combinaciones de las mismas; entre los ejemplos no limitativos de antiácidos pueden figurar bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, silicatos de magnesio, ácidos algínicos, alginato sódico, magaldrato y combinaciones de los mismos.
- Entre los ejemplos no limitativos de sustancias activas antiflatulencia pueden figurar simeticona, carbón activado, lactasa, enzimas alfa-galactosidasa y combinaciones de los mismos; entre los ejemplos no limitativos de antagonistas del receptor de H2 pueden figurar famotidina, ranitidina, cimetidina, nizatidina, y combinaciones de las mismas.
- Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la bomba de protones pueden incluir omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, y combinaciones de los mismos.

Un ejemplo no limitativo de una sustancia activa gastrointestinal antiinflamatoria puede incluir mesalamina.

Entre los ejemplos no limitativos de agentes antiácidos flotantes pueden figurar alginatos, pectinas y polisacáridos.

5

Ensayo para receptores de gusto

Se aislaron células de papilas gustativas fungiformes humanas de lenguas de humanos como se describe en Ozdener, Mehmet, y Nancy Rawson. "Primary Culture of Mammalian Taste Epithelium." *Methods in Molecular Biology*; 2013; 945: 95-107.

10

A continuación, las células se cultivaron adicionalmente según el siguiente procedimiento. Las células se cultivaron en un matraz de cultivo Corning®, con una superficie específica de 75 cm², un cuello achaflanado, y una tapa de ventilación de 0,2 µm (n.º de catálogo 430641, comercializado por VWR International, Bridgeport, NJ, EE. UU.) a 37 °C utilizando un medio de cultivo que contenía 500 ml de medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM), 100 ml de mezcla de nutrientes F12 de Ham, 60 ml de Fetal Bovine Serum (Suero bovino fetal - FBS), y 150 µg/ml de cóctel de penicilina-estreptomina (comercializados todos los componentes del medio de cultivo por Life Technologies, Grand Island, New York, EE. UU.).

15

20

Después de que las células alcanzan 80-90 % de confluencia, lo que generalmente lleva aproximadamente siete días de cultivo, las células se liberaron añadiendo 3 ml de Tripsina-EDTA (0,05 %) Gibco® (comercializado por Life Technologies) a 37 °C en un par de minutos, seguido de la adición de 12 ml de medio de cultivo celular para desactivar la tripsina. A continuación, las células se diluyeron en el medio de cultivo a aproximadamente 250.000 células/ml. A continuación, se sembraron 100 µl de volumen de suspensión celular que contiene de 20.000 a 30.000 células en cada pocillo de una placa para toma de imágenes tratada con TC negra de 96 pocillos con fondo plano transparente (n.º de ref. 353219, comercializada por VWR International, Bridgeport, NJ, EE. UU.) y las células se cultivan durante la noche.

25

30

Después del cultivo durante la noche, se retiró el medio de cultivo celular mediante aspiración. Después, se añadieron 100 µl de solución de Calcio-6QF a cada pocillo. La solución de Calcio-6QF se obtuvo disolviendo el contenido de un vial de Calcium-6QF (comercializado por Molecular Devices, Sunnyvale, California, EE. UU.) en 20 ml de solución tampón, que contiene solución salina equilibrada de Hank (HBSS) con HEPES 20 nM (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinoetanosulfónico) (ambos componentes son comercializados por Life Technologies). La placa se incubó a continuación a 37 °C durante 105 min y a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se coloca la placa de 96 pocillos en un sistema de cribado celular de alto rendimiento FLIPR® Tetra (comercializado por Molecular Devices) y se añade a cada pocillo 20 µl de solución de trabajo, como se describe a continuación. La señal de fluorescencia se leyó continuamente durante 5 min, donde las longitudes de onda de excitación y emisión utilizadas fueron 488 nM y 510 nM, respectivamente. Se calculó y se registró el pico y/o el área bajo la curva después de cinco minutos.

35

40

Para formar la solución de trabajo, se diluyó el material de prueba con el tampón de ensayo. Los ejemplos de materiales de prueba pueden incluir, aunque no de forma limitativa, soluciones de GG, soluciones de PG, soluciones 1,3-PPD, formulaciones completas tales como las del ejemplo 4 y 5, y combinaciones de los mismos. La cantidad de tampón de ensayo varía dependiendo de la concentración final deseada, que se produce cuando el material de prueba está en los pocillos. Por ejemplo, si el material de prueba es GG, puede ser deseable tener una concentración final de 2 mM. Por lo tanto, se prepara una solución de trabajo de 12 mM y cuando se añade a los pocillos, la concentración se reduce adicionalmente hasta una concentración final de 2 mM. En otro ejemplo, para preparar una solución de trabajo para los ejemplos 4 y 5, y otras formulaciones completas, se añade 1 ml del ejemplo a 27 ml de tampón de ensayo para formar la solución de trabajo y a continuación se añade a los pocillos para obtener 162 reducciones del conjunto.

45

50

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que especialmente describen y reivindican de forma distintiva la invención, se cree que las realizaciones de la presente invención se entenderán mejor a partir de esta descripción. En todas las realizaciones de la presente invención, todos los porcentajes en peso son en peso de la composición total, salvo que se indique lo contrario de forma específica. Todas las relaciones son relaciones de peso, salvo que se especifique lo contrario. Todos los intervalos son incluyentes y combinables. El número de cifras significativas no acarrea limitaciones ni en las cantidades indicadas ni en la exactitud de las medidas. Se entiende que todas las mediciones se han realizado a 25 °C y en condiciones ambientales, donde "condiciones ambientales" significa condiciones a aproximadamente una atmósfera de presión y a aproximadamente 50 % de humedad relativa. Todos los pesos de los ingredientes relacionados están basados en la concentración de sustancia activa y no incluyen vehículos o subproductos que pueden estar incluidos en materiales comerciales salvo que se indique lo contrario.

