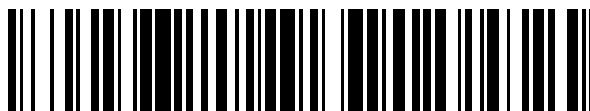


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 711**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2005 PCT/US2005/015746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2005 WO05107709**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2005 E 05745455 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 1744733**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas encapsuladas en gelatina blanda que comprenden ingredientes activos concentrados**

30 Prioridad:

06.05.2004 US 840143

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

12.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KHANOLKAR, JAYANT, EKANTH y
DE LA HARPE, SHANE, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 699 711 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas encapsuladas en gelatina blanda que comprenden ingredientes activos concentrados

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden ingredientes activos concentrados. En particular, la presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden sustancias farmacéuticamente activas altamente concentradas, en donde las composiciones farmacéuticas son adecuadas para incorporar en cápsulas de gelatina blanda que tienen una estabilidad mejorada.

Antecedentes de la invención

Las composiciones farmacéuticas están disponibles en muchas formas incluidas formulaciones farmacéuticas líquidas y sólidas. Se sabe que estas composiciones farmacéuticas son eficaces en el tratamiento de dolencias tales como síntomas del resfriado común y/o la gripe, y se pueden administrar en diversas formas de productos tales como elixires líquidos, cápsulas de gelatina blanda encapsuladas, cápsulas de envoltura dura encapsuladas, tabletas, pastillas para la gárganta, etc.

La tecnología relacionada con la administración de composiciones farmacéuticas líquidas ha avanzado de tal modo que las composiciones farmacéuticas que comprenden ingredientes activos altamente concentrados se han formulado con éxito para tratar síntomas de tipo resfriado y/o gripe. Véanse, por ejemplo, las patentes US-5.484.606; US-5.141.961; US-5.641.512; y US-6.251.426; WO 95/19759; WO 03/013481; y WO 95/04527. Las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden sustancia activa altamente concentrada contienen, de forma típica, una combinación de disolventes de polivinilpirrolidona y polietilenglicol para solubilizar la sustancia activa concentrada.

También se conoce el uso de cápsulas de gelatina blanda (también conocidas como “gelatinas blandas”) para encapsular composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden sustancia activa altamente concentrada. Las composiciones farmacéuticas líquidas contenidas dentro de las cápsulas de gelatina blanda generalmente son composiciones que comprenden ingredientes activos concentrados solubilizados o suspendidos. Las cápsulas de gelatina blanda son adecuadas para usar como suplementos vitamínicos, para la prevención y el tratamiento de los síntomas del resfriado común y/o la gripe, y para otros tratamientos farmacéuticos, tales como cápsulas antiácidas, cápsulas de benzodiazepina, cápsulas antiflatulencias, etc.

Un intento de fabricar una cápsula de gelatina blanda que contiene una composición farmacéutica líquida que comprende una suspensión de sustancia activa concentrada se describe en la patente US-5.002.777. Esta patente se refiere a la encapsulación de una suspensión líquida concentrada de partículas de carbonato de calcio de tamaño y forma específicos, en donde las cápsulas son adecuadas para usar como cápsulas de antiácido.

Otro intento de fabricar una cápsula de gelatina blanda que contiene una composición farmacéutica líquida que comprende una suspensión de sustancia activa concentrada es el proceso descrito en la patente US-6.387.400. Esta patente describe un proceso para formular suspensiones de mayor concentración de ingredientes activos farmacéuticos mediante el mezclado de suspensiones que contienen sustancia activa con una fuente de iones hidróxido.

Se describen otros intentos para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda líquida que contienen composiciones farmacéuticas que comprenden suspensiones de ingredientes activos en las patentes US-; 5.908.636; US-5.916.590; US-5.919.481; y US-6.024.980. Estas patentes describen cápsulas de gelatina blanda rellenas con un semisólido que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia farmacéuticamente activa.

Otro intento para fabricar cápsulas de gelatina blanda que contienen composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden ingredientes activos concentrados se describe en la patente US-5.360.615, que describe un sistema disolvente que comprende una sustancia activa concentrada y un agente ionizante, en donde el sistema disolvente está encapsulado en una gelatina blanda.

