

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 291**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2014 PCT/US2014/016238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14127118**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2014 E 14707893 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2956120**

54 Título: **Medicamento con sabor a anís**

30 Prioridad:

13.02.2013 US 201361764002 P

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

23.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAUFMANN, ALLYN MICHAEL;
GRIMM, JAMES CARL;
BREWSTER, CHELSAY LYNN y
HUETTER, THOMAS EDWARD**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 795 291 T3

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

DESCRIPCIÓN

Medicamento con sabor a anís

5 Campo de la invención

La presente invención está dirigida a un medicamento, más particularmente un medicamento líquido con sabor a anís que comprende clorhidrato de fenilefrina.

10 Antecedentes de la invención

Los sabores se añaden habitualmente a medicamentos líquidos para enmascarar el sabor desagradable que tienen muchas sustancias activas. El saborizante de anís se ha usado ampliamente en medicamentos líquidos, en particular medicamentos de multi-symptom relief (alivio multisintomático - MSR) nocturno para el resfriado/la gripe. Muchos consumidores disfrutan, confían en y esperan este sabor.

En US-2007/0249727 A1 se describe una composición que comprende una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo que consiste en fenilefrina, sus formas libres y de sales de adición, y mezclas de estas. La composición comprende anetol como agente saborizante.

En US-2008/0014267 A1 se describen composiciones que comprenden guaifenesina y las sales de tanato de fenilefrina y dextrometorfano para el tratamiento de pacientes que padecen tos, estornudos, rinorrea, y/u obstrucción nasal.

En WO 2009/076165 A1 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y métodos para administrar las composiciones farmacéuticas en donde la composición se formula para la absorción sistémica de fenilefrina, que evita el metabolismo de primer paso.

Algunos consumidores desean un medicamento de alivio multisintomático para el resfriado/la gripe con sabor a anís que también contenga clorhidrato de fenilefrina (PE), un descongestionante. Sin embargo, esta formulación no se comercializa actualmente porque se ha descubierto sorprendentemente que un saborizante de anís que comprende trans-anetol hace que el PE se degrade, lo que reduce la eficacia del medicamento líquido y reduce significativamente el período de validez del producto.

Por lo tanto, existe la necesidad de un medicamento líquido con sabor de anís que comprenda PE y donde la composición tenga un período de validez de al menos 18 meses.

Sumario de la invención

Un medicamento líquido con sabor a anís que comprende: (a) fenilefrina; y (b) un análogo de anetol que está prácticamente exento de grupos aldehído; en donde el análogo de anetol es dihidroanetol (1-metoxi-4-n-propilbenceno) en la cantidad de 2 ppm a 5 ppm.

Una dosis del medicamento líquido con sabor a anís que comprende: (a) 650 mg de acetaminofén; (b) 20 mg de dextrometorfano; (c) 12,5 mg de succinato de doxilamina; (d) 10 mg de clorhidrato de fenilefrina; y (e) un análogo de anetol, en donde el análogo de anetol es dihidroanetol en la cantidad de 2 ppm a 5 ppm.

Breve descripción de los dibujos

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

La Fig. 1 muestra un mecanismo propuesto para la degradación de trans-anetol dando lugar a dos aldehídos;

la Fig. 2A muestra la estructura química del trans-anetol (n. ° CAS 104-45-0);

la Fig. 2B muestra la estructura química del 1-metoxi-4-n-propilbenceno; y

la Fig. 3 muestra el porcentaje previsto de pérdida de PE al cabo de seis meses a 40 °C de trece ejemplos diferentes, según lo determinado mediante el método de prueba de estabilidad AFRICA.

Descripción detallada de la invención

El saborizante se añade frecuentemente a medicamentos líquidos para enmascarar el sabor desagradable de algunas sustancias activas. El saborizante de anís se ha usado ampliamente en medicamentos líquidos.

Actualmente, el saborizante de anís no puede formularse con PE porque el PE se degrada. Los inventores han descubierto sorprendentemente que el trans-anetol, que se encuentra comúnmente en el saborizante de anís, hace que el PE se degrade. Por lo tanto, era necesario hallar un compuesto que tuviera sabores similares al anís, que no cause la degradación del PE. Además, la estabilidad del PE debe equilibrarse con una formulación con el sabor deseado y, si está presente, la estabilidad de otras sustancias activas.

Se sabe que los aldehídos, que se encuentran frecuentemente en los saborizantes, en particular con sabor a cereza, causan degradación del PE en medicamentos líquidos. La degradación de fenilefrina en presencia de aldehídos se describe en la solicitud de la patente estadounidense 11/408.299. Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que las formulaciones que comprendían trans-anetol mostraban una degradación acelerada de fenilefrina. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el trans-anetol se degrada formando dos aldehídos, el anisaldehído y el acetaldehído, como se ilustra en la Fig. 1, que reaccionan con el PE.