55

60

Las dimensiones y valores descritos en la presente memoria no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos indicados. Sino que, salvo que se indique lo contrario, debe considerarse que cada dimensión significa tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en torno a ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como "40 mm" significa "aproximadamente 40 mm".

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento líquido con amargor reducido que comprende:
 - 5 a. un principio activo en donde el principio activo se selecciona del grupo que consiste en guaifenesina, fenitoína, omeprazol, cetirizina, jambú, acetaminofeno, y combinaciones de los mismos; y
 - b. polyquaternium-2.
- 10 2. El medicamento líquido según la reivindicación 1, en donde el principio activo comprende guaifenesina.
3. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el principio activo además comprende acetaminofeno.
- 15 4. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento comprende de 0,01 % a 1 %, preferiblemente de 0,03 % a 0,3 %, más preferido de 0,05 % a 0,2 %, más preferido de 0,07 % a 0,15 %, más preferido de 0,08 % a 0,13 %, y con máxima preferencia de 0,09 % a 0,11 del polyquaternium.
- 20 5. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento comprende menos de 1 % de polyquaternium-2, preferiblemente menos de 0,5 %, más preferido menos de 0,3 %, más preferido menos de 0,2 %, más preferido menos de 0,15 %, y con máxima preferencia menos de 0,12 % del polyquaternium.
- 25 6. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 5 en donde un amargor global se reduce en al menos 30 %, preferiblemente al menos 40 %, más preferido al menos 50 %, más preferido al menos 60 %, más preferido al menos 75 %, y con máxima preferencia al menos 85 % en comparación con una composición idéntica sin el polyquaternium determinado mediante ensayo in vitro para receptores de gusto.
- 30 7. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 6, en donde un amargor global es inferior a 7000 unidades de fluorescencia, preferiblemente inferior a 6000 unidades de fluorescencia, más preferido inferior a 5000 unidades de fluorescencia, más preferido inferior a 4000 unidades de fluorescencia, más preferido inferior a 3000 unidades de fluorescencia, más preferido inferior a 1000 unidades de fluorescencia, y con máxima preferencia inferior a 500 unidades de fluorescencia determinado mediante el ensayo in vitro para receptores de gusto.
- 35 8. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una dosis de medicamento líquido en donde la dosis comprende 200 mg de guaifenesina.
- 40 9. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 8, en donde el medicamento además comprende de 5 % a 40 % de propilenglicol, preferiblemente de 15 % a 35 % de propilenglicol, y con máxima preferencia de 20 % a 30 % de propilenglicol.
- 45 10. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 9, en donde un panel de perfil descriptivo de amargor en la boca se reduce en al menos 25 % en comparación con un amargor en la boca de una composición idéntica sin el polyquaternium.
- 50 11. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 10, en donde un panel de perfil descriptivo de después de la expectoración se reduce en al menos 10 % en comparación con un amargor después de la expectoración de una composición idéntica sin el polyquaternium.
- 55 12. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 11, que comprende una dosis de medicamento líquido en donde la dosis comprende de 325 mg a 500 mg de acetaminofeno.
13. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 12, que además comprende bromohidrato de dextrometorfano y fenilefrina.
14. El medicamento líquido según las reivindicaciones 1 a 13, que comprende una dosis de medicamento líquido en donde la dosis comprende de 15 ml a 50 ml de líquido.