También existe una descripción precedente que señala el efecto de estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda que comprenden un relleno de suspensión hidrófila que contiene acetaminofeno. Véase, por ejemplo, la publicación de Karunakar S., John T., Chidambaram N. y Dale K.; Banner Pharmacaps, Inc.; titulada “Effect of acetaminophen concentration, as a hydrophilic suspension fill, on the stability of soft gelatin capsules”. En esta publicación se demostró que las cápsulas de gelatina blanda que comprenden una alta dosis de acetaminofeno pueden presentar cambios físicos de deterioro, tales como ensanchamiento de juntura, reblandecimiento, adherencia y aumento del peso de la envoltura de gelatina.

A pesar de que en el estado de la técnica se describen cápsulas de gelatina blanda rellenas de composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden ingredientes activos concentrados, no existe una descripción de cápsulas de gelatina blanda con estabilidad mejorada. Se ha descubierto que se pueden incorporar agentes estabilizadores específicos en composiciones líquidas para proporcionar estabilidad mejorada de las composiciones y cápsulas

de gelatina blanda que contienen las composiciones. Se han descubierto los agentes estabilizadores para evitar o minimizar las cualidades de cápsula negativas tales como la hidrolización, la disolución prematura, el ensanchamiento de juntura, reblandecimiento, pegado, aumento del peso de envoltura, o endurecimiento de cápsulas de gelatina blanda. Además, se ha descubierto que los agentes estabilizadores proporcionan una oxidación o degradación mínima o nula del relleno de ingrediente activo o de la cubierta de gelatina.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende (a) de 55 % a 90 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa suspendida; (b) de 0,001 % a 1,00 % en peso de un agente estabilizador suspendido; seleccionado de sales disódicas de ácido etilendiaminotetraacético, sales de calcio de ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico y mezclas de los mismos; y (c) de 9 % a 39 % en peso de un disolvente seleccionado de polietilenglicoles; en donde la composición está encapsulada en una cápsula de gelatina blanda.

Se ha descubierto que la estabilidad de las cápsulas de gelatina blanda puede mejorarse mediante la incorporación de agentes estabilizadores seleccionados en las composiciones farmacéuticas líquidas encapsuladas dentro de las cápsulas de gelatina blanda. Se sabe que las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden ingredientes activos concentrados pueden estar encapsuladas dentro de cápsulas de gelatina blanda; sin embargo, dichas cápsulas de gelatina blanda tienen tendencia a presentar propiedades de inestabilidad tales como hidrolización, disolución prematura, ensanchamiento de juntura, reblandecimiento, pegado, aumento del peso de envoltura, y/o curado (endurecimiento). Se ha descubierto que los agentes estabilizadores de la presente invención proporcionan una estabilidad mejorada de las cápsulas de gelatina blanda, especialmente las cápsulas de gelatina blanda que contienen composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden ingredientes activos suspendidos altamente concentrados.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden una sustancia farmacéuticamente activa y un agente estabilizador suspendidos dentro de un disolvente, en donde las composiciones están encapsuladas dentro de una cápsula de gelatina blanda. Estas cápsulas de gelatina blanda son especialmente eficaces en la prevención y/o el tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe.

Los términos “suspendido y suspensión” se usan indistintamente en la presente memoria para referirse a soluciones que comprenden al menos disolvente, sustancia farmacéuticamente activa, y agente estabilizador, en donde la sustancia activa y/o el agente estabilizador están dispersados, no disueltos o solubilizados, dentro del disolvente.

El término “tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe” como se utiliza en la presente memoria se refiere a tratar la presentación, duración, y/o efecto posterior de los síntomas de tipo resfriado y gripe. En otras palabras, “tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe” incluye evitar la presentación de síntomas de tipo resfriado y gripe, y aliviar los síntomas de tipo resfriado y gripe.

En la presente memoria “síntomas de tipo resfriado y gripe” se refiere a síntomas asociados de forma típica con infecciones víricas del tracto respiratorio. Estos síntomas incluyen, aunque no de forma limitativa, congestión nasal, congestión de pecho, estornudos, rinorrea, fatiga o malestar, tos, fiebre, escalofríos, dolor de cuerpo, dolor de garganta, dolor de cabeza, y otros síntomas conocidos de tipo resfriado y gripe.

Los síntomas de tipo resfriado y gripe se producen, de forma típica, a consecuencia de infecciones virales del tracto respiratorio causadas por virus respiratorios. Por tanto, el término “virus respiratorios” en la presente memoria se refiere a los virus que son agentes causantes de síntomas de tipo resfriado y gripe. Estos virus incluyen rinovirus, mixovirus (virus de la gripe), paramixovirus (virus parainfluenza), virus sincitial respiratorio, adenovirus y coronavirus.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender, consistir o consistir básicamente de los elementos y limitaciones de la invención descritos en la presente memoria, así como cualquiera de los ingredientes, componentes, o limitaciones adicionales u opcionales que se describen en la presente memoria.

