

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 890**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 10188391 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2316425**

54 Título: **Formulaciones líquidas que comprenden un agente activo, glicerina y sorbitol**

30 Prioridad:

**21.02.2006 US 774634 P**

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

**05.12.2018**

73 Titular/es:

**WYETH LLC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**BUBNIS, WILLIAM;  
SHIELD, STEPHANIE y  
ALLEY, AMANDA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 692 890 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

Formulaciones líquidas que comprenden un agente activo, glicerina y sorbitol

Esta solicitud reivindica la prioridad de Archivo de Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/774.634 presentada el 21 de febrero de 2006 titulada "Formulaciones líquidas de fenilefrina", cuyo contenido se incorpora en el presente documento en su totalidad en la medida en que sea uniforme con la presente invención y solicitud.

### Campo de la invención

Se proporciona una composición farmacéutica líquida oral y acuosa que comprende fenilefrina. La composición es particularmente muy adecuada para el alivio del resfriado, la tos, la gripe, la fiebre, el dolor de cabeza, el dolor, el dolor corporal, la migraña y los síntomas de alergia en pacientes pediátricos.

### Antecedentes de la invención

Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral se proporcionan a los pacientes en muchas formas de dosificación, que incluyen formas sólidas tales como cápsulas, comprimidos encapsulados o comprimidos y formas líquidas tales como soluciones y suspensiones. Para muchos pacientes, incluidos niños pequeños, personas mayores y personas incapacitadas, se prefiere una forma de dosis líquida debido a la facilidad con la que puede tragarse.

Muchas composiciones líquidas para la tos y el resfriado contienen grandes cantidades de sorbitol y otros azúcares, incluidos típicamente para mejorar la palatabilidad. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos 5.730.997 desvela una composición que contiene aproximadamente 20 % a aproximadamente 45 % en peso de sorbitol y aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en peso de jarabe de maltosa hidrogenado. Se pretende que dichas composiciones mejoren la palatabilidad, pero altos niveles de sorbitol y maltosa pueden contribuir a la degradación de principios activos tales como fenilefrina, por ejemplo.

En consecuencia, sería deseable tener una forma de dosificación líquida apetitosa que comprenda fenilefrina con una propensión reducida a la degradación de la fenilefrina.

### Sumario de la invención

El producto farmacéutico descrito en el presente documento es una composición farmacéutica oral acuosa que comprende fenilefrina, edulcorante artificial, hasta aproximadamente 45 % p/v de glicerina y hasta aproximadamente 10 % p/v de sorbitol, en la que la relación de glicerina a sorbitol es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

La composición puede comprender además uno o más segundos agentes activos seleccionados de entre analgésicos, descongestivos, expectorantes, antitusivos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, supresores de la tos y antihistamínicos.

La composición puede ser una solución o una suspensión. Las realizaciones de suspensión pueden comprender además agentes modificadores de la viscosidad.

### Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica líquida oral y de base acuosa, que comprende la fenilefrina farmacéutica activa. La composición es apetitosa y tiene una estabilidad mejorada de la fenilefrina. La composición comprende fenilefrina, un edulcorante artificial, hasta aproximadamente 45 % p/v de glicerina y hasta aproximadamente 10 % p/v de sorbitol. La relación de glicerina a sorbitol es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1. Los inventores creen, sin desear quedar ligados a teoría alguna, que la relación de glicerina a sorbitol es beneficiosa tanto para mantener las propiedades organolépticas deseables como para reducir la oportunidad de degradación de la fenilefrina. La composición de la invención puede ser una solución o una suspensión.

Preferentemente, la fenilefrina está en forma de sal. Las formas de sal adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidrocloreto de fenilefrina (HCl), hidrobromuro (HBr), bitartrato y sales de tanato. La fenilefrina se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,001 % p/v a aproximadamente 10 % p/v. Preferentemente, la fenilefrina se usa en una cantidad de aproximadamente 0,005 % p/v a aproximadamente 2,5 % p/v. En el presente documento, % p/v significa un porcentaje determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{p/v \%} = \frac{\text{Peso de los componentes (en gramos)}}{\text{Volumen de la composición (en milímetros)}} \times 100 \quad (1)$$

En consecuencia, por ejemplo, 1 % p/v de fenilefrina significa 1 gramo de fenilefrina en 100 ml de la composición líquida oral.

