

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 082**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 31/075 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2014** **PCT/IB2014/058978**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14132163**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2014** **E 14707845 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 2961377**

54 Título: **Estabilidad mejorada de composiciones líquidas novedosas**

30 Prioridad:

28.02.2013 US 201361770988 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2020

73 Titular/es:

PF CONSUMER HEALTHCARE 1 LLC (100.0%)
Corporation Trust Center, 1209 Orange Street
Wilmington, DE 19801, US

72 Inventor/es:

AGISIM, GARY ROBERT;
FRIEDLINE, ROBERT ALAN;
PATEL, SHIVANGI VIJAYKUMAR;
SERTZEN, CÉSAR IVÁN y
SHEPPERSON, VANESSA ROSE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 792 082 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

Estabilidad mejorada de composiciones líquidas novedosas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y un proceso por medio del cual la composición contiene agentes farmacéuticos solos o en combinación con agentes farmacéuticos adicionales en una mezcla de polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP) y propilenglicol.

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones farmacéuticas líquidas y, en especial las concentradas, ofrecen varias ventajas sobre las composiciones sólidas. Los líquidos son fáciles de tragar y proporcionan un excelente vehículo para el suministro uniforme de agentes farmacéuticos. Además, los líquidos proporcionan un rápido inicio de la acción farmacológica, ya que la composición no tiene que desintegrarse y disolverse primero en el tracto gastrointestinal. De igual manera, las composiciones líquidas concentradas ofrecen ciertas ventajas distintas, tales como inicio más rápido de eficacia debido a la elevada concentración de los agentes farmacéuticos. Los consumidores prefieren una composición líquida concentrada debido a la facilidad de dosificación, y menor volumen de dosis.

15 A pesar de estas ventajas, con frecuencia es difícil preparar dichas composiciones utilizando los agentes farmacéuticos deseados. Muchos agentes farmacéuticos son poco solubles y, por lo tanto, requieren volúmenes relativamente grandes de solvente para su disolución, dando como resultado dosis imprácticamente grandes. Además, la situación se vuelve cada vez más complicada aun cuando están involucrados múltiples agentes farmacéuticos, y en particular cuando el agente farmacéutico soluble está en combinación con uno o más agentes farmacéuticos solubles en agua
20 adicionales que pueden impedir la eficacia de al menos uno o más de los agentes farmacéuticos y producen un sabor amargo que desalentaría a los consumidores de utilizarlos.

La guaifenesina es un agente farmacéutico bien conocido, clasificado como un expectorante, y comercializado en forma de comprimidos o jarabes bajo muchas marcas comerciales. Se dispone de formulaciones de guaifenesina de un solo principio, y también se incluye en muchas otras combinaciones de venta libre para aliviar la tos y el resfriado,
25 usualmente junto con dextrometorfano y/o acetaminofeno y/o efedrina/pseudoefedrina o fenilefrina. En los documentos WO 9H02273 o US 2008/014261 se han desvelado ejemplos de dichas composiciones. La guaifenesina es un componente de Robitussin™ DM, Robitussin™ DM MAX, Robitussin™ CF Max y otras marcas comerciales bien conocidas. Por lo general la concentración de guaifenesina en la mayoría de las medicinas para la tos de venta libre es de aproximadamente 100 mg/5 ml líquido hasta 200mg/5ml. Como un ejemplo, el producto Robitussin™ CF Max
30 contiene 100mg/5 ml y el producto para Congestión Severa y Tos Mucinex™ Fast-Max™ contiene 100 mg de guaifenesina/5 ml líquido.

Se ha informado en la bibliografía, que la solubilidad acuosa de la guaifenesina, un fármaco soluble en agua, se podría reducir de manera significativa en presencia de sales, azúcares, y concentraciones más elevadas de cosolventes. Véase "Solubility of Guaifenesina In The Presence Of Common Pharmaceutical Additives," Narasimhan Mani, Pharm
35 Dev Technol 8:385-96. 2003. Por ejemplo, en los documentos WO 93/00072 y WO 95/19759, se ha informado de procesos para mejorar la solubilidad de compuestos activos farmacéuticos difícilmente solubles, tales como la guaifenesina.

Muchas preparaciones comerciales líquidas de venta libre para el resfriado, la tos, gripe, fiebre y/o alergia, contienen pseudoefedrina como un agente activo. Aunque dichas preparaciones han sido útiles, el uso indebido de dichos
40 productos como un material de partida para la síntesis de sustancias ilícitas, ha conducido al deseo de encontrar alternativas que no sean adecuadas para dicha síntesis ilegal. La fenilefrina es un agente alternativo potencial. Sin embargo, la fenilefrina es susceptible a degradación. La degradación se facilita comúnmente en composiciones excipientes del tipo usado de modo común con la pseudoefedrina.

En consecuencia, sería deseable tener una composición líquida estable, aceptable con precipitación inhibida de
45 agentes farmacéuticos, tales como guaifenesina, sola o en combinación con agentes farmacéuticos adicionales, como la fenilefrina, en una mezcla de polietilenglicol, polivinilpirrolidona y propilenglicol.

Breve descripción de la invención

En una realización, la presente invención se refiere a una composición líquida oral que comprende:

- 50 i.) de 0,1 % a 20 % p/v de polivinilpirrolidona;
ii.) de 5 % a 70 % p/v de polietilenglicol;
iii.) de 1 % a 30 % p/v de propilenglicol;
iv.) de 1 % a 10 % p/v guaifenesina; y
v.) de 0,01 % a 1,0 % p/v de fenilefrina.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral líquida que comprende:

- i.) aproximadamente 0,2 % p/v de dextrometorfano;
- ii.) aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina;
- iii.) aproximadamente 0,1 % p/v de fenilefrina;
- iv.) aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol;
- v.) aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol; y
- vi.) aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona.

La composición puede ser una solución o una suspensión. En algunas realizaciones la composición puede incluirse en cápsulas.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar una composición líquida oral, que comprende las etapas de:

- a.) mezclar hasta disolver de 0,1 % a 20 % p/v de polivinilpirrolidona en una fase acuosa;
- b.) añadir y mezclar de 1 % a 20 % p/v de al menos un agente farmacéutico;
- c.) posteriormente añadir y mezclar:

- i.) agua;
- ii) de 1 % a 30 % p/v de un propilenglicol;
- iii.) de 5 % a 70 % p/v de un polietilenglicol; y

d.) posteriormente añadir y mezclar uno o más principios adicionales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición líquida oral estable, aceptable con precipitación inhibida de agentes farmacéuticos, tales como guaifenesina, en combinación con agentes farmacéuticos adicionales, como la fenilefrina, en una mezcla de polietilenglicol, polivinilpirrolidona (PVP) y propilenglicol. La composición es particularmente adecuada para el alivio de síntomas de resfriado, tos, gripe, fiebre, dolor de cabeza, dolor, dolor corporal, migraña y alergia.

La composición de la invención puede ser una solución o una suspensión o, de manera alternativa, puede incluirse en cápsulas. En las realizaciones de solución y suspensión, la composición comprende guaifenesina y fenilefrina, en una mezcla de polietilenglicol, polivinilpirrolidona y propilenglicol. De manera opcional, la composición puede comprender uno o más de otros agentes.

"Solución" como se usa en el presente documento, representa una mezcla dispersada uniforme a nivel molecular o iónico de uno o más more activos farmacéuticos (el soluto) en una o más de otras sustancias (el solvente). El estado físico de la solución en condiciones ambiente normales es tal que se suministra fácilmente desde un recipiente mediante vertido.