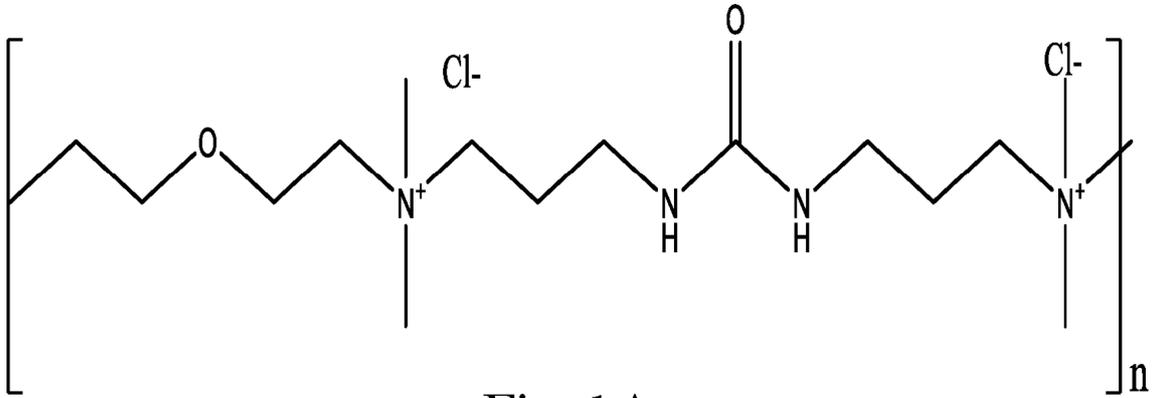


Fig. 1A

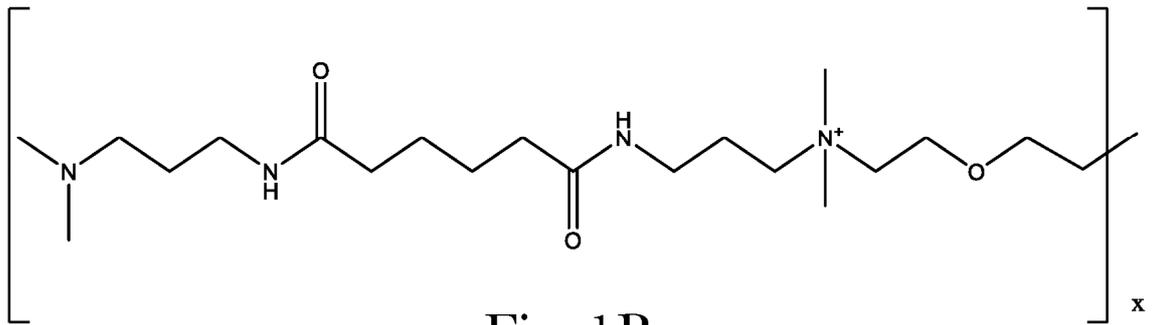


Fig. 1B