Dado que el trans-anetol ocasiona la pérdida de PE en medicamentos líquidos, era necesario hallar un compuesto que tuviera propiedades similares a las del trans-anetol, en particular un perfil similar de aroma y sabor, pero que no ocasione la degradación del PE a lo largo del tiempo. El compuesto también debía proporcionar un período de validez de al menos dieciocho meses. Se descubrió, sorprendentemente, que un análogo del trans-anetol que está prácticamente exento de grupos aldehído puede tener un perfil similar de sabor y aroma y proporciona el período de validez deseado. Esto fue sorprendente porque, aunque el análogo es químicamente similar al trans-anetol, los análogos estructurales no son necesariamente análogos funcionales y frecuentemente pueden tener propiedades físicas, químicas, bioquímicas o farmacológicas muy diferentes.

El análogo de anetol es el 1-metoxi-4-n-propilbenceno (dihidroanetol). Cuando se ajustó la concentración de dihidroanetol teniendo en cuenta las propiedades únicas del análogo, tales como su propensión a tener un menor umbral de aroma y sabor y un retrogusto menos dulce, más seco, casi amaderado, en comparación con el trans-anetol, se descubrió, sorprendentemente, que el dihidroanetol era un sustituto aceptable del trans-anetol. En un ejemplo, se pueden añadir ingredientes de sabor adicionales para modificar la experiencia sensorial general según se desee.

En la Fig. 2 se comparan las estructuras de la Fig. 2A, el trans-anetol, y de la Fig. 2B, el análogo de anetol dihidroanetol. El trans-anetol tiene una cadena de carbono con un doble enlace, que es la fuente propuesta de formación de aldehído mediante el mecanismo de la Fig. 1. Sin embargo, la dihidroanetol no tiene este doble enlace y, por lo tanto, no se descompone formando aldehídos.

En la presente invención se utiliza el análogo de anetol dihidroanetol en la formulación de un medicamento que comprende PE y que sabe a anís.

Como se utiliza en la presente memoria, "dosis" se refiere a un volumen de medicamento líquido que contiene una cantidad de un principio activo adecuada para su administración en una única ocasión, según la práctica médica razonable. Una dosis puede ser administrada por vía oral y, de forma típica, se traga inmediatamente. En un ejemplo, una dosis puede ser aproximadamente 30 ml, en otro ejemplo, aproximadamente 25 ml, en otro ejemplo, aproximadamente 20 ml, en otro ejemplo, aproximadamente 15 ml y, en otro ejemplo, aproximadamente 10 ml. La concentración de ingredientes activos se puede ajustar para proporcionar las dosis adecuadas de sustancias activas con el tamaño de la dosis líquida.

Como se utiliza en la presente memoria, "medicamento" se refiere a medicamentos, tales como productos farmacéuticos, incluidos medicamentos de venta solo con receta y/o medicamentos de venta sin receta médica. En algunos ejemplos, un medicamento puede ser un suplemento.

Como se utiliza en la presente memoria, "período de validez" se refiere al período de tiempo transcurrido tras su fabricación hasta considerarlo no adecuado para la venta o el consumo. Un medicamento líquido que comprende PE se considera no adecuado para la venta cuando la concentración de PE es 10 % inferior al nivel reivindicado en la etiqueta. En un ejemplo, el período de validez es superior a aproximadamente 6 meses, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 12 meses, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 18 meses, y en otro ejemplo, superior a aproximadamente 24 meses, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 30 meses y, en otro ejemplo, superior a aproximadamente 36 meses. El período de validez puede determinarse llevando a cabo el método de prueba de estabilidad acelerada, descrito más adelante en la presente memoria. Si no se encuentra ningún cambio significativo en la concentración de las sustancias activas durante el período de tres meses de la prueba de estabilidad acelerada, entonces el producto puede de forma típica sacarse al mercado con un período de validez de hasta dos años. Para un producto farmacéutico, un "cambio significativo" queda definido por el International Conference on Harmonization (Consejo internacional de armonización - ICH) como un cambio de 5 % en la concentración desde su valor inicial en $t=0$.

Dado que los consumidores padecen, generalmente, unos pocos resfriados al año, es importante que los productos para resfriados tengan una vida útil que les permita su uso para resfriados múltiples. Cuando los consumidores tienen malestar, no desean comprar más productos porque el suyo haya caducado. Además, un período de validez más largo concede más tiempo al establecimiento comercial para vender el producto. Algunos establecimientos no

venderán un producto farmacéutico en el que el producto caduque a los doce meses, ya que no es aceptable para los consumidores. Por lo tanto, los productos que tienen mayor estabilidad son más ventajosos.