Los consumidores muestran una fuerte preferencia por menores volúmenes de dosis que contienen una concentración suficientemente elevada de los activos farmacéuticos a fin de proporcionar el beneficio terapéutico deseado del activo. Como resultado de este esfuerzo por cubrir las necesidades del consumidor, las composiciones de la presente invención están destinadas a ser dosificadas en volúmenes bajos.

Procedimiento para el suministro de la composición en el organismo

El suministro de los fármacos dentro del torrente sanguíneo mediante la colocación de una forma de dosis dentro de la boca puede ser clasificado en dos subclases principales dependiendo de la acción deseada. En un caso en el que el fármaco se suministra al organismo mediante absorción después del tragado (es decir desde el estómago, intestino delgado o colon) y en el otro caso en el que la absorción, o al menos una cantidad significativa de la absorción, se produce a través de las membranas de la cavidad oral ya sea de manera inmediata o durante periodos prolongados de tiempo cuando las composiciones son retenidas en la boca antes del tragado. Generalmente, esta vía se denomina absorción "bucal" o "de la mucosa oral" frente a la vía anterior que normalmente se denomina administración peroral de activos. La administración peroral de activos es, con mucho, la más utilizada en toda la medicina, ha sido bien estudiada y se explica con detalle en: Mayerson, M., Principles of Drug Absorption; capítulo 2 en "Modern Pharmaceutics", 2ª ed., G. S. Banker y C. T. Rhodes, editores, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1990.

La vía de administración preferida de la presente invención es la peroral.

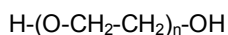
Todos los porcentajes y relaciones utilizados en el presente documento están en peso por volumen (% p/v) y todas las mediciones son a 25°C, a menos de que se indique de otra manera.

Composiciones Farmacéuticas Líquidas

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención comprenden los siguientes componentes, así como componentes opcionales.

Polietilenglicol (PEG)

Un componente de las actuales composiciones es un polietilenglicol. Por lo general los polietilenglicoles son líquidos viscosos, transparentes o sólidos de color blanco que son solubles en agua y muchos solventes orgánicos. Generalmente los polietilenglicoles tienen un sabor amargo, en especial los glicoles de menor peso molecular, los cuales de modo usual, son los glicoles más efectivos en la solubilización de agentes farmacéuticos. Estos polímeros corresponden a la fórmula general:



en la que n es mayor que o igual a 4.

Los polietilenglicoles se describen en G. M. Powell, III en Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, Nueva York, 1980) págs. 18/1-18/31. Los polietilenglicoles, también conocidos como "PEG" o "polioxietilenos", son designados tanto por su intervalo de peso molecular promedio como por su valor "n" promedio como pertenecientes a la fórmula designada anterior. Por ejemplo, el polietilenglicol 400, también conocido con la designación CTFA, PEG-8, tiene un intervalo de peso molecular promedio desde 380-420 y un valor promedio de n entre 8,2 y 9,1. Véase CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, tercera edición (1982), págs., 201-203; y The Merck Index, décima edición, entrada 7441, pág. 1092 (1983).

Los polietilenglicoles útiles en el presente documento son mezclas de aquellos que son líquidos a temperatura ambiente o tienen un punto de fusión ligeramente por arriba de ella. Las mezclas preferidas incluyen aquellos polietilenglicoles que tienen un intervalo de peso molecular desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 1500 y valores n correspondientes desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 30. Tienen mayor preferencia aquellos polietilenglicoles que tienen un intervalo de peso molecular desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 800 y valores n correspondientes desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 16. Cuentan con mayor preferencia aquellos polietilenglicoles que tienen un intervalo de peso molecular desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 600 y valores n correspondientes desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 12. Los polietilenglicoles líquidos y de bajo punto de fusión están comercialmente disponibles a partir de múltiples fuentes, que incluyen Sasol GmbH de Hamburgo, Alemania y Union Carbide (Danbury, Conn.) bajo la marca Carbowax™. Véase "Carbowax™ Polietilenglicols", Union Carbide Technical Bulletin f-4772M-ICD 11/86-20M.

Las composiciones líquidas orales de la presente invención comprenden desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 70% p/v polietilenglicol, de mayor preferencia desde aproximadamente 7% hasta aproximadamente 30% p/v, y del modo más preferible aproximadamente 10% p/v polietilenglicol. El proceso para elaborar las composiciones líquidas orales de la presente invención incluye la adición de polietilenglicol dentro de los intervalos antes establecidos.

Polivinilpirrolidona (PVP)

Un componente de las actuales composiciones es la polivinilpirrolidona, que es un polímero de N-vinil-2-pirrolidona.

Las polivinilpirrolidonas se describen en L. Blecher y col., en Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, R. L. Davidson, Ed. (McGraw-Hill, Nueva York, 1980) págs. 21/1-21/21. La polivinilpirrolidona tiene diferentes características de solubilidad con base en su estructura polimérica. La polivinilpirrolidona de cadena larga, también conocida como povidona, tiene buena solubilidad en agua y diversos solventes orgánicos. La polivinilpirrolidona reticulada, también conocida como crospovidona, es prácticamente insoluble en todos los solventes comunes. Tanto la formas soluble como la insoluble de la polivinilpirrolidona están comercialmente disponibles con GAF Chemicals Company (Wayne, N.J.) bajo las marcas Plasdone™ y Polyplasdone™, respectivamente, y con BASF Aktiengesellschaft (Ludwigshafen, Alemania) bajo la marca Kollidon™. Las formas solubles de polivinilpirrolidona incluyen Plasdone™ K-25, Plasdone™ K-26/28, Plasdone™ K-29/32, PlasdoneV C-15, Plasdone™ C-30, Plasdone™ C-90, Kollidon™ 12 PF, Kollidon™ 17 PF, Kollidon™ 25, Kollidon™ 30, y Kollidon™ Grados 90, polivinilpirrolidona para el Pharmaceutical Industry", BASF Technical Bulletin MEF 129e, Register 2, mayo de 1986 (Bn).

Se prefieren las formas solubles de polivinilpirrolidona para su uso en la presente invención. Se prefieren las polivinilpirrolidonas soluble que tienen un peso molecular promedio en el intervalo desde aproximadamente 2,000 hasta aproximadamente 1,500,000; son de mayor preferencia aquellos que tienen un peso molecular promedio en el intervalo desde aproximadamente 1,000,000 hasta aproximadamente 1,500,000. Además, se pueden emplear las mezclas de dos o más polivinilpirrolidonas solubles de diferente peso molecular promedio. Kollidon™ grado 90 es el grado preferido de la polivinilpirrolidona utilizada en la presente invención.

Las composiciones líquidas orales de la presente invención comprenden desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 20 % p/v de una polivinilpirrolidona soluble, de mayor preferencia desde aproximadamente 0.20% hasta aproximadamente 2 % p/v, y de la mayor preferencia aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona. El proceso para elaborar las composiciones líquidas orales de la presente invención incluye la adición de polivinilpirrolidona dentro de los intervalos establecidos con anterioridad.

De preferencia, la relación de la cantidad total de polietilenglicol con respecto a polivinilpirrolidona será de

aproximadamente 20:1.

Propilenglicol

Un componente de la presente invención es el propilenglicol, representado por la fórmula:



5 bien conocido en la técnica por sus propiedades solventes y/o humectantes. Un propilenglicol, líquido viscoso e incoloro es miscible con agua, alcoholes y muchos solventes orgánicos. El propilenglicol tiene un sabor amargo. El propilenglicol se describe en Hawley's Condensed Chemical Dictionary, págs. 970-971, (Revisado por Richard J. Lewis, Sr.) (12ª ed. 1993). El propilenglicol adecuado para su uso en la presente invención, se puede obtener a partir de varios proveedores, uno de los cuales es Dow Chemical.