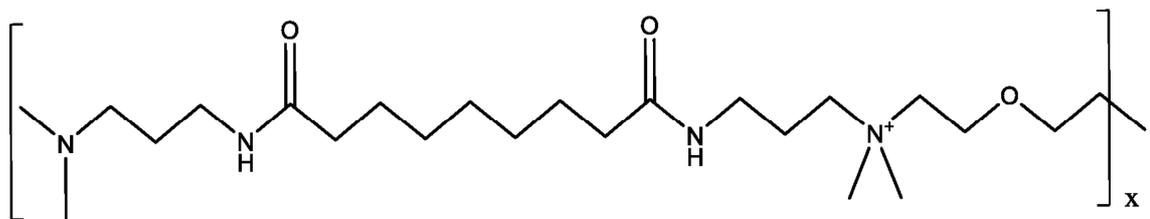


Fig. 1C

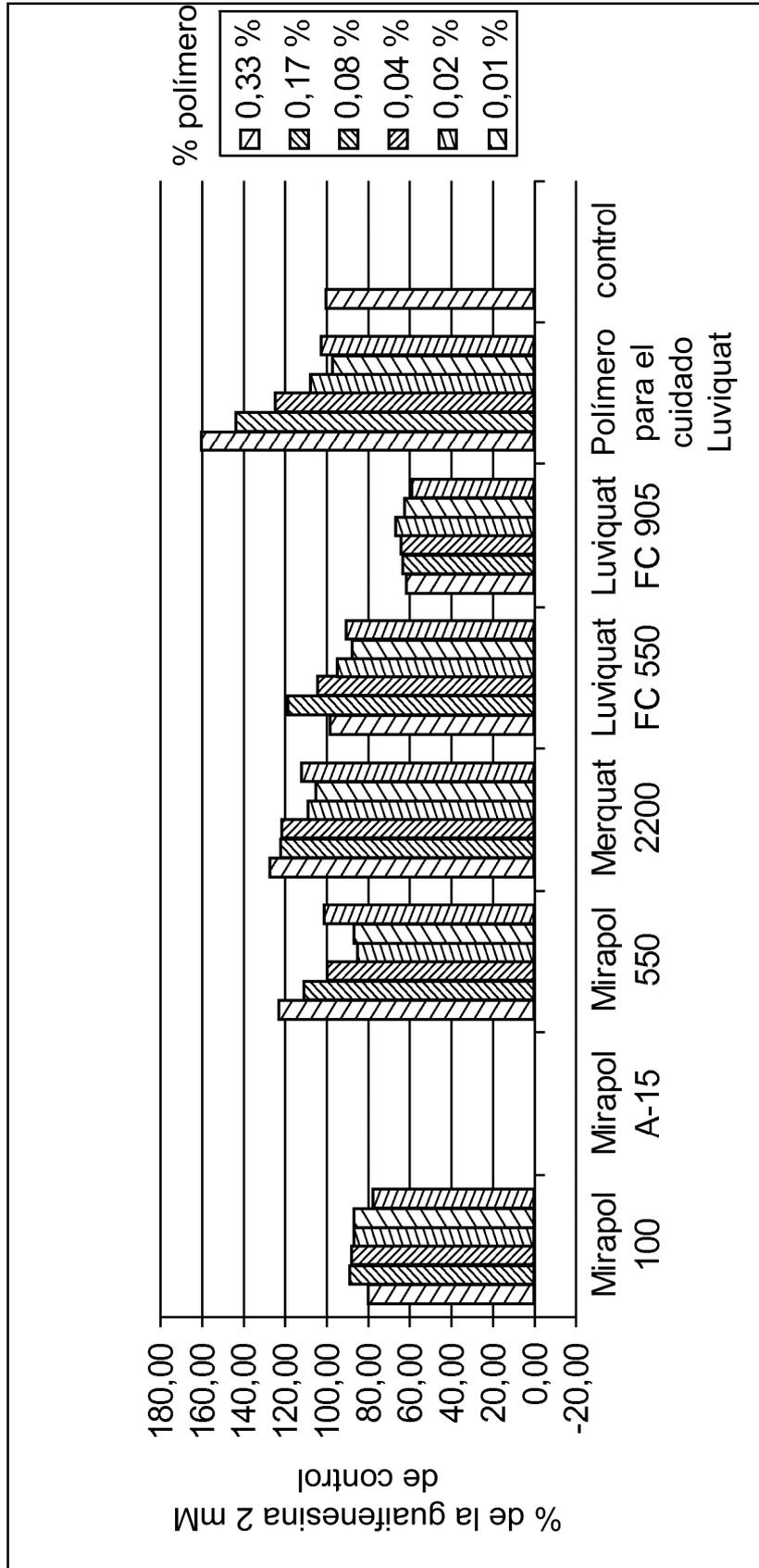


Fig. 2

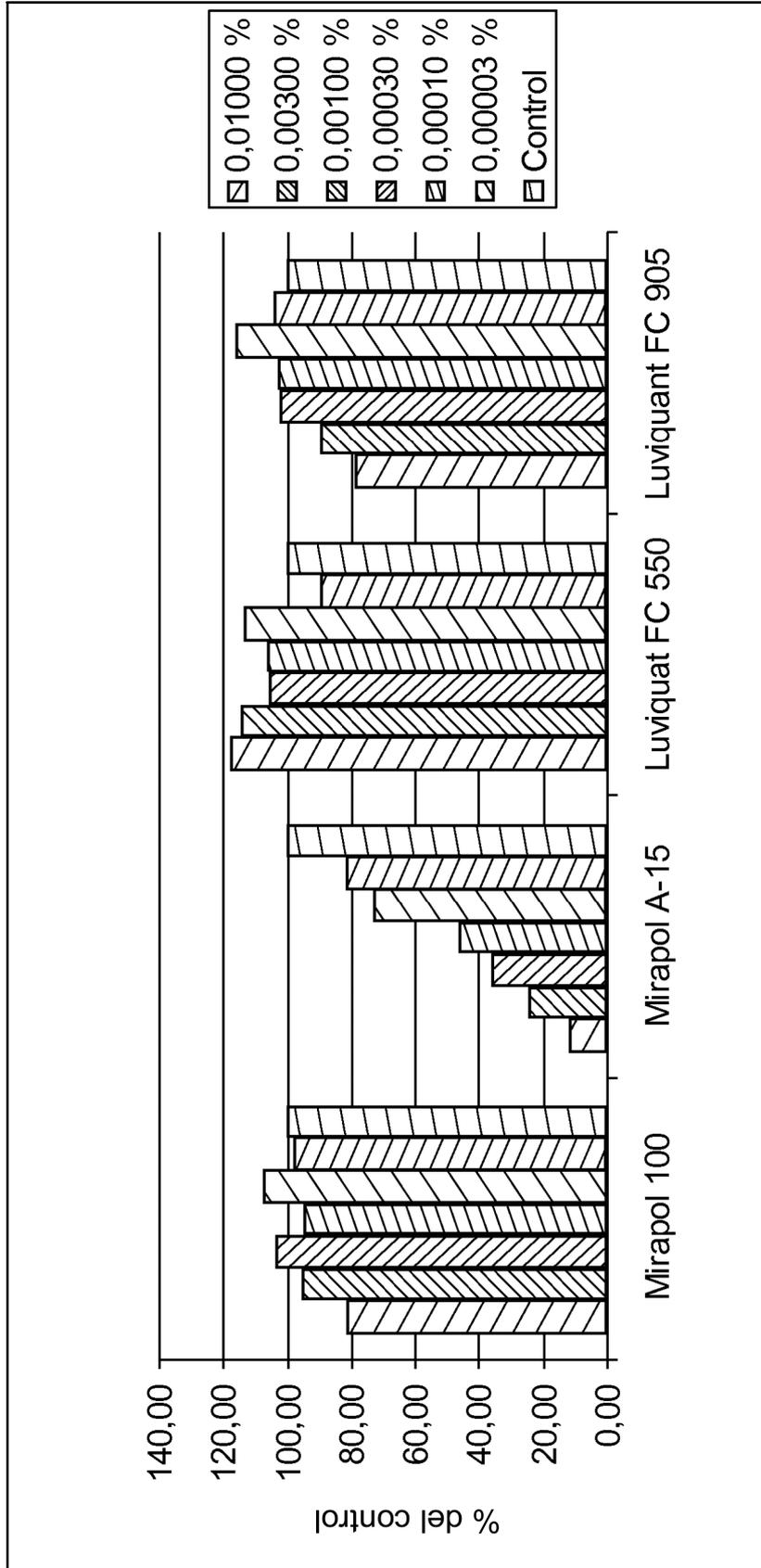