5 En un ejemplo, la pérdida media de concentración de PE es inferior a aproximadamente 6,5 % con un intervalo de confianza de 95 % durante 6 meses según el método de ensayo de estabilidad acelerada, descrito más adelante en la presente memoria; en otro ejemplo, es inferior a aproximadamente 6 % con un intervalo de confianza de 95 %, en otro ejemplo, inferior a aproximadamente 5,5 % con un intervalo de confianza de 95 %, en otro ejemplo, inferior a aproximadamente 5 % con un intervalo de confianza de 95 %, en otro ejemplo, inferior a aproximadamente 4,5 % con un intervalo de confianza de 95 %, en otro ejemplo, inferior a aproximadamente 4 % con un intervalo de confianza de 95 % y, en otro ejemplo, inferior a aproximadamente 3,5 % con un intervalo de confianza de 95 %.

15 La Fig. 3 muestra el porcentaje previsto de pérdida de PE al cabo de seis meses a 40 °C, 75 % de humedad relativa. Los doce ejemplos que se sometieron a ensayo de la Fig. 1 se analizaron mediante el método de ensayo de la estabilidad AFRICA, descrito más adelante en la presente memoria. Los doce ejemplos corresponden a los Ejemplos 1-12, descritos más adelante en la presente memoria. Los Ejemplos 1-6 y 10-12 no están dentro del alcance de la reivindicación 1 y son, por lo tanto, ejemplos de referencia. Los Ejemplos 7, 8, 9, 13 y 14 están dentro del alcance de la reivindicación 1.

20 Los Ejemplos 7, 8 y 9 tienen la mejor estabilidad de PE y estas formulaciones podrían usarse en composiciones que tienen un período de validez de al menos dos años.

25 La Fig. 3 muestra que el Ejemplo 1, una formulación que comprende saborizante de anís, que comprende muchos componentes saborizantes, incluido trans-anetol, y el Ejemplo 2, una formulación que comprende trans-anetol y no comprende ningún otro componente saborizante, tienen la más alta degradación de PE. Además, la degradación de PE tanto para el Ejemplo 1 como el 2 es estadísticamente la misma. Esta constatación llevó a los inventores a determinar que el trans-anetol era principalmente responsable de la degradación del PE. La pérdida de PE que se observó en los Ejemplos 1 y 2 es demasiado alta y el período de validez sería significativamente inferior a 24 meses.

30 Se sometió a ensayo el Ejemplo 3, que no tenía componente saborizante y tuvo una degradación de PE significativamente menor que los Ejemplos 1 y 2. Esta constatación, además, confirmó que una cantidad significativa de degradación del PE se debe al saborizante de anís, en particular el trans-anetol.

35 Los Ejemplos 4, 5 y 6 tenían todas cantidades variables del análogo de anetol dihidroanetol. El Ejemplo 4 tuvo la menor cantidad de pérdida de PE entre los Ejemplos 4, 5 y 6, y es el más deseable comercialmente desde el punto de vista de la estabilidad. Sin embargo, los Ejemplos 4, 5 y 6 no son los más deseables desde el punto de vista del sabor, ya que el dihidroanetol tiene un sabor más fuerte que el trans-anetol.

40 Los Ejemplos 7, 8 y 9 tienen, además, 0,00025 % (2,5 ppm) de dihidroanetol y cantidades variables de goma xantano. La goma xantano es un espesante y, por lo tanto, las composiciones que comprenden más goma xantano tendrán una mayor viscosidad. Se ha descubierto que 0,00025 % (2,5 ppm) de dihidroanetol puede proporcionar el nivel deseado de sabor de anís. No existe ninguna diferencia estadística entre la estabilidad de los Ejemplos 7, 8 y 9 y, por lo tanto, la cantidad de goma xantano en la composición no influyó en la estabilidad del PE. Los tres ejemplos tienen menos de 5 % de pérdida de PE y podrían comercializarse con un período de validez de al menos aproximadamente dos años.

45 Los Ejemplos 10, 11 y 12 tienen cantidades variables de saborizante de anís que comprende trans-anetol. Estos ejemplos muestran que incluso el Ejemplo 10, que tiene 25 % del aromatizante de anís con trans-anetol del Ejemplo 1, puede ocasionar una pérdida de PE significativa. La pérdida de PE que se observó en los Ejemplos 10, 11 y 12 es demasiado alta y el período de validez sería significativamente inferior a 24 meses.