10 Las composiciones líquidas orales de la presente invención comprenden desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 30 % p/v de propilenglicol, de mayor preferencia desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 20 % p/v, y de la mayor preferencia aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol. El proceso para elaborar las composiciones líquidas orales de la presente invención incluye la adición de propilenglicol dentro de los intervalos antes establecidos.

Agentes Farmacéuticos

Las composiciones de la presente invención contienen al menos un agente farmacéutico como un componente esencial. En general, estos agentes farmacéuticos tienen una solubilidad menor que o igual a hasta aproximadamente 4 % p/v en agua a 25°C. Las clases útiles de agentes farmacéuticamente activos que pueden incorporarse en las presentes composiciones incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antipiréticos, bloqueadores del canal de calcio, betabloqueadores, agentes antibacterianos, antidepresivos, antidiabéticos, antieméticos, antihistamínicos, estimulantes cerebrales, sedantes, antiparasitarios, expectorantes, diuréticos, descongestionantes, antitusivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos, broncodilatadores, cardiotónicos, antibióticos, antivirales, complementos nutricionales (tales como vitaminas, minerales, ácidos grasos, amino ácidos, y similares), y mezclas de los mismos. Los agentes farmacéuticos seleccionados a partir de analgésicos no-narcóticos/fármacos antiinflamatorios no esteroideos son especialmente útiles en la presente invención. Los ejemplos de dichos fármacos se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 4,522,828, de Sunshine y col., publicada el 11 de junio de 1985.

Los ejemplos de agentes farmacéuticos preferidos útiles en la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, dextrometorfano, ibuprofeno, fenbuprofeno, fenopropert, flurbiprofeno, guaifenesina, fenilefrina, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. La guaifenesina es especialmente preferida para su uso en la presente invención.

La guaifenesina, que está representada por la fórmula: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$, incluye grupos terminales hidrófilos que son solubles en agua y grupos terminales hidrófobos que limitan la solubilidad en agua. La guaifenesina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,4 % p/v hasta aproximadamente 6 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 2 % p/v hasta aproximadamente 4 % p/v. La guaifenesina adecuada para su uso en la presente invención se obtiene a partir de varios proveedores, uno de los cuales es Rhodia Operations SAS de Aubervilliers, Francia.

La guaifenesina, un agente farmacéutico soluble en agua, tiene una solubilidad de aproximadamente 4 % en peso en agua a 25° C. Sin embargo, es bien sabido que las soluciones saturadas son propensas a precipitarse a bajas temperaturas. La precipitación de la guaifenesina fuera de la solución en una composición líquida oral concentrada para resfriado y tos, en particular a bajas temperaturas, es un problema para muchos fabricantes y distribuidores. Muchas de las reclamaciones de los consumidores con respecto al problema de precipitación de la guaifenesina en las composiciones comercialmente disponibles, condujo a la investigación y al desarrollo de la presente invención. Para complicar aún más el problema, los cambios de ingrediente para la composición afectaron a la estabilidad química de los agentes farmacéuticos adicionales en la composición, tal como HCl de fenilefrina.

De preferencia, la fenilefrina está en una forma de sal. Las formas de sal adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, sales de clorhidrato (HCl) de fenilefrina, bromhidrato (HBr), bitartrato y tanato. De preferencia, la fenilefrina se utilizó en una cantidad de aproximadamente 0,001 % p/v hasta aproximadamente 2,5 % p/v.

La fenilefrina adecuada para su inclusión en la presente invención está disponible a partir de varios proveedores comerciales, como Boehringer Ingerheim de Ridgefield, CT.

En el presente documento, porcentaje p/v significa un porcentaje determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{p/v \%} = \text{Peso del componente (en gramos)/Volumen de la composición (en mililitros)} \times 100.$$

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

En tanto que una composición líquida que comprende polietilenglicol, propilenglicol, polivinilpirrolidona, junto con guaifenesina y fenilefrina puede parecer una composición líquida bastante sencilla, las interacciones entre los propios agentes y con principios adicionales, complica la solubilidad de los agentes en la composición líquida, la estabilidad de los agentes, y el sabor para el consumidor.

- 5 El polietilenglicol, en particular PEGTM 400, y el propilenglicol, ayudan en la inhibición de la precipitación de guaifenesina aunque son más amargos y contienen impurezas de aldehído, tales como formaldehído y acetaldehído, que degradan la fenilefrina.

- La polivinilpirrolidona es considerada como un agente muy efectivo para inhibir la precipitación de agentes farmacéuticos altamente concentrados en líquidos y geles suaves rellenos con líquidos. En la Patente de Estados Unidos N.º 5,505,961, cedida a R. P. Scherer, se describe que la polivinilpirrolidona es esencial para inhibir la cristalización en cápsulas de gel suave rellenas con líquido que contienen elevadas concentraciones de acetaminofeno. La Solicitud PCT WO 93/00072, de Coapman, describe un proceso para solubilizar activos farmacéuticos que se consideran difíciles de solubilizar. Este proceso requiere de polivinilpirrolidona para ayudar a solubilizar el agente activo y evitar la precipitación. Se describen limitaciones similares para las soluciones de acetaminofeno descritas en la Solicitud PCT WO 95/23595, de Dhabhar, en la que se describe la polivinilpirrolidona como un componente esencial de las composiciones que son la materia de estudio de la patente de Dhabhar. Sin embargo, la polivinilpirrolidona, en tanto que inhibe la precipitación de la guaifenesina, puede contener también impurezas de aldehído que degradan la fenilefrina. La polivinilpirrolidona puede ayudar también a enmascarar el sabor amargo de los glicoles.
- 20 De preferencia, en las composiciones de la presente invención, la relación de la cantidad total de polivinilpirrolidona con respecto a guaifenesina será de aproximadamente 1:2 en ausencia de fenilefrina. En presencia de fenilefrina, en las composiciones de la presente invención, la relación de la cantidad total de polivinilpirrolidona con respecto a guaifenesina será de aproximadamente 1:8.

Agentes Farmacéuticos y principios Adicionales

- 25 Se puede proporcionar un edulcorante artificial para mejorar la palatabilidad. Se prefiere un edulcorante artificial para su uso como un edulcorante en lugar del uso de edulcorantes de azúcar convencionales ya que los inventores consideran, sin el deseo de estar sujetos a teoría, que los azúcares convencionales pueden contribuir a la degradación de la fenilefrina en las composiciones de base acuosa. Los edulcorantes artificiales adecuados incluyen aunque no se limitan a, sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, edulcorantes basados en dipéptido, aspartamo y mezclas de los mismos. La sucralosa, que es un edulcorante de alta intensidad, es particularmente adecuada para el uso en la composición. La sucralosa puede utilizarse en una cantidad de aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 0,4 % p/v, por ejemplo. El edulcorante artificial apropiado depende de las propiedades e intensidad de dulzura del edulcorante artificial y las propiedades organolépticas de objetivo de la composición. Alguien con experiencia en la técnica está familiarizado con las características de los edulcorantes y los procedimientos para determinar la cantidad de edulcorante que se va a utilizar.