Fig. 3

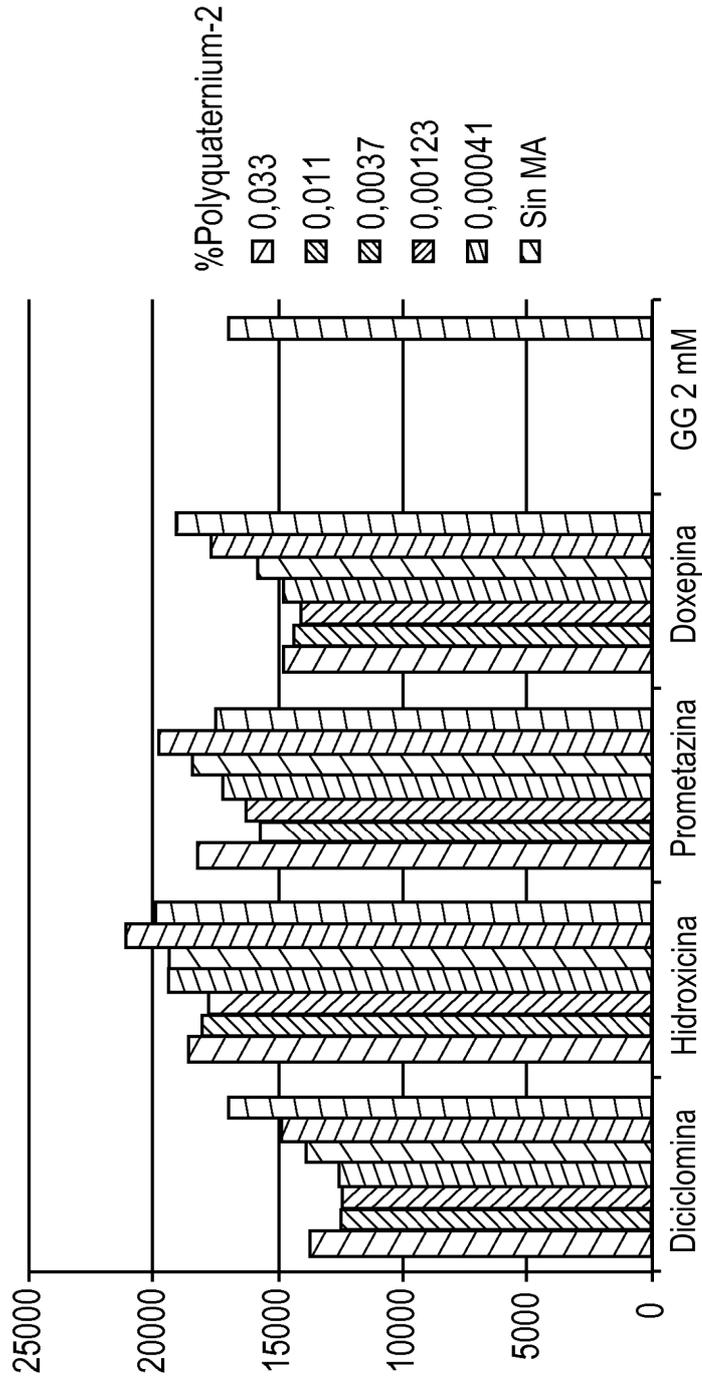


Fig. 4A

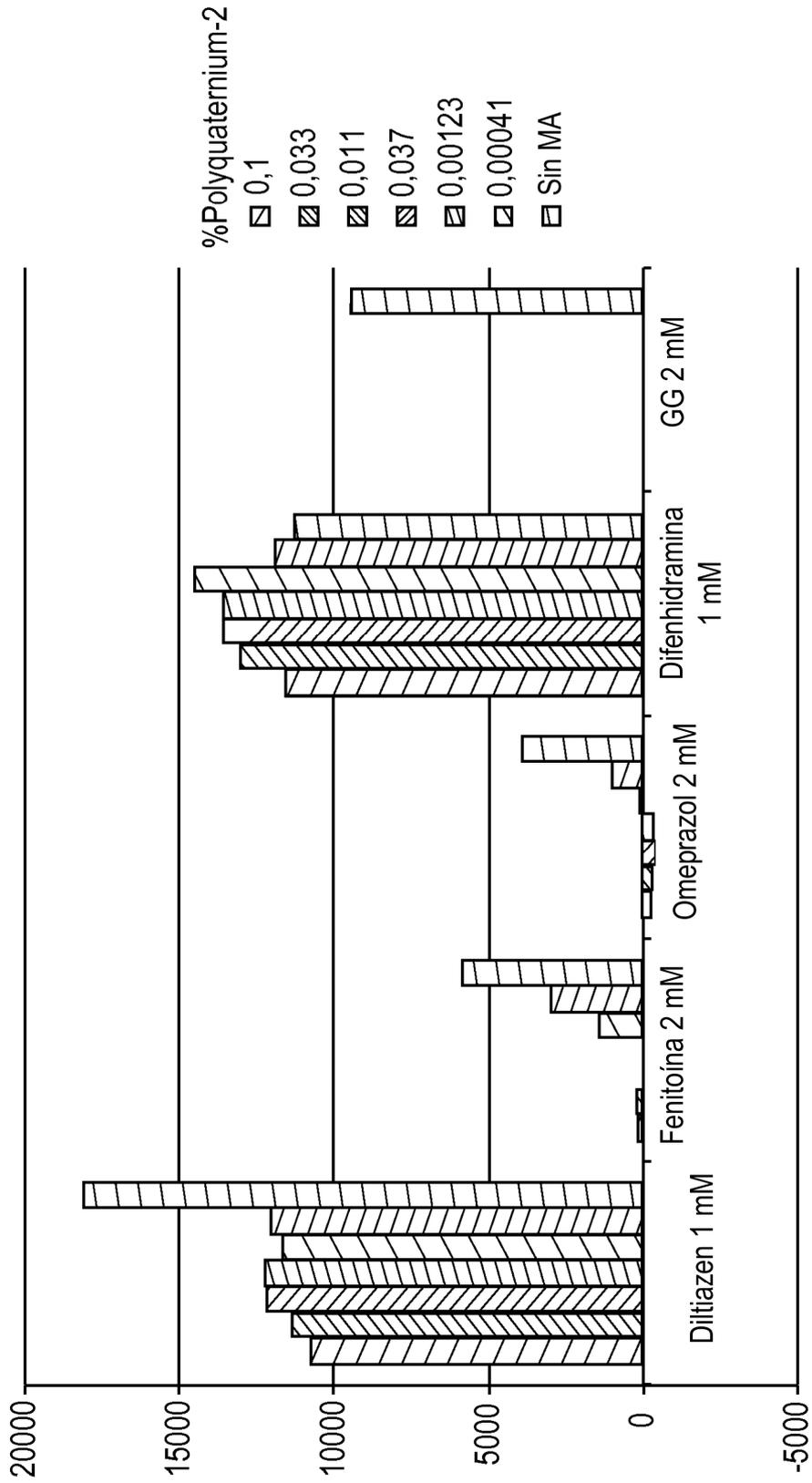


Fig. 4B