Se proporciona un edulcorante artificial para mejorar la palatabilidad. Se prefiere un edulcorante artificial para su uso como edulcorante frente al uso de edulcorantes de azúcar convencionales, ya que los inventores creen, sin desear quedar ligado a teoría alguna, que los azúcares convencionales pueden contribuir a la degradación de la fenilefrina en las composiciones de base acuosa. Los edulcorantes artificiales adecuados, incluyen, pero sin limitación, 5  
sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, edulcorantes basados en dipéptidos, aspartamo y mezclas de los mismos. La sucralosa, que es un edulcorante de alta intensidad, es particularmente muy adecuada para su uso en la composición. La sucralosa se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 0,4 % p/v, por ejemplo. La cantidad adecuada de edulcorante artificial depende de las propiedades y la intensidad de dulzor del edulcorante artificial y las propiedades organolépticas diana de la 10  
composición. Un experto en la técnica está familiarizado con las características de los edulcorantes y los procedimientos para determinar la cantidad de edulcorante que se va a usar.

En la composición se usan glicerina y sorbitol. A diferencia de muchos productos comerciales convencionales para el resfriado, la composición contiene más glicerina que sorbitol. Los inventores creen, sin desear quedar ligados a teoría alguna, que cantidades reducidas de sorbitol facilitan la estabilidad de la fenilefrina y que la relación de glicerol a sorbitol es importante para lograr una composición estable y apetitosa. La composición puede contener hasta 45 % 15  
p/v de glicerina y hasta aproximadamente 10 % p/v de sorbitol. Más preferentemente, la composición puede contener aproximadamente 18 % a aproximadamente 30 % p/v de glicerina y aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % p/v de sorbitol. En el presente documento las cantidades de sorbitol y glicerina son las cantidades de preparaciones comerciales convencionales de sorbitol y glicerina. El sorbitol comercial (tal como se 20  
obtiene de SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, o Roquette Frères 62080 Lestrew, Francia, por ejemplo) es una composición de base acuosa que es 70 % de sorbitol. La glicerina comercial (tal como se obtiene de Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, MI 48674, o Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, TX 77253, por ejemplo) es 96 % de glicerina. Un experto en la técnica está familiarizado con estas preparaciones comerciales y procedimientos de ajuste de cantidades si se usa una preparación diferente de glicerina o sorbitol.

La composición puede contener uno o más activos farmacéuticos adicionales (también denominados "activo(s)", "agente(s) activo(s)", "agente(s) terapéutico(s)", "fármaco(s)"). En el presente documento, la referencia a "primer activo farmacéutico" significa fenilefrina y la referencia a "segundo activo farmacéutico" significa cualquier activo distinto de fenilefrina. Además, la expresión segundo activo farmacéutico puede referirse a una sola especie de activo o una pluralidad de especies de activos distintos de la fenilefrina (por ejemplo, el número total de activos en 25  
las composiciones puede ser mayor que 2) Para las realizaciones de la composición que son soluciones, cualquier activo adicional debe ser soluble en agua. Un activo farmacéutico soluble en agua significa un activo farmacéutico indicado como soluble en agua por el índice Merck. Los activos adicionales en realizaciones de suspensión pueden ser solubles en agua, ligeramente solubles en agua o insolubles en un medio acuoso. Debe observarse que los segundos activos farmacéuticos se tratan en el presente documento en el contexto de composiciones que comprenden fenilefrina, pero las composiciones de base acuosa que tienen las relaciones de sorbitol y glicerina 30  
tratadas en el presente documento también pueden ser adecuadas para composiciones que comprenden uno o más de los segundos agentes activos en ausencia de fenilefrina.

Los agentes activos adicionales o segundos adecuados incluyen analgésicos, descongestivos, expectorantes, antitusivos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, supresores de la tos y antihistamínicos.

Los antihistamínicos útiles en la práctica de la presente invención (junto con su forma de sal preferente) incluyen, pero sin limitación, clorfeniramina (maleato), bromfeniramina (maleato); dexclorfeniramina (maleato), 40  
dextrbromfeniramina (maleato), triprolidina (HCl), difenhidramina (HCl, citrato), doxilamina (succinato), tripelenamina (HCl), ciproheptatina (HCl), clorciclizina (HCl), bromodifenidramina (HCl), fenindamina (tartrato), pirlamina (maleato, tanato), azatadina (maleato); acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, carbinoxamina (maleato), desloratadina, loratadina, maleato de feniramina, tonzilamina (HCl), mizolastina y 45  
terfenadina.