- De manera opcional, la glicerina y el sorbitol pueden utilizarse en las realizaciones de solución y suspensión de la composición para enmascarar el sabor. Sin embargo, la glicerina y el sorbitol contienen impurezas de aldehído que contribuyen a la degradación de la fenilefrina. En una realización, la composición contiene más glicerina que sorbitol. Los inventores consideran, sin desear quedar ligados a teoría alguna, que cantidades reducidas de sorbitol facilitan la estabilidad de la fenilefrina. La composición puede contener hasta 45 % p/v de glicerina y hasta aproximadamente 50 % p/v de sorbitol. En las realizaciones ilustrativas con cantidades reducidas de sorbitol, la composición puede contener aproximadamente 18 % hasta aproximadamente 30 % p/v de glicerina y aproximadamente 3% hasta aproximadamente 25 % p/v de sorbitol. En la presente, las cantidades de sorbitol y glicerina son las cantidades de las preparaciones comerciales estándar de sorbitol y glicerina. El sorbitol comercial (como se obtiene a partir de SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Del. 19720, o Roquette Freves 62080 Lestrew, Francia, por ejemplo) es una composición de base acuosa que es 70 % sorbitol. La glicerina comercial (como se obtiene a partir de Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, Mich. 48674, o Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, Tex. 77253, por ejemplo) es 96 por ciento glicerina. Alguien con experiencia en la técnica está familiarizado con estas preparaciones comerciales y con los procedimientos para ajustar las cantidades que se utilizarán para una preparación de glicerina diferente (como, por ejemplo, una de 99 % de glicerina) o una preparación de sorbitol diferente.

- La composición puede contener uno o más agentes farmacéuticos adicionales (denominados también "activo(s)", "agente(s) activo(s)", "agentes", "agente(s) terapéutico(s)", "fármaco(s)"). Además, la expresión agente farmacéutico puede referirse a especies individuales de agente o a una pluralidad de especies de agentes (por ejemplo, el número total de agentes en las composiciones puede ser mayor de 3). Para realizaciones de la composición que son soluciones, cualquier agente adicional sería soluble en agua. Un agente farmacéutico soluble en agua representa un agente farmacéutico indicado para ser soluble en agua por medio del Índice Merck. Los agentes adicionales en las realizaciones de suspensión pueden ser solubles en agua, ligeramente solubles en agua, o insolubles en un medio acuoso.

Los agentes farmacéuticos adicionales apropiados incluyen analgésicos, descongestivos, expectorantes, antitusivos,

antipiréticos, agentes antiinflamatorios, supresores de tos y antihistamínicos.

Los antihistamínicos útiles en la práctica de la presente invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen, aunque no se limitan a, clorfeniramina (maleato), bromfeniramina (maleato); dexclorfeniramina (maleato), dexbromfeniramina (maleato), triprolidina (HCl), difenhidramina (HCl, citrato), doxilamina (succinato), tripelenamina (HCl), ciproheptatina (HCl), clorciclizina (HCl), bromodifenhidramina (HCl), fenindamina (tartrato), pirilamina (maleato, tanato), azatadina (maleato); acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, carbinoxamina (maleato), desloratadina, loratadina, maleato de feniramina, tonzilamina (HCl), mizolastina y terfenadina.

Los antitusivos útiles en la práctica de la presente invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen, aunque no se limitan a, clofendianol, caramifen(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 preferida) incluyen, aunque no se limitan a, pseudoefedrina (HCl, sulfato), efedrina (HCl, sulfato), fenilefrina (bitartrato, tanato, HBr, HCl), y fenilpropenolamina (HCl).

Los expectorantes que pueden usarse en la práctica de la invención (junto con su forma de sal preferida) incluyen, aunque no se limitan a, terpin hidrato, guaifenesina (glicerol, guaiacolato), potasio (ioduro, citrato) y guaicol sulfonato de potasio.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, aunque no se limitan a, derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fluprofeno y fenbufeno; derivados de ácido acético tales como tolmetin sódico, zomepirac, sulindac, e indometacina; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico y meclofenamato sódico; derivados de ácido bifenil carboxílico tales como diflunisal y flufenisal y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam e isoxicam.

Los inhibidores Cox 2 que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, aunque no se limitan a, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

Los analgésicos que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, aunque no se limitan a, aspirina, acetaminofeno, fenacetina y sales de salicilato.

Los ejemplos de agentes farmacéuticos sustancialmente insolubles que pueden suspenderse en el sistema de suspensión de las realizaciones de suspensión incluyen, aunque no se limitan a, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam y meloxicam.

De los compuestos de agente farmacéutico descritos con anterioridad que se pueden incluir además de la guaifenesina y la fenilefrina en la composición, aquellos que tienen particular preferencia se establecen a continuación junto con los intervalos preferidos para su inclusión dentro de la composición farmacéutica reivindicada.

La clorfeniramina puede utilizarse en la composición farmacéutica en cantidades entre aproximadamente 0,01 % p/v y aproximadamente 0,05 % p/v. de preferencia, la clorfeniramina, cuando se utiliza en la composición farmacéutica, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % p/v hasta 0,03 % p/v.

El maleato de clorfeniramina puede utilizarse en la composición farmacéutica, de preferencia en una cantidad de aproximadamente 0,01 % p/v hasta aproximadamente 0,03 % p/v.

El maleato de bromfeniramina puede utilizarse en la composición farmacéutica, de preferencia en una cantidad de aproximadamente 0,01 % p/v hasta aproximadamente 0,03 % p/v.

El bromhidrato (HBr) de dextrometorfano, puede utilizarse en la composición farmacéutica, de preferencia en una cantidad de aproximadamente 0,05 % p/v hasta aproximadamente 0,250% p/v.

El clofendianol puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v hasta aproximadamente 1 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 0,25 % p/v hasta aproximadamente 0,5 % p/v.

La difenhidramina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,2 % p/v hasta aproximadamente 2 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 0,5 % p/v hasta aproximadamente 1 % p/v.

La bromfeniramina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,016% p/v hasta aproximadamente 0,16 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 0,02 % p/v hasta aproximadamente 0,08 % p/v.

La loratadina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,02 % p/v hasta aproximadamente 0,4 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v hasta aproximadamente

0,2 % p/v.

La aspirina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,8 % p/v hasta aproximadamente 13 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 3,2 % p/v hasta aproximadamente 7,2 % p/v.

5 La doxilamina puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,1 % p/v hasta aproximadamente 1 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 0,25 % p/v hasta aproximadamente 0,5 % p/v.

El acetaminofeno puede utilizarse en la composición en cantidades de aproximadamente 0,12 % p/v hasta aproximadamente 13 % p/v y de preferencia en cantidades de aproximadamente 1,2 % p/v hasta aproximadamente 4 % p/v.

10 Las cantidades de compuestos de agente farmacéutico incorporados son dosificaciones convencionales conocidas por los expertos la técnica. Además, para las composiciones farmacéuticas destinadas para su uso en los Estados Unidos, las cantidades de agentes farmacéuticos de preferencia cumplen con las regulaciones de la FDA aplicables con respecto a la dosificación de dichos compuestos.

15 Los compuestos de agente farmacéutico son, de preferencia, aunque no están limitados a, un grado de compendiado como, por ejemplo, N.F. (Formulario Nacional) o grado U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos).

20 Los excipientes conocidos por los expertos en la técnica pueden ser útiles en la práctica de la presente invención. Dichos excipientes pueden incluir, aunque no se limitan a, humectantes tales como glicerina, edulcorantes, agentes desespumantes, reguladores de pH, electrolitos, conservantes tales como benzoato de sodio y edeato disódico, antioxidantes, agentes enmascaradores de sabor y varios agentes saborizantes y colorantes, por ejemplo. De manera opcional, algunas realizaciones pueden incluir modificadores de viscosidad tales como, por ejemplo, glicerina, xantano, y/o povidona; y/o densificadores tales como, por ejemplo, sorbitol o glicerina.