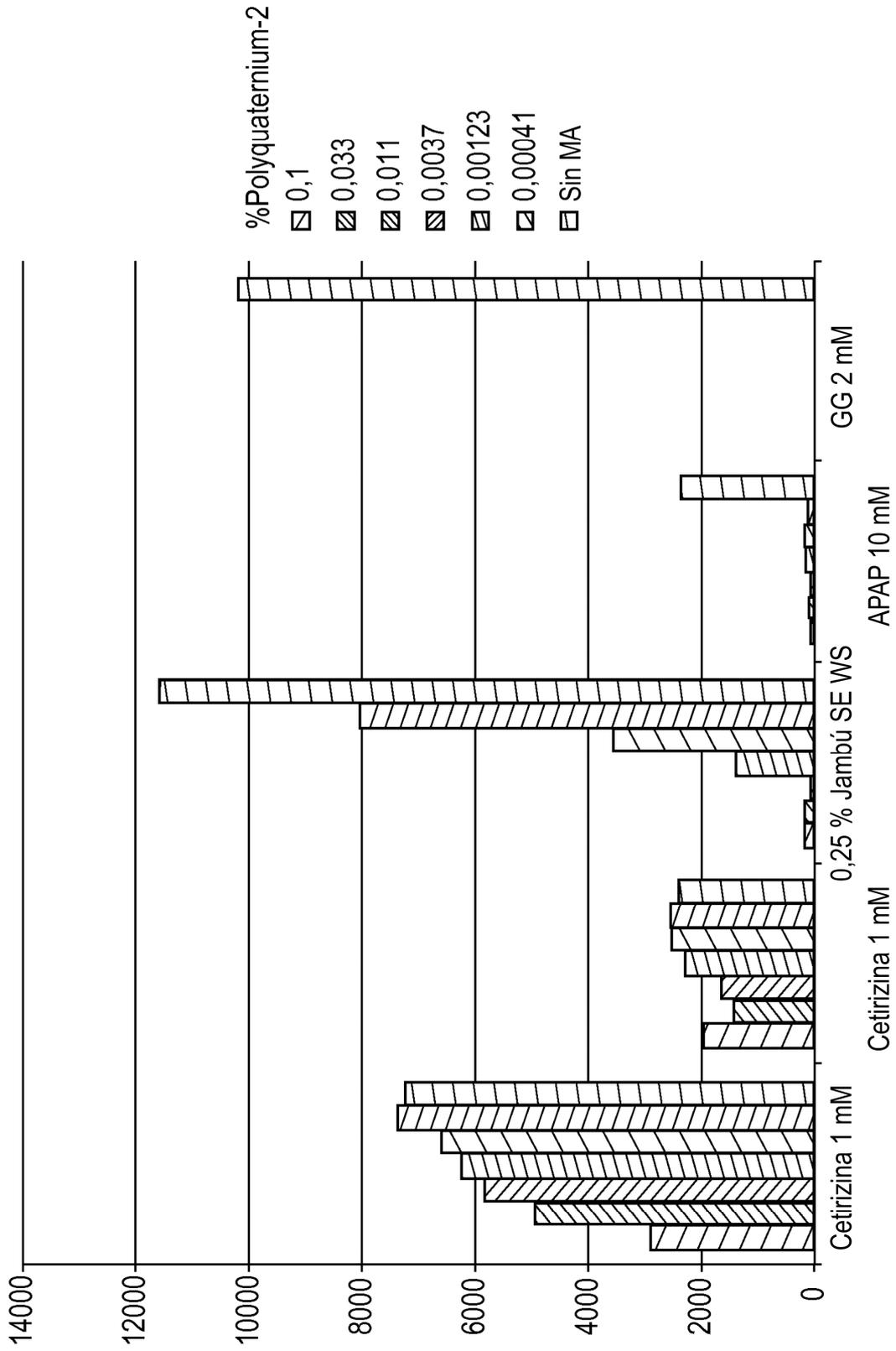


Fig. 4C

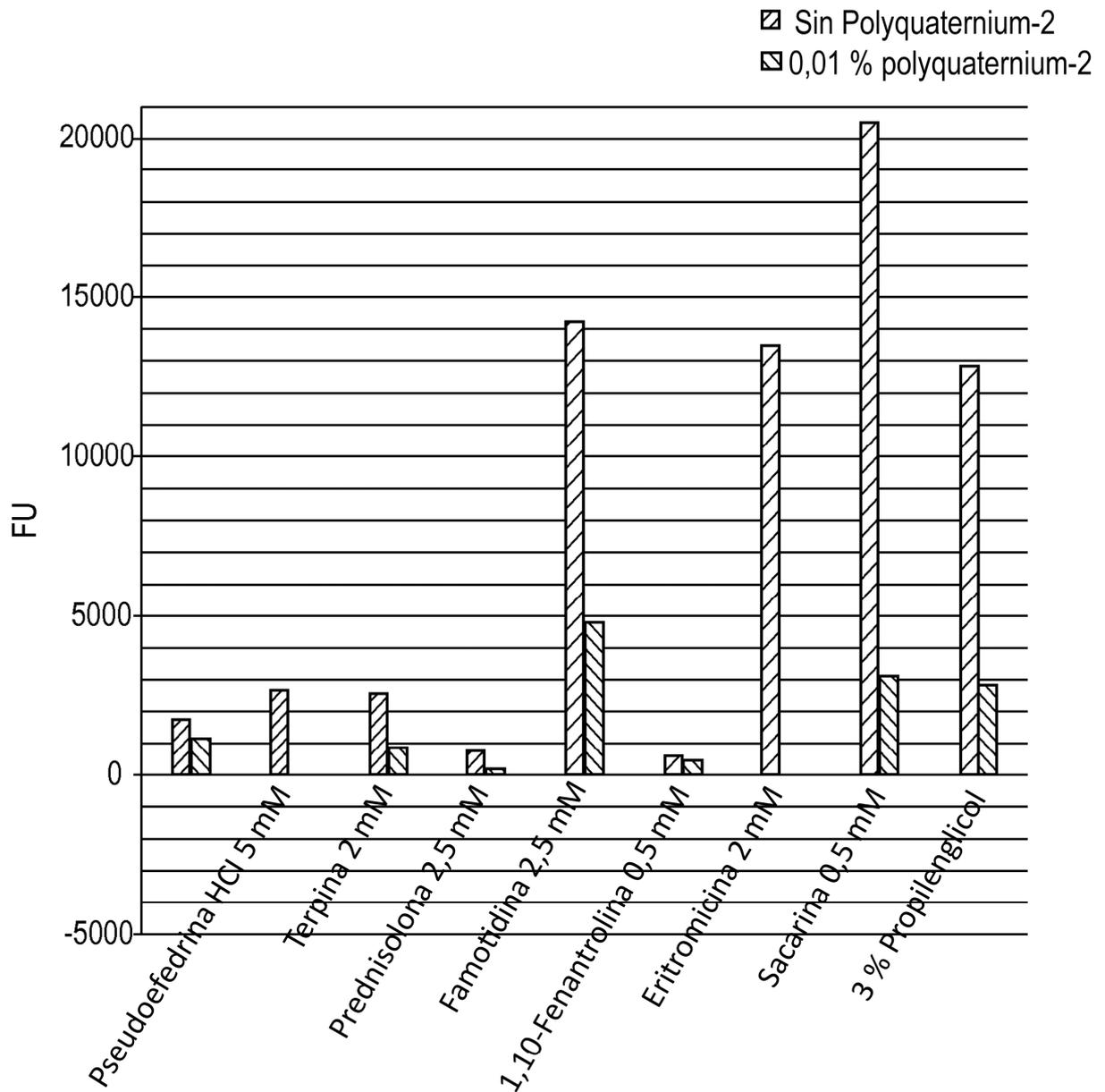


Fig. 4D