Todos los porcentajes, partes y relaciones son en peso de las composiciones farmacéuticas, salvo que se indique lo contrario. Todos estos pesos relativos a los ingredientes mencionados están basados en el nivel de ingrediente específico y, por tanto, no incluyen vehículos o subproductos que puedan estar incluidos en los materiales comerciales, salvo que se indique lo contrario.

La cita de documentos no supone ninguna admisión referente a ninguna determinación sobre su disponibilidad como estado de la técnica para la presente invención.

Sustancia farmacéuticamente activa

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una sustancia farmacéuticamente activa. La sustancia farmacéuticamente activa se puede incluir en las composiciones como un ingrediente activo individual o como

una combinación de ingredientes activos. La sustancia farmacéuticamente activa es preferiblemente una combinación de ingredientes activos especialmente eficaz en la prevención y tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe.

La sustancia farmacéuticamente activa se incluye en las composiciones farmacéuticas de la presente invención como una sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada. En este contexto, "altamente concentrada" se refiere a una cantidad de sustancia farmacéuticamente activa que se incluye en la composición en intervalos mayores de concentración, en donde las composiciones farmacéuticas comprenden sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en intervalos totales de concentración de sustancia activa de 55 % a 90 %, preferentemente de aproximadamente 58 % a aproximadamente 80 %, más preferiblemente de aproximadamente 60 % a aproximadamente 75 %, en peso de la composición farmacéutica.

Ejemplos no limitativos de ingredientes activos adecuados para su uso como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen los ingredientes activos clasificados farmacológicamente como antitusígenos, antihistamínicos, antihistamínicos no sedantes, descongestionantes, expectorantes, mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, y mezclas de los mismos. Estos ingredientes activos se describen más detalladamente en J. G. Hardman, *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, novena edición, McGraw Hill, New York, 1995.

Ejemplos no limitativos específicos de antitusígenos adecuados para su uso como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen los compuestos antitusígenos que son especialmente eficaces para el tratamiento de síntomas del resfriado común, tales como los ataques de tos. Antitusígenos específicos adecuados incluyen codeína, dextrometorfano, dextrorfano, hidrocodona, noscapina, oxycodona, pentoxiverina, y mezclas de los mismos. El dextrometorfano es el antitusígeno más preferido. En la presente memoria, "dextrometorfano" significa racemetorfano, ($\pm$)-3-metoxi-17-metilmorfinano, dl-cis-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-iminoetanofenantreno, y sales farmacéuticas de los mismos, incluido el bromohidrato de dextrometorfano. El dextrometorfano y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen más detalladamente en la patente US-5.196.436, concedida a Smith el 23 de mayo de 1993.

Ejemplos no limitativos específicos de antihistamínicos adecuados para usar como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen acrivastina, azatadina, bromfeniramina, maleato de bromfeniramina, clorfeniramina, maleato de clorfeniramina, clemastina, ciproheptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, hidrocloruro de difenhidramina, hidroxizina, meclizina, feninamina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, maleato de pirlamina, tripeleminamina, triprolidina, doxilamina, succinato de doxilamina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitativos específicos de antihistamínicos no sedantes adecuados para su uso como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos específicos de descongestionantes adecuados para usar como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloruro de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, hidrocloruro de fenilefrina, oximetazolina, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos específicos de expectorantes adecuados para usar como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada incluyen cloruro de amonio, guaifenesina, extracto fluido de ipecacuana, yoduro de potasio y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos específicos de mucolíticos adecuados para usar como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitativos específicos de analgésicos, antipiréticos, y agentes antiinflamatorios adecuados para usar como sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada en la presente memoria incluyen acetaminofeno, aspirina, salicilato de sodio, salicilamida, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolac, nabumetona, naproxeno, piroxicam, cafeína, ketorolac, indometacina, ácido meclofenámico, inhibidores de COX-2 tales como valdecoxib, celecoxib y rofecoxib, y mezclas de los mismos.