25 Los ejemplos de agentes saborizantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, sabores naturales y artificiales como mentas (por ejemplo, hierbabuena, etcétera), mentol, chocolate, chocolate artificial, goma de mascar, sabores de fruta tanto naturales como artificiales (por ejemplo, cereza, uva, naranja, fresa, etcétera) y combinaciones de dos o más de los mismos. Es preferible evitar los agentes saborizantes que tengan grupos funcionales aldehído (por ejemplo, se prefiere el uso de saborizantes que no contengan aldehídos). Los agentes saborizantes generalmente se proporcionan como un componente minoritario de la composición en cantidades efectivas para proporcionar un sabor agradable a las composiciones. De manera común, los agentes saborizantes están presentes en la composición en cantidades en el intervalo de aproximadamente 0 % p/v hasta aproximadamente 5 % p/v.

30 De manera opcional, en la composición puede utilizarse un antioxidante. El propil galato es ilustrativo de un antioxidante que es adecuado para su uso en la composición.

35 Los conservantes útiles en la presente invención incluyen, aunque no se limitan a, benzoato de sodio, sorbatos, tales como sorbato de potasio, sales de edetato (conocidos también como sales de ácido etilendiamintetraacético o EDTA, tal como edetato disódico), cloruro de benzalconio y parabenos (tal como ésteres de ácido metil, etil, propil, y butil p-hidroxibenzoico). Los conservantes indicados anteriormente son ilustrativos, aunque cada conservante debe evaluarse sobre una base experimental, en cada formulación para asegurar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los expertos en la técnica conocen procedimientos para evaluar la eficacia de los conservantes en formulaciones farmacéuticas. En la actualidad, los principios conservantes preferidos son el benzoato de sodio y el edetato disódico.

40 Los conservantes generalmente están presentes en cantidades de hasta un gramo por 100 ml de la composición farmacéutica. De preferencia los conservantes están presentes en cantidades en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 % p/v hasta aproximadamente 0,4 % p/v de la composición. De manera común, el conservante benzoato de sodio estaría presente en el intervalo de aproximadamente 0,1 % p/v hasta aproximadamente 0,2 % p/v de la composición, por ejemplo. El benzoato de sodio se utilizó en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v en una realización ilustrativa de la composición.

45 El citrato de sodio es ilustrativo de un agente regulador de pH que puede utilizarse en la composición. Es preferible regular el pH de la composición a fin de mantener el pH en el intervalo desde aproximadamente pH 2 hasta aproximadamente pH 5. De mayor preferencia, el pH se mantuvo en el intervalo desde aproximadamente 3,2 hasta aproximadamente 3,8. De mayor preferencia, el pH es de aproximadamente 3,5.

50 Los agentes colorantes también pueden incorporarse en la composición farmacéutica para proporcionar un color atractivo a la composición. Los agentes colorantes serán seleccionados para evitar incompatibilidades químicas con otros principios en la composición. Los expertos en la técnica conocen bien agentes colorantes adecuados.

55 En algunas realizaciones, en particular realizaciones de suspensión, puede utilizarse un agente modificador de superficie, tal como un agente tensioactivo en la composición farmacéutica para modificar la superficie de los componentes suspendidos. Se considera que dicha modificación de superficie facilita la agregación irreversible disminuida de las partículas suspendidas. El agente tensioactivo puede ser un agente tensioactivo iónico o no iónico

o mezclas de los mismos. Los agentes tensioactivos ilustrativos incluyen, aunque no se limitan a, polisorbatos (tweens), SpanTM, "togsats", lecitinas, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y mono/diglicéridos de cadena media.

- 5 De manera común, las realizaciones de suspensión comprenderán además agentes modificadores de viscosidad. Los agentes modificadores de viscosidad adecuados incluyen, aunque no se limitan a quitosano, xantano, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), galactomananos tales como goma guar, konjac, algarrobo y manano, por ejemplo, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

- 10 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. La goma de xantano es un artículo comercial y está disponible, por ejemplo, a partir de fabricantes como: Rhodia, Inc. con la marca comercial RhodigelTM y a partir de KelcoTM, una división de Merck. RhodigelTM 80 Pharm Grade es ilustrativo de un producto comercial específico adecuado para su uso en la práctica de la invención.

La celulosa microcristalina está comercialmente disponible a partir de proveedores como FMC (1735 Market Street, Philadelphia, Pa. 19103) con la marca comercial AvicelTM.

- 15 La cantidad de modificador de viscosidad utilizada depende del "espesor" deseado de la composición y del tipo de modificador de viscosidad utilizado. Se pueden emplear combinaciones de modificadores de viscosidad. Por ejemplo, en una realización ilustrativa con una viscosidad de aproximadamente 1500 hasta aproximadamente 4500 cps, como modificador de viscosidad, se puede utilizar hasta aproximadamente 1,0 % p/v de goma de xantano y hasta aproximadamente 3,0 % p/v de celulosa microcristalina.
- 20 Se prefiere evitar los modificadores de viscosidad con una presencia significativa de porciones con carga negativa o fracciones con propensión a la ionización para una carga negativa si la estructura del modificador es tal que la porción con carga negativa está fácilmente disponible para reacción.

- 25 Las suspensiones son útiles para preparar composiciones que comprenden agentes que son sustancialmente insolubles en agua. En las realizaciones de suspensión la fenilefrina es disuelta en el medio acuoso. La composición puede contener uno o más agentes de segundo agente disueltos en el medio acuoso y/o uno o más agentes de segundo agente sustancialmente insoluble en agua que pueden suspenderse en la composición. Para las realizaciones de suspensión, es preferible que tanto los principios de agente sustancialmente insoluble suspendido como cualesquiera principios de agente soluble disueltos en el medio acuoso, sean distribuidos para formar una distribución sustancialmente homogénea de principios de agente en la composición farmacéutica.

- 30 Los agentes farmacéuticos ilustrativos que son sustancialmente insolubles en la composición acuosa y que se esperaría que formaran suspensión incluyen, aunque no se limitan a, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nabumetona, glimepirida, diclofenaco, piroxicam y meloxicam. Para agentes farmacéuticos no especificados en esta lista un agente farmacéutico sustancialmente insoluble en la composición acuosa representa un agente farmacéutico designado como relativamente insoluble o insoluble en agua por el Índice Merck.

- 35 De manera común, las formas de solución y suspensión de la composición se proporcionan a un paciente que necesita tratamiento en una unidad de dosificación de 10 ml aunque también pueden ser adecuadas otras unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede proporcionarse como una unidad de dosificación individual o múltiplos de la misma, en función de la edad, el peso y otros parámetros de salud determinados por un médico que sean relevantes.

40 Cápsulas de Gelatina Suave

- Las composiciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención pueden encapsularse dentro de cualquier cubierta de gelatina suave convencional que sea capaz de contener sustancialmente la composición durante un tiempo razonable. De manera opcional, la cubierta de gelatina suave es, de manera esencial, transparente a fin de mejorar las cualidades estéticas de la cápsula. Las cubiertas de gelatina suave pueden comprender componentes esenciales bien conocidos, tales como gelatina, plastificante y agua, así como componentes opcionales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5,484,606, publicada por Dhabhar el 16 de junio de 1996, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad.