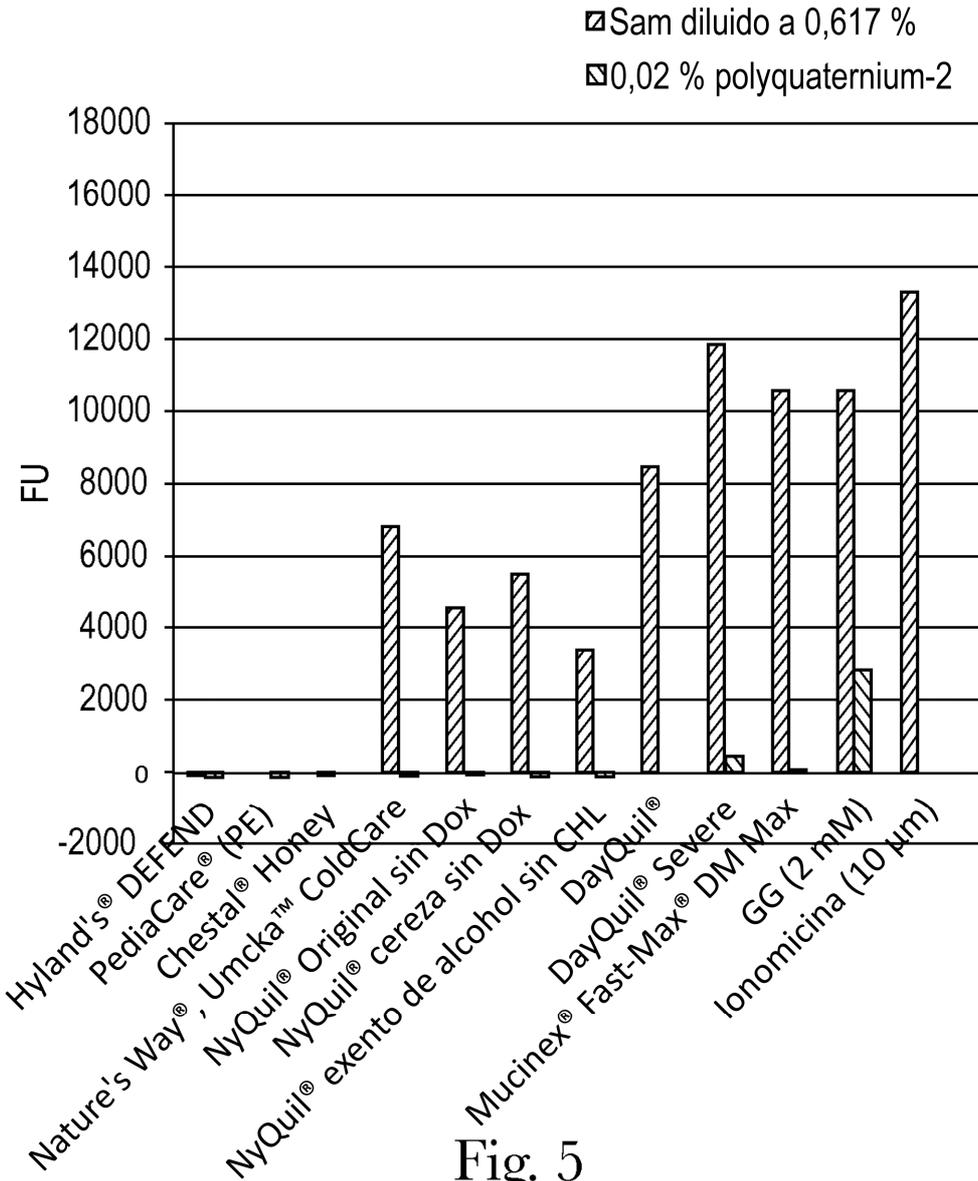


Fig. 5

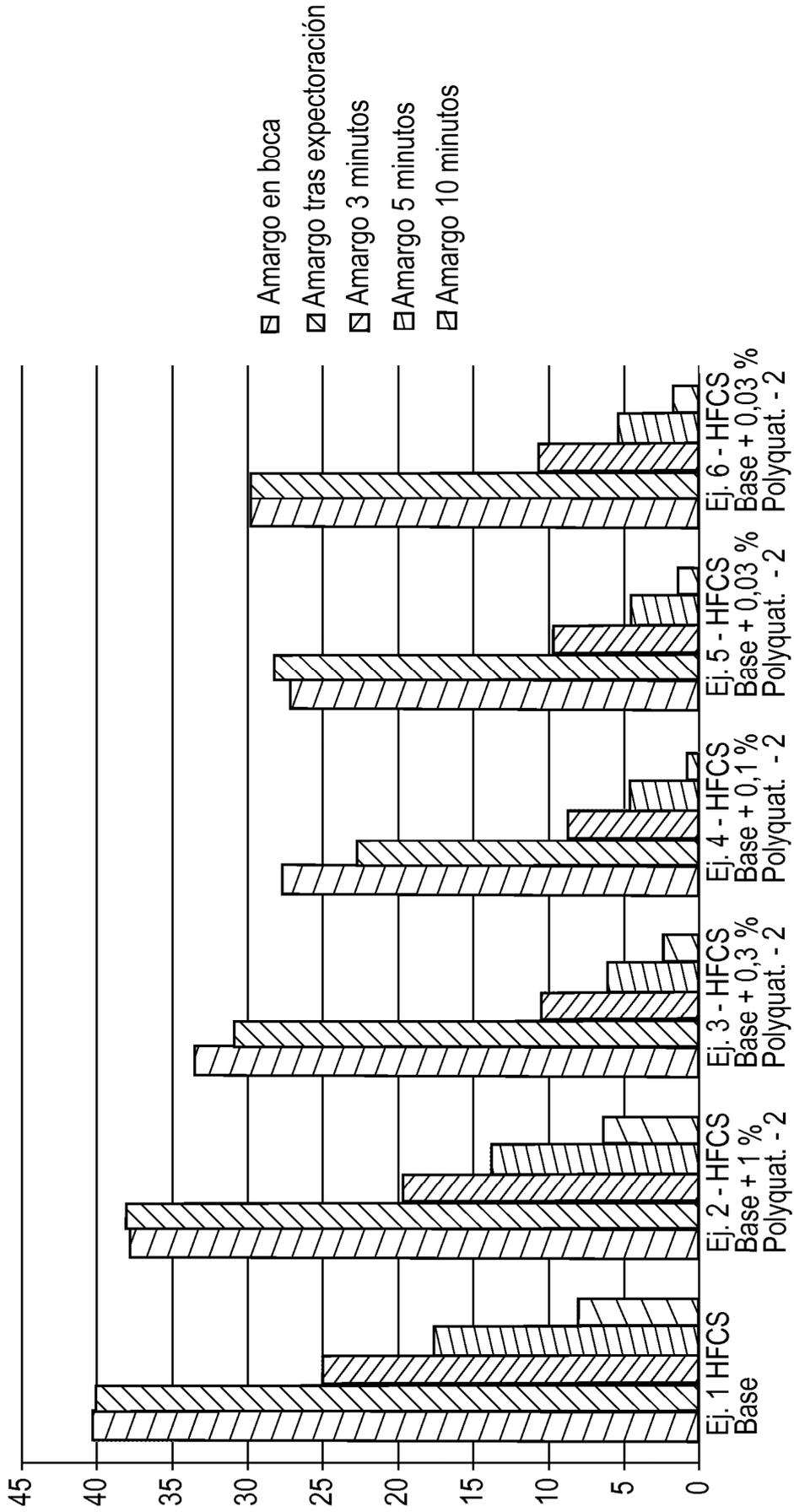


Fig. 6

- ▨ Ej. 7-4 Fórmula sustancia activa