50 En los Ejemplos 13 y 14 se comparan dos fórmulas, una sin etanol (Ejemplo 13) y otra con 7,25 % de etanol al 95 % (Ejemplo 14). El etanol puede proporcionar ventajas sensoriales superiores y puede favorecer también la solubilidad del análogo de anetol, así como otros componentes saborizantes, y sustancias activas en la solución. El etanol también puede ser deseable en un medicamento líquido previsto para usar durante la noche. En un ejemplo, la composición comprende de 3 % a 15 % de etanol, en otro ejemplo, de 4 % a 12 % de etanol, en otro ejemplo, de 5 % a 9 % de etanol y, en otro ejemplo, de 6 % a 8 % de etanol.

55 La estabilidad del PE debe equilibrarse, además, con un sabor aceptable para el consumidor. Algunos consumidores prefieren una composición que tenga una impresión sutil de sabor de anís. Algunos consumidores también prefieren un sabor ligeramente medicinal. Se ha descubierto que es difícil que los consumidores perciban el sabor de anís si es demasiado bajo. Sin embargo, si el nivel de dihidroanetol es demasiado alto, los consumidores se quejan de que la formulación tiene un sabor demasiado medicinal y algunos consumidores se quejan de que la formulación sabe a combustible diésel. El medicamento líquido tiene dihidroanetol de 2 ppm a aproximadamente 5 ppm. En un ejemplo, el medicamento líquido comprende aproximadamente 3 ppm de dihidroanetol. Se puede usar menos dihidroanetol que aromatizante de anís que contiene trans-anetol, ya que el dihidroanetol tiene un sabor más fuerte que el trans-anetol.

65

En un ejemplo, la composición farmacéutica líquida no comprende trans-anetol, en otro ejemplo, la composición comprende menos de aproximadamente 0,001 % de trans-anetol, en otro ejemplo, la composición comprende menos de aproximadamente 0,01 % de trans-anetol y, en otro ejemplo, la composición comprende menos de aproximadamente 0,025 % de trans-anetol.

5 El pH también puede afectar a la estabilidad del medicamento líquido. Un pH más bajo puede aumentar la cantidad de acetaminofén (APAP) que se degrada a medida que el medicamento se envejece. Cuando el APAP envejece, no solo se vuelve menos eficaz, sino que también hace que la solución se vuelva ligeramente marrón, lo que no es aceptable para los consumidores.

10 Sin embargo, el PE es más estable a un pH más bajo. Por lo tanto, el pH debe equilibrarse para que el APAP y el PE sean estables. En un ejemplo, el medicamento líquido tiene un pH de 2 a 6, en otro ejemplo, de 3 a 5,75, en otro ejemplo, de 3,5 a 5,5, en otro ejemplo, de 3,75 a 5,25 y, en otro ejemplo, de 4 a 5.

15 En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender de 0,005 % a 0,5 % de PE, en otro ejemplo, de 0,01 % a 0,1 % de PE y, en otro ejemplo, de 0,02 % a 0,04 % de PE. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender 5 mg de PE por dosis, en otro ejemplo, 10 mg de PE por dosis y, en otro ejemplo, 20 mg de PE por dosis.

20 Una dosis de medicamento líquido puede ser de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 75 ml, en otro ejemplo, de aproximadamente 15 ml a aproximadamente 50 ml, en otro ejemplo, de aproximadamente 25 ml a aproximadamente 40 ml y, en otro ejemplo, de aproximadamente 28 ml a aproximadamente 35 ml. En un ejemplo, una dosis del medicamento líquido es aproximadamente 30 ml, en otro ejemplo, aproximadamente 20 ml y, en otro ejemplo, aproximadamente 15 ml. En un ejemplo, la dosis está prevista para ser administrada cada 4 horas, en otro ejemplo, cada 6 horas, en otro ejemplo, cada 8 horas y, en otro ejemplo, cada 12 horas.