Agentes estabilizadores

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un agente estabilizador que proporciona una estabilidad mejorada de las composiciones y cápsulas de gelatina blanda que contienen las composiciones. Las cápsulas de gelatina blanda que contienen una composición farmacéutica que comprende el agente estabilizador definido en la presente memoria presentan una hidrolización, disolución prematura, ensanchamiento de juntura, reblandecimiento, pegado, aumento de peso de envoltura, o endurecimiento de la cápsula de gelatina mínimos o nulos. El agente estabilizador también proporciona una oxidación o degradación mínima o nula del relleno de ingrediente activo o envoltura de gelatina.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes estabilizadores, siempre que la concentración total de agente estabilizador varíe de 0,001 % a 1,00 %, preferiblemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,00 %, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 %, en peso de la composición.

5 Los agentes estabilizadores adecuados incluyen ácido fólico, sales disódicas del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sales de calcio de ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico, hexametáfosfato sódico (SHMP), di(hidroxietyl)glicina, 8-hidroxiquinolina y mezclas de los mismos. Son preferidas las sales disódicas de ácido etilendiaminotetraacético.

10 Como se ha indicado en la presente memoria, el agente estabilizador puede proporcionar una oxidación mínima o nula del relleno de ingrediente activo o envoltura de gelatina.

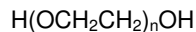
Disolvente

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preferiblemente composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden la sustancia farmacéuticamente activa y el agente estabilizador descritos anteriormente en la presente memoria suspendidos en un disolvente. Uno o más materiales disolventes son adecuados para su uso en la presente memoria, siempre que el disolvente sea capaz de proporcionar una suspensión de ingredientes de composición y que el disolvente sea adecuado para su encapsulación dentro de cápsulas de gelatina blanda.

20 Las composiciones farmacéuticas líquidas comprenden uno o más disolventes en una concentración total de disolvente de 9 % a 39 %, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 39 %, más preferiblemente de aproximadamente 30 % a aproximadamente 39 %, en peso de la composición farmacéutica líquida.

25 Ejemplos no limitativos de disolventes adecuados para su uso en la presente memoria incluyen polietilenglicoles, polivinilpirrolidonas, propilenglicoles, laureatos de propilenglicol, monolinoleatos de glicerilo, monooleatos de glicerilo, monoetiléteres de dietilenglicol, triglicéridos C₈-C₁₀, aceites de coco fraccionados y mezclas de los mismos. Estos disolventes se describen más detalladamente en CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, primera edición (1988) y en The Merck Index, undécima edición (1989). Los polietilenglicoles son los materiales disolventes preferidos.

30 Los ejemplos no limitativos específicos de polietilenglicoles preferidos incluyen los polietilenglicoles que corresponden a la fórmula general:



35 en donde n tiene un valor promedio de 4 a 35, preferiblemente de 5 a 30, más preferiblemente de 5 a 20. Estos materiales son polímeros de óxido de etileno, y son también conocidos como poli(óxidos de etileno), polioxi-etilenos y PEG. Los polietilenglicoles se designan, de forma típica, por su intervalo de peso molecular promedio y su valor promedio "n" promedio como se especifica en la fórmula general anterior. Por ejemplo, el polietilenglicol 400, que también se conoce con la designación CTFA de PEG-8, tiene un intervalo de peso molecular promedio en número (M_n) de aproximadamente 380 a aproximadamente 420 y un valor n promedio de entre 8,2 y 9,1. El peso molecular promedio en número (M_n) de los polietilenglicoles puede determinarse mediante procedimientos de titulación conocidos utilizados para determinar el número de moléculas que tienen grupos terminales hidroxilo en donde el M_n se calcula con respecto al peso de un polietilenglicol determinado dividido por el número de moléculas que contienen grupo final hidroxilo dentro del polímero de polietilenglicol.

Los ejemplos específicos de polietilenglicoles adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los polietilenglicoles designados como PEG-5, PEG-6, PEG-8, PEG-12, PEG-14, PEG-18, PEG-20, PEG-32, y mezclas de los mismos. Son preferidos los polietilenglicoles con un peso molecular promedio en número de aproximadamente 190 a aproximadamente 1500, preferiblemente de aproximadamente 300 a aproximadamente 1200, más preferiblemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000; y un valor n promedio de 5 a 35, preferiblemente de 5 a 30, más preferiblemente de 5 a 20. Ejemplos específicos de los polietilenglicoles más preferidos incluyen, aunque no de forma limitativa, PEG-8 en donde n tiene un valor medio de aproximadamente 8 (el PEG-8 también se conoce como Carbowax® 400, que es comercializado por Dow Chemicals); PEG-12 en donde n tiene un valor promedio de aproximadamente 12 (el PEG-12 también se conoce como Carbowax® 600, que es comercializado por Dow Chemicals); y PEG-20 en donde n tiene un valor promedio de aproximadamente 20 (el PEG-20 también se conoce como Carbowax® 900, que es comercializado por Dow Chemicals).