Solubilidad

- 50 Debido a que la composición líquida oral concentrada resultante (o relleno) es una solución saturada del o los agentes farmacéuticos solubles, hay una tendencia para que el o los agentes farmacéuticos solubles disueltos se precipiten fuera de la solución, en particular a temperaturas más bajas, tales como de 4°C e inferiores.

- 55 Se han realizado diferentes enfoques para resolver los problemas de precipitación de la guaifenesina y de la estabilidad reducida del HCl de fenilefrina, aunque no se han resuelto. Se exploraron las modificaciones de viscosidad aunque las composiciones resultantes con estabilidad de temperatura fría mejoradas no podrían considerarse como composiciones comerciales viables debido a su viscosidad de sabor desagradable.

Se consideraron varios materiales para su uso como inhibidores de precipitación, que incluyen dos grados de poloxámero y varios grados de polivinilpirrolidona. Sin embargo, la técnica anterior publicada, tal como la bibliografía y patentes, desalienta el uso de la polivinilpirrolidona con fenilefrina debido a que la polivinilpirrolidona comprende acetaldehído como un subproducto de la fabricación. Se sabe que los aldehídos, en especial el formaldehído y el acetaldehído, reaccionan con el HCl de fenilefrina y degradan la estabilidad del HCl de fenilefrina. El formaldehído también está presente en la polivinilpirrolidona y el polietilenglicol. Los principales productos de degradación de la fenilefrina se formaron a través de reacciones con aldehídos. De manera específica, la fenilefrina reacciona con formaldehído y acetaldehído para formar compuestos de isoquinolina.

Se realizó un experimento de solubilidad trimodal de preformulación para determinar las concentraciones preferidas de polietilenglicol, propilenglicol para inhibir la precipitación de guaifenesina utilizando varios niveles de co-solventes, tales como polietilenglicol, propilenglicol y etanol. Para la presente invención, el etanol no es un principio preferido debido a propósitos de fabricación y mercadotecnia comercial y por tanto se terminaron los experimentos con etanol. Se descubrió que las concentraciones preferidas de propilenglicol y polietilenglicol son desde aproximadamente 5 % p/v hasta aproximadamente 20 % p/v cada una, de mayor preferencia de aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 15 % p/v cada una. Por tanto, fue necesario el trabajo de la formulación adicional, incluyendo el uso de glicerina y polivinilpirrolidona. La glicerina no ayudó en la solubilización de guaifenesina aunque la adición de polivinilpirrolidona ayudó en la inhibición de la precipitación de guaifenesina a bajas temperaturas (4°C y -20°C), como se muestra en los siguientes Ejemplos. Los solicitantes procedieron a realizar la experimentación en las composiciones tanto para solubilidad como para la estabilidad en los siguientes Ejemplos.

Una vez resuelto el problema de la solubilidad de guaifenesina, el siguiente tema fue la estabilidad química del HCl de fenilefrina. Se utilizó una prueba de cromatografía líquida de alta resolución con intercambio catiónico (HPLC) para el cálculo analítico del % del HCl de fenilefrina, y los productos de degradación total no especificados relacionados con el HCl de fenilefrina. La Tabla 2 comprende el valor promedio calculado a partir de puntos de datos recogidos de cada composición de ejemplo probada. Los puntos de datos respectivos se desvelan en los siguientes Ejemplos.

Debido a la conservación, transporte y a otras exigencias comerciales, los períodos de tiempo de estabilidad y solubilidad serán tan prolongados como sea posible, de preferencia, durante al menos 12 días, de mayor preferencia, durante al menos 14 días.

En la presente invención, el término “visible” significa observable, detectable, o susceptible de ser observado a simple vista. En la presente invención, la expresión “carece visualmente”, significa no observable, no detectable o no visible a simple vista.

Aunque la Composición 2 tuvo el mayor período de tiempo de 22 días sin precipitación visible de guaifenesina (véase la Tabla 1), la cantidad promedio de los productos de degradación de fenilefrina fue superior a la de las otras composiciones (véase la Tabla 2). Se observó un incremento en la cantidad de productos de degradación de fenilefrina cuando se aumentó la concentración de polivinilpirrolidona (véase la Tabla 2).

Los niveles industriales aceptables habituales de los productos de degradación de fenilefrina son de aproximadamente 8 %. Se observaron niveles de degradación del HCl de fenilefrina en los prototipos de 2 % p/v de polivinilpirrolidona (Composición 2 del Ejemplo 2), como se describe a continuación y se ejemplifica en la Tabla 2. Dado que la cantidad de impurezas en la materia prima es variable, los Solicitantes decidieron formular el producto con la menor cantidad de polivinilpirrolidona para evitar el impacto negativo en la estabilidad del HCl de fenilefrina. Se experimentó con varios niveles de polivinilpirrolidona, que variaban desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente 4 % p/v. Después de mucha experimentación, se determinó que la concentración preferida de la polivinilpirrolidona era de aproximadamente 0,5 % p/v.

La Composición 4, que comprende aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona, aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol y aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol, permaneció físicamente estable, (por ejemplo, todos los agentes permanecieron en solución) durante al menos 62 días a 4°C y durante 14 días a -20°C. La Composición 4 de la Tabla 1 cumple con la estabilidad de 2 semanas altamente preferida mínima buscada por los estándares comerciales.

Procesos

Cuando se añaden grandes cantidades de agente(s) farmacéutico(s) y polivinilpirrolidona a una solución acuosa, surgen dificultades de fabricación. El enfoque innovador de los Solicitantes se implementó utilizando un mezclador de alta cizalla en línea, de preferencia, un Silverson Flashblend™ (FLB30).

Las composiciones de la presente invención se prepararon a través de mezclado simple. Los principios se mezclaron en un recipiente equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el recipiente se calibró y marcó para indicar el volumen final. La polivinilpirrolidona, de preferencia Povidone™ K-90, se dispersó inicialmente a través de un mezclador de alta cizalla en línea (Silverson Flashblend™ (FLB30)) dentro del recipiente con una cantidad predeterminada de agua. La guaifenesina se añadió después y se disolvió en la solución, seguida por la adición de una alícuota de agua sustancialmente menor que el volumen final de objetivo. A continuación se añadió el propilenglicol mezclando y después se añadió el polietilenglicol mezclando. Los principios adicionales se añadieron ya sea

secuencialmente o premezclados con otros principios y después se añadieron bajo procesos de fabricación bien conocidos en la técnica de medicación líquida medicinal. El mezclado uniforme se determinó a través de estándares bien conocidos, como el sistema de monitorización del índice refractivo estabilizado. Los colorantes pueden añadirse directamente o premezclados con una pequeña cantidad de agua antes de la adición al recipiente principal. Después de que se añadieran todos los demás principios y de que se mezclaran de manera suficiente para disolverlos, se añadió agua para llevar el volumen total de la composición hasta el volumen final predeterminado y se continuó el mezclado durante aproximadamente treinta minutos para un tiempo de mezclado total de aproximadamente 4 horas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen y demuestran adicionalmente realizaciones dentro del ámbito de la presente invención. Los ejemplos se proporcionan solamente con el propósito de ilustración y no serán interpretados como limitaciones de la presente invención.

Las composiciones de muestra se colocaron en un refrigerador (4°C) y en un congelador (-20°C) y se monitorizaron con respecto a la precipitación visible una vez al día. La tabla 1 ilustra el número de días sin precipitación visible de guaifenesina para las presentes composiciones o, dicho de otra manera, en donde las composiciones carecen visualmente de precipitación de guaifenesina a 4°C y a -20°C. Los siguientes ejemplos ilustran el efecto de la interacción entre guaifenesina, fenilefrina, y las diversas cantidades de polivinilpirrolidona. No se analizó la variabilidad de las impurezas en los agentes y principios usados en las diferentes composiciones.