Los antitusivos útiles en la práctica de la presente invención (junto con su forma de sal preferente) incluyen, pero sin limitación, clofedianol, caramifeno (edilato), dextrometorfano (HBr), difenhidramina (citrato, HCl, codeína (fosfato, sulfato) e hidrocodona.

Los descongestivos útiles en la práctica de la invención (junto con su forma de sal preferente) incluyen, pero sin limitación, pseudoefedrina (HCl, sulfato), efedrina (HCl, sulfato), fenilefrina (bitartrato, tanato, HBr, HCl), y 50  
fenilpropanolamina (HCl).

Los expectorantes que pueden usarse en la práctica de la invención (junto con su forma de sal preferente) incluyen, pero sin limitación, hidrato de terpinina, guaifenesina (glicerol, guaiacolol, potasio (yoduro, citrato) y guaicolsulfonato 55  
de potasio.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, pero sin limitación, derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fluprofeno y fenbufeno; derivados del ácido acético tales como tolmetina de sodio, zomepirac, sulindac e indometacina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico y meclofenamato de

sodio; derivados del ácido bifenilcarboxílico tales como diflunisal y flufenisal y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam e isoxicam.

Los inhibidores de Cox2 que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, pero sin limitación, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

- 5 Los analgésicos que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, pero sin limitación, aspirina, acetaminofeno, fenacetina y sales de salicilato.

Ejemplos de activos farmacéuticos sustancialmente insolubles que pueden suspenderse en el sistema de suspensión de las realizaciones de suspensión incluyen, pero sin limitación, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam y meloxicam.

- 10 De los compuestos farmacéuticamente activos descritos anteriormente que se pueden incluir además de la fenilefrina en la composición, los que se prefieren particularmente se exponen a continuación junto con intervalos preferentes para su inclusión en la composición farmacéutica reivindicada.

- 15 La clorfeniramina puede usarse en la composición farmacéutica en cantidades de entre aproximadamente 0,01 p/v y aproximadamente 0,05 p/v. Preferentemente, la clorfeniramina, cuando se usa en la composición farmacéutica, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 p/v a 0,03 p/v.

El maleato de bromofeniramina puede usarse en la composición farmacéutica, preferentemente en la cantidad de aproximadamente 0,01 p/v a aproximadamente 0,03 p/v.

El dextrometorfano HBr puede usarse en la composición farmacéutica, preferentemente en la cantidad de aproximadamente 0,05 p/v a aproximadamente 0,250 p/v.

- 20 La guaifenesina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,4 % p/v a aproximadamente 6 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 2 % p/v a aproximadamente 4 % p/v.

El acetaminofeno puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,2 % p/v a aproximadamente 10 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 3,2 % p/v.

- 25 El clofedanol puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v a aproximadamente 1 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,25 % p/v a aproximadamente 0,5 % p/v.

La difenhidramina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,2 % p/v a aproximadamente 2 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 1 % p/v.

- 30 La bromfeniramina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,016 % p/v a aproximadamente 0,16 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,02 % p/v a aproximadamente 0,08 % p/v.

La loratadina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,02 % p/v a aproximadamente 0,4 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v a aproximadamente 0,2 % p/v.

- 35 La aspirina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,8 % p/v a aproximadamente 13 % p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 3,2 % p/v a aproximadamente 7,2 % p/v.

La doxilamina puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v a aproximadamente 1% p/v, y preferentemente en cantidades de aproximadamente 0,25 % p/v a aproximadamente 0,5 % p/v.

- 40 Las cantidades de compuestos farmacéuticamente activos incorporados son dosificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Además, para las composiciones farmacéuticas destinadas para su uso en los Estados Unidos, las cantidades de activos farmacéuticos están preferentemente en conformidad con las regulaciones aplicables de la FDA con respecto a la dosificación de dichos compuestos.

Los compuestos farmacéuticamente activos son preferentemente de calidad NF (Formulario Nacional) o USP (Farmacopea de los Estados Unidos).