- ▩ Ej. 8 Fórmula sustancia activa + 0,1 % Polyquaternium - 2

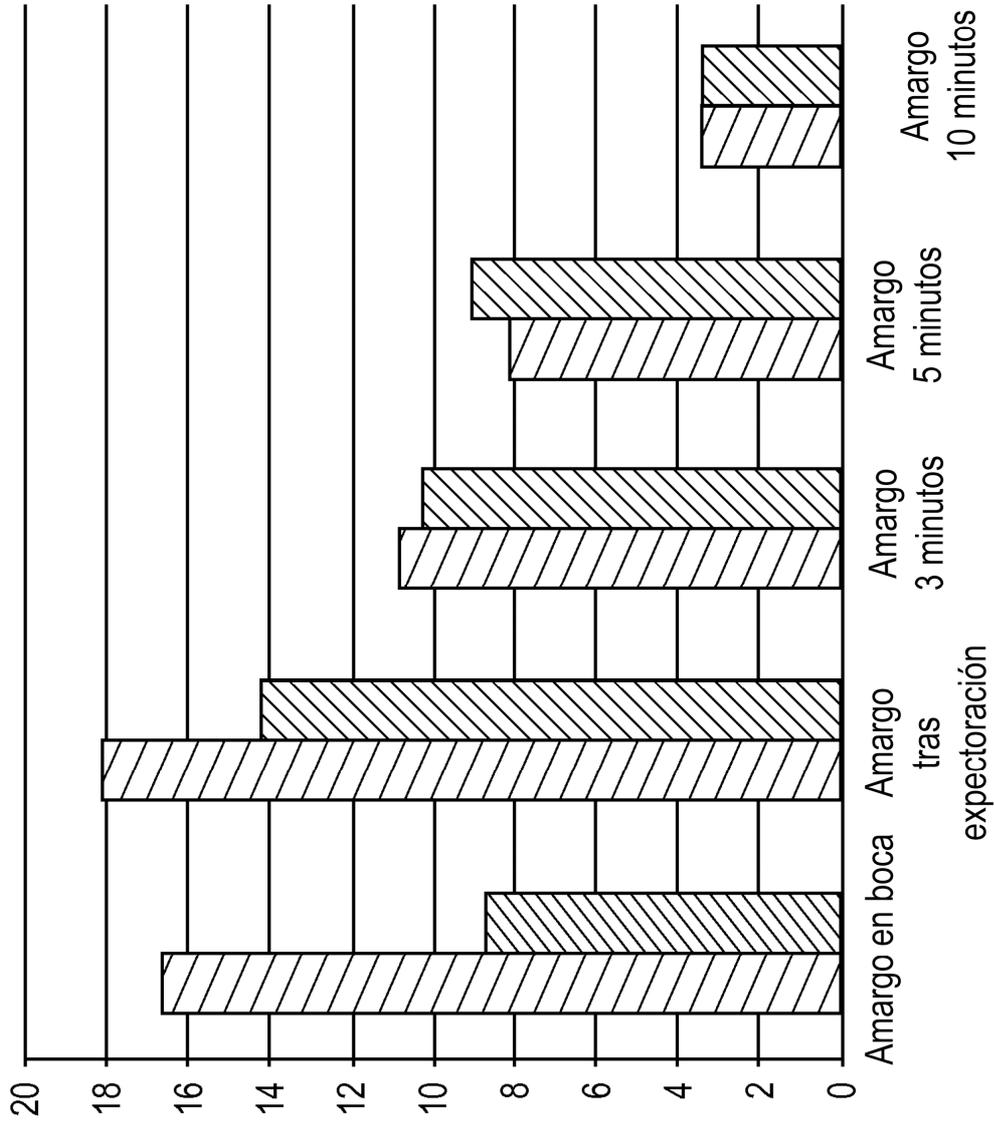


Fig. 7