Ejemplo 1

La Composición 1 comprende 0 % p/v de polivinilpirrolidona, aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol y aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol. No fue visible la precipitación de guaifenesina a simple vista durante 11 días a una temperatura -20°C y durante 50 días a 4°C. (Véase la tabla 1).

No se realizaron pruebas de estabilidad química para determinar la degradación de fenilefrina en la Composición 1.

Composición 1	Cantidad (% p/v)
HBr de Dextrometorfano	0,20 %
Guaifenesina	4,00 %
HCl de Fenilefrina	0,10 %
Propilenglicol	10,00 %
Polietilenglicol	10,00 %
Polivinilpirrolidona (K-90)	0,00 %
Ácido cítrico	0,90 %
Goma de Xantano	0,10 %
Mentol	0,02 %
Glicerina	24,07 %
FD&C Rojo #40	0,01 %
Saborizante	0,80 %
Benzoato de Sodio	0,10 %
Citrato de Sodio	0,20 %
Sorbitol	20,00 %
Sucralosa	0,20 %
Agua	q.s.
"q.s." es una abreviatura de la frase en latín " <i>quantum satis</i> " o " <i>sufficient quantity</i> " (cantidad suficiente)	

Procedimiento

La Composición 1 se preparó a través de mezclado simple. Los principios se mezclan en un recipiente equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el recipiente está calibrado y marcado para indicar el volumen final. Se añade una cantidad predeterminada de agua dentro del recipiente. Después, se añade la guaifenesina y se disuelve en la solución, seguida por una alícuota de agua sustancialmente menor que el volumen final de objetivo. A continuación se añadió el propilenglicol mezclando, y después se añadió el polietilenglicol mezclando. Los principios adicionales se añaden ya sea secuencialmente o son premezclados con otros principios y después se añaden bajo procesos de fabricación bien conocidos en la técnica de medicación líquida medicinal. El mezclado uniforme se determina mediante estándares bien conocidos, tal como el sistema de monitorización del índice refractivo estabilizado. Los colorantes pueden añadirse directamente o premezclados con una pequeña cantidad de

agua antes de la adición al recipiente principal. Después de que se añadieran los demás principios y de que se mezclaran de manera suficiente para disolverse, se añadió agua para llevar el volumen total de la composición hasta el volumen total predeterminado y se continuó el mezclado durante aproximadamente 2 horas.

Ejemplo 2

5 La Composición 2 comprende aproximadamente 2 % p/v de polivinilpirrolidona, aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol y aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol. La precipitación de la guaifenesina no fue visible a simple vista durante aproximadamente 22 días a una temperatura de -20°C y al menos durante 62 días a una temperatura de 4°C. Los solicitantes terminaron su inspección visual después de 62 días.

10 Los solicitantes realizaron dos pruebas de estabilidad durante un período de 3 meses a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de 75 % en dos muestras de desarrollo preparadas del mismo modo que la Composición 2. Como se muestra en la tabla 2, se observó que la degradación promedio de la fenilefrina era de aproximadamente 3 % de los productos de degradación total de la fenilefrina no especificados, calculado a partir de datos en un intervalo desde aproximadamente 1,97 % hasta aproximadamente 4,11 %, y aproximadamente 6 % de pérdida de fenilefrina, calculado a partir de datos en un intervalo desde aproximadamente 5,28 % hasta aproximadamente 7,20 % (véase la Composición 2 en la tabla 2).

Composición 2	Cantidad (% p/v)
HBr de Dextrometorfano	0,20 %
Guaifenesina	4,00 %
HCl de Fenilefrina	0,10 %
Propilenglicol	10,00 %
Polietilenglicol	10,00 %
Polivinilpirrolidona (K-90)	2,00 %
Ácido Cítrico	0,90 %
Goma de Xantano	0,10 %
Mentol	0,02 %
Glicerina	24,07 %
FD&C Rojo #40	0,01 %
Saborizante	0,80 %
Benzoato de Sodio	0,10 %
Citrato de Sodio	0,20 %
Sorbitol	20,00 %
Sucralosa	0,20 %
Agua	q.s.

20 La Composición 2 se prepara a través de mezclado simple. Los principios se mezclan en un recipiente equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el recipiente está calibrado y marcado para indicar el volumen final. La polivinilpirrolidona se vertió inicialmente a través de un mezclador de alta cizalla en línea dentro del recipiente con una cantidad predeterminada de agua. Después, se añadió la guaifenesina y se disolvió en la solución, seguida por una alícuota de agua sustancialmente menor que el volumen final de objetivo. Después se añadió el propilenglicol mezclando y a continuación el polietilenglicol mezclando. Los otros principios se añadieron secuencialmente mezclando. Los colorantes pueden añadirse directamente o premezclados con una pequeña cantidad de agua antes de la adición al recipiente principal. Después de que se añadieran todos los demás principios y de que se mezclaran de manera suficiente para disolverse, se añadió agua para llevar el volumen total de la composición al volumen final predeterminado y se continuó el mezclado durante aproximadamente 2 horas.

Ejemplo 3

30 La Composición 3 comprende aproximadamente 1 % p/v de polivinilpirrolidona, aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol y aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol. La precipitación de la guaifenesina no fue visible a simple vista durante aproximadamente 14 días a -20°C y aproximadamente 45 días a 4°C. Los Solicitantes terminaron su inspección visual después de 45 días.

35 Los Solicitantes realizaron dos pruebas de estabilidad durante un período de 3 meses a 40°C y con una humedad relativa de 75 % en dos muestras preparadas de la misma manera que la Composición 3. Como se muestra en el Tabla 2, se observó que la degradación promedio de la fenilefrina era de aproximadamente 2,27 % de los productos de degradación total de la fenilefrina no especificados, calculado a partir de datos en un intervalo desde

aproximadamente 1,99 % hasta aproximadamente 2,55 %, y aproximadamente 5 % de pérdida de fenilefrina, calculada a partir de datos en un intervalo desde aproximadamente 4,8 % hasta aproximadamente 5,2 % (véase la Composición 3 en la Tabla 2).

Composición 3	Cantidad (% p/v)
HBr de Dextrometorfano	0,20 %
Guaifenesina	4,00 %
HCl de Fenilefrina	0,10 %
Propilenglicol	10,00 %
Polietilenglicol	10,00 %
Polivinilpirrolidona (K-90)	1,00 %
Ácido Cítrico	0,90 %
Goma de Xantano	0,10 %
Mentol	0,02 %
Glicerina	24,07 %
FD&C Rojo #40	0,01 %
Saborizante	0,80 %
Benzoato de Sodio	0,10 %
Citrato de Sodio	0,20 %
Sorbitol	20,00 %
Sucralosa	0,20 %
Agua	q.s.

- 5 La Composición 3 puede prepararse utilizando la manera de preparación descrita en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

La Composición 4 comprende aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona, aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol y aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol. La precipitación de la guaifenesina no fue visible a simple vista durante aproximadamente 14 días a una temperatura de -20°C y al menos durante 62 días a una temperatura de 4°C. La composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante al menos 62 días a una temperatura de 4°C y la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante 14 días a una temperatura de -20°C. Los Solicitantes terminaron su inspección visual después de 62 días. Después, los Solicitantes observaron precipitación visible el día 14 en la composición de la muestra a una temperatura de -20°C, los Solicitantes extrajeron la composición de muestra del refrigerador y permitieron el calentamiento de la composición de muestra hasta temperatura ambiente (22°C). Los Solicitantes observaron visualmente que toda la precipitación en la composición de muestra se solubilizó de nuevo dentro de la solución en un intervalo de tiempo de 24 horas. No se realizaron observaciones visuales adicionales en la composición de muestra.