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

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

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

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

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

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

65

- 5 Los ejemplos no limitativos de antitusivos pueden incluir dextrometorfano HBr (DXM), codeína, clofedanol, levodropropizina, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,2 % de antitusivo, en otro ejemplo de aproximadamente 0,025 % a aproximadamente 0,1 % y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,075 % de antitusivo. En un ejemplo el antitusivo puede seleccionarse del grupo que consiste en DXM, clofedanol y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, una dosis puede contener 15 mg de DXM, en otro ejemplo 20 mg de DXM y, en otro ejemplo, 30 mg de DXM. En otro ejemplo una dosis puede comprender 12,5 mg de clofedanol.
- 10 Entre los ejemplos no limitativos de analgésicos pueden figurar APAP, ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco, naproxeno, aspirina y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, el medicamento líquido puede comprender de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3,5 % de analgésico, en otro ejemplo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % de analgésico y, en otro ejemplo, de aproximadamente 1,5 % a aproximadamente 2 % de analgésico. En un ejemplo los analgésicos pueden incluir APAP, ibuprofeno, naproxeno o combinaciones de los mismos. En un ejemplo una dosis puede contener de 325 mg a 500 mg de APAP, en otro ejemplo 200 mg de ibuprofeno y, en otro ejemplo, 200 mg de naproxeno.
- 15 En un ejemplo, la unidad de dosificación para el resfriado/la gripe puede comprender, además, un estimulante tal como la cafeína.
- 20 En un ejemplo, las unidades de dosificación pueden comprender una o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, dos o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, tres o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe y, en otro ejemplo, cuatro o más sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe. En un ejemplo, la unidad de dosificación puede comprender una sustancia activa MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, exactamente dos sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe, en otro ejemplo, exactamente tres sustancias activas de alivio multisintomático para el resfriado/la gripe y, en otro ejemplo, exactamente cuatro sustancias activas MSR para el resfriado/la gripe. En un ejemplo, las unidades de dosificación pueden comprender APAP, succinato de doxilamina, DXM y PE.
- 25 Las composiciones pueden comprender un edulcorante para proporcionar dulzor y enmascaramiento del sabor del PE y de cualquier sustancia activa adicional que pueda estar presente. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 2 % a 25 % de edulcorante, en otro ejemplo, de aproximadamente 5 % a 20 % de edulcorante, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a 15 % de edulcorante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 8 % a aproximadamente 12 % de edulcorante. Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes pueden figurar edulcorantes nutritivos, alcoholes azucarados, azúcares sintéticos, edulcorantes naturales de alta intensidad y combinaciones de los mismos.
- 30 Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes nutritivos pueden figurar la fructosa, la galactosa y combinaciones de las mismas.
- 35 En un ejemplo, la composición líquida no comprende glucosa porque la glucosa es un aldehído. En otro ejemplo, la composición líquida no comprende sacarosa, incluida sacarosa líquida, ya que la sacarosa puede hidrolizarse en sus azúcares constituyentes, a saber, la glucosa y la fructosa. En otro ejemplo, las composiciones líquidas no comprenden jarabe de maíz con alto contenido de fructosa.
- 40 Entre los ejemplos no limitativos de alcoholes azucarados pueden figurar xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, isomalt, eritritol, glicerina y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % de alcohol azucarado, en otro ejemplo de aproximadamente 5 % a aproximadamente 28 % de alcohol azucarado, en otro ejemplo de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % de alcohol azucarado y, en otro ejemplo, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 23 % de alcohol azucarado. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de sorbitol, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 18 % de sorbitol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de sorbitol. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 3 % a aproximadamente 15 % de glicerina, en otro ejemplo, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % de glicerina y, en otro ejemplo, de aproximadamente 7 % a aproximadamente 9 % de glicerina.
- 45 Entre los ejemplos no limitativos de edulcorantes sintéticos pueden figurar la sacarina sódica, el acesulfamo potasio, la sacaralosa, el aspartamo, el glicirricinato de monoamonio, la neohesperidina dihidrocalcona, la taumatina, el neotame, ciclamatos, y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de edulcorante artificial, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % de edulcorante artificial y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,15 % a aproximadamente 0,25 % de edulcorante artificial.
- 50 Ejemplos no limitativos de edulcorantes de alta intensidad pueden incluir neoesperidina dihidrocalcona, esteviósido, rebaudiósido A, rebaudiósido C, dulcósido, glicirricinato de monoamonio, taumatina y combinaciones de los mismos.
- 55 Los presentes componentes líquidos comprenden de forma típica un disolvente. Puede usarse un disolvente para disolver el análogo de anetol, la fenilefrina y/u otra(s) sustancia(s) activa(s) en solución.
- 60
- 65

Los ejemplos no limitativos de disolventes pueden incluir agua, propilenglicol, etanol, y mezclas de los mismos. En un ejemplo, la composición comprende de aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 % de disolvente, en otro ejemplo, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de disolvente y, en otro ejemplo, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 88 % de disolvente.

En un ejemplo, la composición comprende agua y propilenglicol. En un ejemplo la composición comprende de aproximadamente 35 % a aproximadamente 75 % de agua, en otro ejemplo, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 % de agua, en otro ejemplo, de aproximadamente 45 % a aproximadamente 60 % de agua y, en otro ejemplo, de aproximadamente 48 % a aproximadamente 56 % de agua. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % de propilenglicol, en otro ejemplo, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % de propilenglicol y, en otro ejemplo, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 25 % de propilenglicol.