- 45 Los excipientes conocidos por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la práctica de la presente invención. Dichos excipientes pueden incluir, pero sin limitación, humectantes tales como propilenglicol, agentes antiespumantes, tampones, electrolitos, conservantes tales como benzoato de sodio y edetato de sodio, antioxidantes, agentes enmascaradores del sabor y diversos agentes aromatizantes y colorantes, por ejemplo.

- 50 Ejemplos de agentes aromatizantes incluyen, pero sin limitación, sabores naturales y artificiales tales como mentas (es decir, menta, etc.), mentol, chocolate, chocolate artificial, goma de mascar, sabores de frutas naturales y

- artificiales (es decir, cereza, uva, naranja, fresa, etc.) y combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere evitar los agentes aromatizantes que tienen grupos funcionales de aldehído (por ejemplo, se prefiere el uso de aromatizantes que no contengan aldehído). Los agentes aromatizantes generalmente se proporcionan como un componente minoritario de la composición en cantidades efectivas para proporcionar sabor agradable a las composiciones. Típicamente, los agentes aromatizantes están presentes en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0 gramos a aproximadamente 5 gramos por 100 ml de la composición.
- Los conservantes útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, benzoato de sodio, sorbatos, tales como sorbato de potasio, sales de edetato (también conocidas como sales de ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, como edetato de disodio), cloruro de benzaldionio y parabenos (tales como ésteres de ácido p-hidroxibenzoico de metilo, etilo, propilo y butilo). Los conservantes enumerados anteriormente son ejemplos, pero cada conservante debe evaluarse experimentalmente, en cada formulación, para garantizar la compatibilidad y la eficacia del conservante. Los procedimientos para evaluar la eficacia de los conservantes en formulaciones farmacéuticas son bien conocidos por los expertos en la técnica. El benzoato de sodio y el edetato de disodio son los ingredientes conservantes actualmente preferentes.
- Los conservantes están generalmente presentes en cantidades de hasta un gramo por 100 ml de la composición farmacéutica. Preferentemente, los conservantes están presentes en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0,01 p/v a aproximadamente 0,4 p/v de la composición. Típicamente, el conservante benzoato de sodio estaría presente en el intervalo de aproximadamente 0,1 p/v a aproximadamente 0,2 p/v de la composición, por ejemplo. El benzoato de sodio se usó en una concentración de aproximadamente 0,1 p/v en una realización ejemplar de la composición.
- El galato de propilo es un ejemplo de un antioxidante que es adecuado para su uso en la composición.
- El citrato de sodio es un ejemplo de un agente tamponante que se puede usar en la composición. Se prefiere tamponar la composición para mantener el pH inferior a aproximadamente 5,4. Más preferentemente, el pH puede mantenerse en el intervalo de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 4,5.
- Los agentes colorantes también pueden incorporarse en la composición farmacéutica para proporcionar un color atractivo a la composición. Los agentes colorantes deben seleccionarse para evitar incompatibilidades químicas con otros ingredientes en la composición. Los agentes colorantes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica.
- En algunas realizaciones, particularmente realizaciones de suspensión, se puede usar un agente modificador de superficie, tal como un tensioactivo, en la composición farmacéutica para modificar la superficie de los componentes suspendidos. Se cree que dicha modificación de la superficie facilita la disminución de la agregación irreversible de las partículas suspendidas. El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico o no iónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos ejemplares incluyen, pero sin limitación, polisorbatos (tweens), Spans™, togats, lecitina, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y mono/diglicéridos de cadena media.
- Típicamente, las realizaciones de suspensión comprenderán adicionalmente agentes modificadores de la viscosidad. Los agentes modificadores de la viscosidad adecuados incluyen, pero sin limitación, quitosano, xantano, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), galactomanos tales como guar, konjac, goma de algarrobo y mamman, por ejemplo, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.
- Las gomas de xantano adecuadas para su uso en la presente invención son polisacáridos de alto peso molecular tales como la goma de xantano producida por *Xanthomonas campestris*, por ejemplo. Xanthan gum es un artículo de comercio y está disponible, por ejemplo, de fabricantes tales como: Rhodia, Inc. con la marca comercial Rhodigel™ y de Kelco™, una división de Merck. Rhodigel™ 80 Pharm Grade es un ejemplo de un producto comercial específico adecuado para su uso en la práctica de la invención.
- La celulosa microcristalina está disponible en el mercado de proveedores tales como FMC (1735 Market Street, Filadelfia, PA 19103) con el nombre comercial Avicel™
- La cantidad de modificador de la viscosidad usada depende del "espesor" deseado de la composición y del tipo de modificador de la viscosidad usado. Se pueden emplear combinaciones de modificadores de la viscosidad. Por ejemplo, en una realización ejemplar con una viscosidad de aproximadamente 1500 a aproximadamente 4500 cps, puede usarse hasta aproximadamente 1,0 p/v de goma de xantano con hasta aproximadamente 3,0 p/v de celulosa microcristalina como modificador de la viscosidad.
- Se prefiere evitar modificadores de la viscosidad con una presencia significativa de restos o restos cargados negativamente con propensión a ionizarse a una carga negativa si la estructura del modificador es tal que el resto cargado negativamente está fácilmente disponible para la reacción.
- Las suspensiones son útiles para preparar composiciones que comprenden activos que son sustancialmente insolubles en agua. En realizaciones de suspensión, la fenilefrina se disuelve en el medio acuoso. La composición puede contener uno o más segundos agentes activos disueltos en el medio acuoso y/o uno o más segundos agentes