Los Solicitantes realizaron tres pruebas de estabilidad durante un período de 3 meses a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de 75 % en tres muestras preparadas de la misma manera que la Composición 4. Como se muestra en la Tabla 2, se observó que la degradación promedio de la fenilefrina era de aproximadamente menos del 2 % de los productos de degradación total de la fenilefrina no especificados, calculado a partir de datos en un intervalo desde aproximadamente 1,59 % hasta aproximadamente 1,76 %, y un promedio menor a 2 % de pérdida de fenilefrina, de modo más específico, un promedio de aproximadamente 1,3 % de pérdida de fenilefrina, calculado a partir de datos en un intervalo desde aproximadamente 0,73 % hasta aproximadamente 1,94 % (véase la Composición 4, Tabla 2).

Composición 4	Cantidad (% p/v)
Bromhidrato de dextrometorfano	0,20 %
Guaifenesina	4,00 %
HCl de Fenilefrina	0,10 %
Propilenglicol	10,00 %
Polietilenglicol	10,00 %
Polivinilpirrolidona (K-90)	0,50 %

(continuación)

Composición 4	Cantidad (% p/v)
Ácido Cítrico	0,90 %
Goma de Xantano	0,10 %
Mentol	0,02 %
Glicerina	24,07 %
FD&C Rojo #40	0,01 %
Saborizante	0,80 %
Benzoato de Sodio	0,10 %
Citrato de Sodio	0,20 %
Sorbitol	20,00 %
Sucralosa	0,20 %
Agua	q.s.

La Composición 4 puede prepararse utilizando la manera de preparación descrita en el Ejemplo 2.

Tabla 1

Número de días sin precipitación observada de guaifenesina a 4 °C y a -20° C		
Composición N.º (% PVP)	Número de días sin precipitación observada a -20° C	Número de días sin precipitación observada a 4° C
Composición 1 (0 %)	11	50
Composición 2 (2 %)	22	62+
Composición 3 (1 %)	14	45+
Composición 4 (0,5 %)	14	62+

5

Las composiciones de muestra se colocaron en un refrigerador (4°C) o en un congelador (20°C) y se monitorizaron con respecto a precipitación una vez al día. La precipitación de la guaifenesina no fue visible a simple vista hasta el número de días indicado en el Tabla 1 anterior.

Tabla 2

Composición Nº	Tiempo a 40°C/HR de 75 % (meses)	Promedio de productos de degradación total de fenilefrina (PE) no especificados	Pérdida Promedio de PE (% Inicial - % a los 3 meses)
1	No probado	No probado	No probado
2	3	aproximadamente 3 %	aproximadamente 6 %
3	3	aproximadamente 2 %	aproximadamente 5 %
4	3	aproximadamente menos de 2 %	aproximadamente menos de 2 %
HR = humedad relativa % inicial = % de fenilefrina (PE) presente en prueba inicial de composición recién mezclada % a los 3 meses = % de fenilefrina (PE) presente tres meses después de la prueba inicial de composición recién mezclada			

10

Aunque se ha descrito la invención anterior con cierto detalle a manera de ilustraciones y ejemplos para propósitos de claridad de comprensión. Será obvio que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Las modificaciones de los modos de práctica antes mencionados de la invención que son obvios para los expertos en la técnica están destinadas a incluirse en el ámbito de las siguientes reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral líquida que comprende:
 - i.) de 0,1 % a 20 % p/v de polivinilpirrolidona;
 - ii.) de 5 % a 70 % p/v de polietilenglicol;
 - iii.) de 1 % a 30 % p/v de propilenglicol;
 - iv.) de 1 % a 10 % p/v de guaifenesina; y
 - v.) de 0,01 % a 1,0 % p/v de fenilefrina.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un antitusivo.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el antitusivo es dextrometorfano.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es una solución o una suspensión.
5. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona.
6. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol.
7. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol.
8. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina.
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 0,10 % p/v de fenilefrina.
10. La composición de la reivindicación 1, que comprende un saborizante.
11. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende una relación de la polivinilpirrolidona con respecto a la guaifenesina de 1:8 en presencia de la fenilefrina.
12. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante al menos 62 días a 4° C.
13. La composición líquida de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina y aproximadamente 0,10 % p/v de fenilefrina, en la que la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante 14 días a -20°C.
14. La composición líquida de la reivindicación 1, en la que la composición comprende aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina y aproximadamente 0,10 % p/v de fenilefrina, aproximadamente menos de 2 % de productos de degradación total de fenilefrina, como un porcentaje en peso sobre el peso de la fenilefrina, y aproximadamente menos de 2 % de pérdida de fenilefrina a partir del contenido total de fenilefrina inicial, medido durante un período de tiempo 3 meses mientras se conservaba a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de 75 %.
15. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 1, que comprende:
 - i.) aproximadamente 0,2 % p/v de dextrometorfano;
 - ii.) aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina;
 - iii.) aproximadamente 0,1 % p/v de fenilefrina;
 - iv.) aproximadamente 10 % p/v de propilenglicol;
 - v.) aproximadamente 10 % p/v de polietilenglicol; y
 - vi.) aproximadamente 0,5 % p/v de polivinilpirrolidona.
16. La composición líquida de la reivindicación 15, en la que la composición comprende aproximadamente 4 % p/v de guaifenesina y aproximadamente 0,10 % p/v de fenilefrina, y la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante 14 días a una temperatura de -20° C.
17. La composición de la reivindicación 15, en la que la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante al menos 62 días a una temperatura de 4°C.
18. La composición farmacéutica oral líquida de la reivindicación 15, en la que la composición comprende aproximadamente menos de 2 % de productos de degradación total de fenilefrina, como un porcentaje en peso sobre el peso de fenilefrina, y aproximadamente menos de 2 % de pérdida de fenilefrina a partir del contenido total de fenilefrina inicial, medido durante un período de tiempo 3 meses mientras se conservaba a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de 75 %.
19. Un proceso para preparar una composición líquida oral, que comprende las etapas de:
 - a.) mezclar, hasta disolver, de 0,1 % a 20 % p/v de polivinilpirrolidona, en una fase acuosa;
 - b.) añadir y mezclar de 1 % a 20 % p/v de al menos un agente farmacéutico;

c.) posteriormente añadir y mezclar:

- i.) agua;
- ii) de 1 % a 30 % p/v de un propilenglicol;
- iii.) de 5 % a 70 % p/v de un polietilenglicol; y

5 d.) posteriormente añadir y mezclar uno o más principios adicionales.

10 20. El proceso de la reivindicación 19, en el que la composición comprende aproximadamente menos de 2 % de productos de degradación total de fenilefrina, como un porcentaje en peso sobre el peso de fenilefrina, y aproximadamente menos de 2 % de pérdida de fenilefrina a partir del contenido de fenilefrina total inicial, medido durante un período de tiempo 3 meses mientras se conservaba a una temperatura de 40°C y con una humedad relativa de 75 %.

21. El proceso de la reivindicación 19, en el que la composición carece visualmente de precipitación de guaifenesina durante al menos 62 días a una temperatura de 4°C.