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

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

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

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

Entre los ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales refrescantes pueden figurar WS-23 (2-Isopropil-N,2,3-trimetilbutiramida), WS-3 (N-Etil-p-mentano-3-carboxamida), WS-30 (1-gliceril-p-mentano-3-carboxilato), WS-4 (etilenglicol-p-metano-3-carboxilato), WS-14 (N-t-butil-p-mentano-3-carboxamida), WS-12 (N-(4-eto-xifenil)-p-mentano-3-carboxamida), WS-5 (Etil-3-(p-mentano-3-carboxamido)acetato, cetil de glicerol-mentona (comercializado como Frescolat® MGA por Haarmann & Reimer), (-)-Mentil lactato (comercializado como Frescolat® ml por Haarmann & Reimer), (-)-Mentoxipropano-1,2-diol (comercializado como Coolant Agent 10 por Takasago International), 3-(l-mentoxi)propano-1,2-diol, 3-(l-mentoxi)-2-metilpropano-1,2-diol, (-)-Isopulegol es comercializado con el nombre "Coolact P®" por Takasago International., cis & trans p-Mentano-3,8-dioles (PMD38) – Takasago International, Questice® (carboxilato de mentil pirrolidona), 3,6-dioxahexanoato de (1R,3R,4S)-3-mentilo – Firmenich, metoxiacetato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, 3,6,9-trioxadecanoato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, 11-hidroxi-3,6,9-trioxaundecanoato de (1R,2S,5R)-mentilo - Firmenich, (2-hidroxietoxi)acetato de (1R,2S,5R)-3-mentilo – Firmenich, Cubebol – Firmenich, l-cilin también conocido como AG-3-5, nombre químico 1-[2-hidroxifenil]-4-[2-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-2-ona), 4-metil-3-(1-pirrolidinil)-2[5H]-furanona, Frescolat ml – lactato de mentilo, Frescolat MGA – mentona gliceril acetal, aceite de menta piperita, succinato de L-Monomentilo, glutarato de L-monomentilo, 3-l-mentoxipropano-1,2-diol – (Coolact 10), 2-l-mentoxietanol (Coolact 5), TK10 Coolact (3-l-Mentoxi propano-1,2-diol), Evercool™ 180 (N-(4-cianometilfenil)-p-mentanocarboxamida), y combinaciones de los mismos. En un ejemplo, la composición puede comprender de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1 % de estimulante sensorial refrescante, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,5 % de estimulante sensorial refrescante y, en otro ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,25 % de estimulante sensorial refrescante.

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

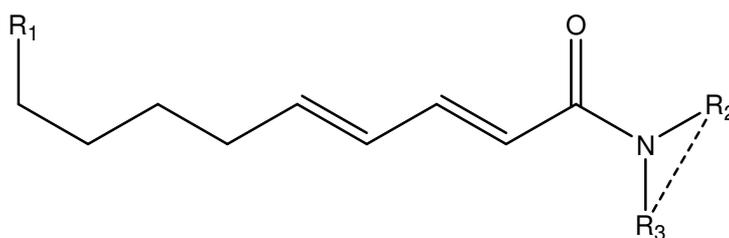
Ejemplos no limitativos de estimulantes sensoriales que aportan calidez pueden incluir TK 1000, TK 1 MM, Heatenol – Sensient Flavors, Optaheat – Symrise Flavors, Canela, Capsicum, Capsaicina, Curry, Sabores FSI, Isobutavan, Nonivamida 60162807, Hotact VEE, Hotact 1MM, piperina, optaheat 295 832, optaheat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

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

Además de comprender un análogo de anetol, la composición puede comprender ingredientes saborizantes adicionales. En un ejemplo, el ingrediente saborizante no comprende aldehído. Cuando están presentes, los ingredientes saborizantes se utilizan generalmente en las composiciones a niveles de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 8 %, en peso de la composición.

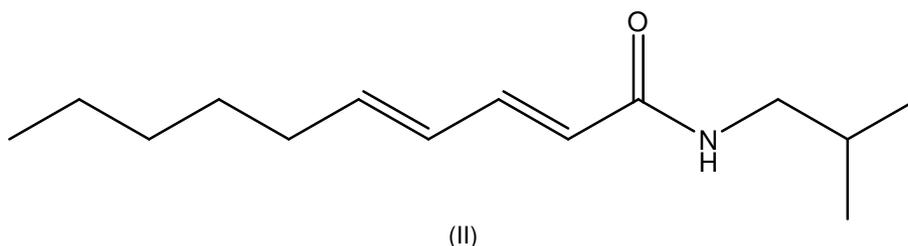
Entre los ejemplos adicionales no limitativos de ingredientes saborizantes pueden figurar aceite de menta piperita, aceite de hierbabuena, aceite de menta verde, aceite de gaulteria, aceite de clavo de olor, casia, salvia, aceite de perejil, mejorana, limón, lima, naranja, mango, cis-jasmona, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona,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

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



en donde R₁ representa n-alquilo C1-C2; R₂ es 2-metil-1-propilo y R₃ es hidrógeno, o R₂ y R₃ conjuntamente son un resto (designado por las líneas de puntos) que tiene la fórmula $-(CH_2)_n-$ en donde n es 4 o 5, y combinaciones de los mismos.