activos sustancialmente insolubles en agua pueden suspenderse en la composición. Para las realizaciones de suspensión, se prefiere que tanto los principios activos suspendidos sustancialmente insolubles como cualquier principio activo soluble disuelto en el medio acuoso, se distribuyan para formar una distribución sustancialmente homogénea de los principios activos en la composición farmacéutica.

- 5 Ejemplos de activos farmacéuticos que son sustancialmente insolubles en la composición acuosa y que se esperaría que formen suspensión incluyen, pero sin limitación, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam y meloxicam. Para activos farmacéuticos no especificados en esta lista, un activo farmacéutico sustancialmente insoluble en la composición acuosa significa un activo farmacéutico designado como relativamente insoluble o insoluble en agua por el índice Merck.
- 10 Típicamente, la composición se proporciona a un paciente que necesita tratamiento en una unidad de dosificación de 5 ml, aunque también pueden ser adecuadas otras unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede proporcionarse como una sola unidad de dosificación o múltiplos de la misma, basándose en la edad, el peso y otros parámetros de salud determinados por un médico como relevantes.

**Ejemplo 1**

- 15 En la Tabla 1 se proporciona una composición ejemplar que comprende la primera fenilefrina farmacéutica activa individual. Esta composición es representativa y una de muchas composiciones que están dentro del ámbito de la invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
Fenilefrina HCl	0,05 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v
Sorbitol (solución USP 70 %)	10 % p/v
Ácido cítrico	0,75 % p/v
Polvo de sucralosa micronizado (NF)	0,2 % p/v
mentol	0,02 % p/v
°propilenglicol	1,3 % p/v
colorante	0,01 % p/v
citrate de sodio	0,15 % p/v
benzoato de sodio	0,1 % p/v
H <sub>2</sub> O USP purificada	cantidad suficiente para preparar el volumen final

- 20 La composición de la Tabla 1 puede prepararse por simple mezcla. Los ingredientes se mezclan en un vaso equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el vaso se calibra y se marca para designar el volumen final. Una alícuota de agua sustancialmente menor que el volumen final diana se coloca en el vaso y el otro ingrediente se añade secuencialmente con mezcla. Los colorantes se mezclan previamente con una pequeña cantidad de agua antes de la adición a la mezcla principal. Análogamente, el mentol y el propilenglicol, se mezclan previamente antes de la adición al vaso principal. Después de que se hayan añadido todos los demás
- 25 ingredientes y se hayan mezclado lo suficiente para disolverlos, se añade agua para llevar el volumen total de la composición al volumen final predeterminado y se continuó mezclando durante aproximadamente 10 minutos.