Agua

60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender agua a concentraciones que varían de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, preferiblemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 2,5 %, en peso de la composición. Se sabe que el agua puede interactuar con los materiales de la cápsula de gelatina blanda; por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención deberían comprender agua a las concentraciones definidas anteriormente en la presente memoria.

65

Componentes opcionales

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también comprender uno o más componentes opcionales conocidos o eficaces para usar en composiciones farmacéuticas, con tal que los componentes opcionales sean físicamente y químicamente compatibles con los componentes esenciales descritos anteriormente en la presente memoria, o no afecten de forma indebida a la estabilidad, las propiedades estéticas o la eficacia del producto. Los componentes opcionales adecuados para su uso en la presente memoria incluyen materiales tales como saborizantes, incluido anís, aceite de menta piperita, aceite de clavo, eucalipto, limón, lima, miel limón, fruto rojo, menta, pomelo, naranja, cereza cola; agentes organolépticos, incluidos refrigerantes, agentes de salivación, y agentes de calentamiento; y agentes colorantes, incluidos tintes, colores de laca y pigmentos tales como dióxido de titanio y mica recubierta con dióxido de titanio. Los componentes opcionales pueden ser incluidos en las composiciones farmacéuticas a concentraciones que varían de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %, preferiblemente de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, en peso de la composición.

Método de fabricación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier técnica conocida o eficaz adecuada para proporcionar una composición farmacéutica que proporcione una ventaja terapéutica, especialmente una ventaja terapéutica en la prevención y el tratamiento de síntomas asociados con el resfriado común y la gripe. Las composiciones farmacéuticas se formulan preferiblemente de modo que comprenden una sustancia farmacéuticamente activa y agente estabilizador suspendido en un disolvente, descritos todos en la presente memoria, en donde estas composiciones son a continuación encapsuladas dentro de cápsulas de gelatina blanda para prevenir y tratar infecciones víricas del tracto respiratorio tales como las asociadas con el resfriado común y la gripe.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar encapsuladas dentro de cualquier cápsula de gelatina blanda conocida o eficaz tales como las cápsulas de gelatina blanda descritas en WO 95/19759, publicada el 27 de julio de 1995, Dadi J. Dhabhar,

Una preparación típica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención implica calentar una solución de disolventes, tales como PEG 400 y propilenglicol a 40 °C, y a continuación formar una suspensión añadiendo ingredientes activos farmacéuticos tales como bromohidrato de dextrometorfano, acetaminofeno e hidrocloreto de pseudoefedrina y una premezcla de un agente estabilizador, tal como EDTA disódico disuelto en agua, retirando a continuación la suspensión del calor. La suspensión resultante se encapsula a continuación en una cápsula de gelatina blanda.

Método de uso

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se encapsulan dentro de cápsulas de gelatina blanda para la administración de ingredientes activos farmacéuticos altamente concentrados. La cantidad de ingredientes activos farmacéuticos que se administran dependerá de factores tales como el tipo de sustancia farmacéuticamente activa y la respuesta de tratamiento deseada; sin embargo, de forma típica se administran de aproximadamente 400 mgs a aproximadamente 800 mgs de sustancia farmacéuticamente activa altamente concentrada por cápsula de gelatina blanda. Se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar usando cápsulas de gelatina blanda, de modo que se puede administrar una concentración mayor de sustancia farmacéuticamente activa usando un régimen de dosificación en comparación con los regímenes de dosificación típicos de dos o más cápsulas.

Un método preferido para usar las composiciones farmacéuticas de la presente invención implica la administración de cápsulas de gelatina blanda para tratar y prevenir los síntomas asociados con el resfriado común y la gripe. De forma típica, una cápsula de gelatina blanda que comprende de aproximadamente 500 mgs a aproximadamente 800 mgs de sustancia farmacéuticamente activa se administra de una a tres veces al día para prevenir y tratar eficazmente los síntomas de tipo resfriado y gripe.