En una realización, el agente de salivación comprende un material en donde R₂ es 2-metil-1-propilo y R₃ es hidrógeno, en otra realización el agente de salivación comprende un material en donde R₁ es n-alquilo C1, R₂ es 2-metil-1-propilo y R₃ es hidrógeno. En otra realización, el agente de salivación comprende trans-pelitorina, una sustancia química que tiene una estructura según la fórmula (II):



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

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

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

Método de ensayo de estabilidad acelerada

Los medicamentos líquidos que contienen PE se envasan en botellas incoloras estándar de tereftalato de polietileno (PET) y se colocan en una cámara de temperatura controlada que se ajusta a las condiciones de estabilidad acelerada ICH de 40 °C y 75 % de humedad relativa. En los siguientes momentos establecidos: 0 días (t=0), 30 días, 60 días, 90 días y seis meses, se retira una botella de la cámara de temperatura controlada. Inmediatamente después de retirar cada botella, se lleva a cabo el método de ensayo para determinar el % p/p de PE en el medicamento líquido.

Método de ensayo

El método de ensayo se usa para la determinación del % p/p de PE en líquidos respiratorios. Una preparación de muestra, como se describe a continuación, se analiza mediante High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de alto rendimiento - HPLC) de fase inversa en la que se usa una columna de C18 con fase móviles de ácido trifluoacético (TFA) y acetonitrilo (ACN) y un patrón externo de punto único para la cuantificación. La detección se realiza mediante absorbancia de UV a 275 nm con una respuesta del detector medida mediante el área de pico.

Preparación de la muestra (resultados indicados en % p/p)

Tarar un matraz volumétrico apropiado para proporcionar la dilución correcta para hacerla coincidir con la concentración de PE del patrón de trabajo preparado, como se describe a continuación. Transferir una muestra de medicamento líquido al matraz aforado y registrar el peso con una aproximación de 0,1 mg. Diluir el medicamento líquido en el matraz aforado y enrasar con QS de agua y mezclar cuidadosamente. Filtrar el medicamento líquido y el agua con la ayuda de una jeringa desechable y un filtro de jeringa a un vial de inyección y tapar para formar la preparación de muestra. Registrar el volumen (ml) y el peso (g) de la preparación de muestra para usar en el cálculo siguiente.

Preparación de patrón madre

Dependiendo de la concentración de la muestra en t=0 y el del peso de la preparación de muestra, pesar una cantidad apropiada de patrón de referencia de PE obtenido de la United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos - USP) con una aproximación de 0,1 mg. La cantidad de patrón de referencia de PE depende de la concentración de PE en t=0 y del peso de la preparación de muestra. Transferir cuantitativamente el patrón de referencia de PE a un matraz aforado apropiado. Después, enrasar con QS de solución de ácido fosfórico 0,1 % v/v. Mezclar hasta que se haya disuelto el patrón de referencia de PE para formar el patrón madre. Registrar el volumen (ml) y el peso (g) del patrón madre. La concentración de PE en el patrón madre debe favorecer la dilución para garantizar que la concentración de PE del patrón de trabajo, como se describe a continuación, esté dentro del rango lineal del detector de UV a la longitud de onda especificada en las condiciones cromatográficas.

Preparación de la solución estándar de trabajo

Diluir el patrón estándar de manera que tenga la misma concentración de PE que la preparación de muestra teórica en t=0. La preparación de muestra teórica en t=0 es la concentración de PE objetivo de la muestra en t=0; sin embargo, puede no ser la concentración real porque el PE puede comenzar a degradarse instantáneamente tras la fabricación y, por lo tanto, es posible que la preparación de muestra teórica en t=0 pueda contener una concentración de PE más alta que la preparación de muestra en t=0.

Pipetear un volumen apropiado de patrón madre a un matraz aforado apropiado. Enrasar con 0,1 % v/v de ácido fosfórico y mezclar intensamente para formar el patrón de trabajo. Registrar el volumen (ml) y el factor de dilución para el patrón de trabajo. La concentración final de PE en el patrón de trabajo debe estar en el rango lineal del detector de UV a la longitud de onda especificada indicada en las condiciones cromatográficas.