**Ejemplo 2**

- 30 En la Tabla 2 se proporciona una composición ejemplar que comprende fenilefrina y un segundo maleato de bromfeniramina activo. Esta composición es representativa y una de las muchas composiciones que están dentro del ámbito de la invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

Tabla 2

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
Fenilefrina HCl	0,05 % p/v
Maleato de bromfeniramina	0,02 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v
Sorbitol (solución USP 70 %)	10 % p/v
Ácido cítrico	0,75 % p/v
Sucralosa micronizada	0,2 % p/v
Sabor artificial de frutas	0,2 % p/v

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
Colorante	< 0,1 % p/v
Citrato de sodio	0,10 % p/v
Benzoato de sodio	0,1 % p/v
H <sub>2</sub> O purificada	cantidad suficiente para preparar el volumen final

La composición de la Tabla 2 puede prepararse usando la forma de preparación descrita en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 3**

5 En las Tablas 3 y 4 se proporcionan los datos de estabilidad para composiciones que comprenden fenilefrina. Las composiciones que comprenden 0,05 % p/v de fenilefrina en una composición de base acuosa usando las proporciones comerciales convencionales de sorbitol de 25 % p/v a 40 % p/v y la composición de una realización de la invención que comprende 0,05 % p/v de fenilefrina en una composición de base acuosa usando la proporción de 25 % de glicerina a 10 % de sorbitol se prepararon y se sometieron a pruebas de estabilidad. Las composiciones fueron similares en todos los demás aspectos, excepto en la relación de glicerina a sorbitol.

10 La Tabla 3 muestra los resultados de la prueba de estabilidad durante un mes en condiciones de 60 °C y 60 % de humedad relativa (en el presente documento "60/60"). La Tabla 4 muestra los resultados de la prueba de estabilidad durante seis meses en condiciones de 40 °C y 75 % de humedad relativa (en el presente documento "40/75"). Tanto para la Tabla 3 como para la 4, la estabilidad se evaluó como la cantidad de degradantes de fenilefrina presentes en comparación con la cantidad de fenilefrina en el punto de tiempo indicado. En los puntos de tiempo indicados, las muestras de la composición se analizaron por HPLC (cromatografía líquida de alta presión) y el área total máxima atribuida a los degradantes de fenilefrina se comparó con el área máxima de fenilefrina. En consecuencia, los porcentajes indicados en las Tablas 3 y 5 son porcentajes basados en el área total máxima de todos los degradantes de fenilefrina en comparación con el área máxima de fenilefrina para la muestra analizada.

Tabla 3

Tiempo (meses)	Degradantes de fenilefrina Gli:Sorb 25:48	Degradantes de fenilefrina Gli:Sorb 25:10
0	0,07	0
0,25	0,26	0
0,5	0,72	0
1	1,37	,029

20

Tabla 4

Tiempo (meses)	Degradantes de fenilefrina Gli:Sorb 25:48	Degradantes de fenilefrina Gli:Sorb 25:10
0	0,07	0
1	0,08	0
2	0,16	0
3	0,12	0
6	0,4	0

25

Como muestra la Tabla 3 en condiciones de 60/60 no se detectaron degradantes de fenilefrina en la composición de la invención durante las primeras tres semanas del estudio y solo se detectaron 0,29 % de degradantes de fenilefrina al final de la cuarta semana del estudio. A diferencia, se observaron degradantes de fenilefrina en cada punto de prueba para la composición convencional con 1,37 % de degradantes de fenilefrina detectados al final de la cuarta semana del estudio.

Como muestra la Tabla 4, en condiciones de 40/75, no se observaron degradantes de fenilefrina durante el transcurso de seis meses del estudio para la composición de la invención. A diferencia, se observaron degradantes de fenilefrina en cada punto de prueba para la composición convencional con 0,4 % de degradantes de fenilefrina al final del sexto mes del estudio.

30

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustraciones y ejemplos con fines de claridad de comprensión. Será obvio que determinados cambios y modificaciones pueden practicarse dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Las modificaciones de los modos de práctica de la invención descritos anteriormente que son obvias para los expertos en la técnica pretenden incluirse dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral acuosa que comprende:
  - a) de 0,005 % p/v a 2,5 % p/v de fenilefrina;
  - b) un agente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en dextrometorfano, guaifenesina, clofedianol, difenhidramina y mezclas de los mismos;
  - c) edulcorante artificial
  - d) hasta 45 % p/v de glicerina; y
  - e) hasta 10 % p/v de sorbitol, en la que la relación de glicerina a sorbitol es de 2:1 a 10:1.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el antioxidante es galato de propilo.