Se contempla que las cápsulas de gelatina blanda que comprenden las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar como regímenes de dosificación diurna y/o regímenes de dosificación nocturna. En otras palabras, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender ingredientes activos que son adecuados para la administración diurna, y/o ingredientes activos que son adecuados para la administración nocturna. Así, un régimen de dosificación puede incluir la administración de una o más cápsulas de gelatina blanda que comprenden una composición farmacéutica que comprende una o más sustancias activas que son de forma típica adecuadas para tratar síntomas durante el día, y la administración de una o más cápsulas de gelatina blanda que comprenden una composición farmacéutica que comprende una o más sustancias activas que son de forma típica adecuadas para tratar síntomas durante la noche.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes describen y demuestran más detalladamente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan únicamente a título ilustrativo, y no deben considerarse como limitaciones de la presente invención. Todas las concentraciones ilustradas son porcentajes en peso-peso, salvo que se indique lo contrario.

Las composiciones farmacéuticas ilustradas a continuación se elaboran suspendiendo una o más sustancias farmacéuticamente activas y un agente estabilizador en un disolvente tal como PEG 400. Estas composiciones se encapsulan dentro de cápsulas de gelatina blanda, y son adecuadas para usar en la prevención y el tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe.

Composiciones farmacéuticas

Componente	Muestra 1 (% en peso)	Muestra 2 (% en peso)	Muestra 3 (% en peso)	Muestra 4 (% en peso)	Muestra 5 (% en peso)
Dextrometorfano HBr ¹	2,500	2,500	2,73	2,50	2,375
Acetaminofeno ²	54,167	54,167	59,09	54,167	51,46
Pseudoefedrina HCl ³	5,000	5,000	5,45	5,00	4,75
Succinato de doxilamina ⁴	---	1,041	1,14	---	---
PEG 400 ⁵	36,323	35,282	30,24	34,283	38,405
EDTA disódico ⁶	0,010	0,010	0,02	0,05	0,01
Agua desgonzada	2,000	2,000	1,33	4,00	3,00

Peso (%) - % en peso

1 - bromohidrato de dextrometorfano comercializado por Reddie Cheminor, India

2 - acetaminofeno, comercializado por Rhodia, Francia

3 - hidrocloreuro de pseudoefedrina comercializado por BASF, EE. UU.

4 - succinato de doxilamina comercializado por Iropharm (Honeywell), Irlanda

5 - polietilenglicol 400 comercializado por Dow Chemicals, EE. UU.

6 - EDTA disódico, comercializado por E Merck AG, Alemania

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - 5 (a) de 55 % a 90 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa suspendida;
 - (b) de 0,001 % a 1,00 % en peso de un agente estabilizador suspendido seleccionado de sales disódicas de ácido etilendiaminotetraacético, sales cálcicas de ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico, y mezclas de los mismos; y
 - 10 (c) de 9 % a 39 % en peso de un disolvente seleccionado de polietilenglicoles; en donde la composición está encapsulada en una cápsula de gelatina blanda.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición comprende de 58 % a 80 % en peso de la sustancia farmacéuticamente activa suspendida seleccionada de antitusígenos, antihistamínicos, antihistamínicos no sedantes, descongestionantes, expectorantes, mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, y mezclas de los mismos.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde la composición comprende de 0,01 % a 1,00 % en peso del agente estabilizador suspendido.
- 20 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende de 20 % a 39 % en peso de polietilenglicoles.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición además comprende de 0,1 % a 5 % en peso de agua.
- 25 6. Un método de mejora de la estabilidad de una cápsula de gelatina blanda en donde el método comprende las etapas de:
 - 30 (a) formular una composición farmacéutica que comprende:
 - i) de 55 % a 90 % en peso de una sustancia farmacéuticamente activa suspendida;
 - ii) de 0,001 % a 1,00 % en peso de un agente estabilizador suspendido seleccionado de sales disódicas de ácido etilendiaminotetraacético, sales cálcicas de ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico, y mezclas de los mismos; y
 - 35 iii) de 9 % a 39 % en peso de un disolvente seleccionado de polietilenglicoles; y
 - (b) encapsular la composición de (a) dentro de la cápsula de gelatina blanda.
- 40 7. El método de la reivindicación 6 en donde la sustancia farmacéuticamente activa suspendida se selecciona de antitusígenos, antihistamínicos, antihistamínicos no sedantes, descongestionantes, expectorantes, mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, y mezclas de los mismos.
- 45 8. El método de las reivindicaciones 6 o 7 en donde la composición farmacéutica además comprende de 0,1 % a 5 % en peso de agua.