5

Preparación de la fase móvil

A continuación, preparar los componentes acuoso y orgánico de la fase móvil, la fase móvil A y B, respectivamente. Para preparar la fase móvil A, añadir 1 ml de TFA por cada 1 l de agua purificada. Para la fase móvil B, usar ACN 100 %. La fase móvil A y B se usarán para llevar a cabo la cromatografía en gradiente de fase inversa como se describe en el capítulo <621> de la USP y las condiciones cromatográficas descritas a continuación.

10

Condiciones cromatográficas

Las columnas de HPLC de fase inversa Waters XBridge™ (comercializadas por Waters Corporation, Milford, Massachusetts) están equipados con una columna de 4,6 x 150 mm que contiene un material de empaque de C18 de 3,5 µm. La temperatura de la columna es de 40 °C con el caudal a 1,0 ml/min y la longitud de onda del detector es de 275 nm. El volumen de inyección de la muestra es de 10 µl. Determinadas condiciones tales como la temperatura de columna, el régimen de flujo y la relación de reactivo de fase móvil pueden modificarse o cambiarse, siempre que se obtengan la resolución y la sensibilidad adecuadas conforme al capítulo <621> de la USP y se satisfagan los criterios de idoneidad del sistema, como se describe más adelante en la memoria.

15

20

Se usa el siguiente programa de elución en gradiente además de otros parámetros que se encuentran en las condiciones de cromatografía para analizar el PE tanto en los patrones de trabajo como en las preparaciones de muestra:

25

Tiempo (min)	Fase móvil A %	Fase móvil B %
0,0	96	4
10,0	85	15
19,0	40	60
20,0	40	60
20,1	96	4
25,0	96	4

Idoneidad del sistema

Para la idoneidad del sistema, se inyectan 10 µl del patrón de trabajo y se somete a cromatografía hasta lograr la idoneidad del sistema con cinco inyecciones sucesivas. La idoneidad del sistema es la RSD% (Relative Standard Deviation [Desviación estándar relativa]) para las áreas de pico y los tiempos de retención correspondientes al PE.

30

Si la composición líquida comprende APAP y DXM, la idoneidad del sistema es la RSD % para las áreas de pico y los tiempos de retención para el PE y el dextrometorfano HBr (DXM) deben ser 2,0 % o menos. Además, la resolución entre el PE y el DXM debe ser 2,0 o mayor y la asimetría frontal de pico para el PE debe ser 2,5 o menor. El orden de retención de pico es PE seguido de APAP, y a continuación DXM.

35

Después, inyectar 10 µl de la preparación de muestra y someter a cromatografía y, a continuación, inyectar 10 µl del patrón de trabajo; este es el patrón de acotamiento.

40

A continuación, inyectar 10 µl de la preparación de muestra y someter a cromatografía. Repetir esta etapa con hasta seis muestras antes de inyectar 10 µl del patrón de trabajo.

Cálculos

45

$$PE (\% w/w) = (W_S/V_{F1}) * (P/100) * (DF) * (A_2/A_1) * (V_{F2}/WP) * (100)$$

Donde W_S es el peso del patrón madre (g), V_{F1} es el volumen del patrón madre (ml), P es la pureza del patrón de referencia de PE de la USP en % obtenida del certificado de análisis de la USP, DF es el factor de dilución de patrón de trabajo, A₂ es la respuesta cromatográfica de la preparación de muestra en unidades de área de pico, A₁ es la respuesta cromatográfica del patrón de trabajo en unidades de área de pico promediadas para todos los patrones de trabajo analizados, lo que incluye la idoneidad del sistema y todos los patrones de acotamiento. V_{F2} es el volumen de la preparación de muestra y WP es el peso de la preparación de muestra. La respuesta cromatográfica de PE en unidades de área de pico se determina integrando el pico de PE con el software de datos de cromatografía Empower 3 (comercializado por Waters Corporation, Milford, Massachusetts).

50

55

Evaluación estadística de los datos de ensayo de PE

Se ajusta un modelo cinético de orden cero a los datos usando los valores de PE en % p/p determinados a partir del cálculo anterior. Este modelo se puede usar para determinar la velocidad de pérdida de PE y el error estándar asociado con el conjunto de datos para producir intervalos de confianza de 95 % en el punto final de estudio de 6 meses.

Método de ensayo de estabilidad AFRICA

El método de ensayo de estabilidad AFRICA se lleva a cabo igual que el método de ensayo de estabilidad acelerada descrito en la presente memoria, salvo que las condiciones de estabilidad y las predicciones de estabilidad son diferentes y se llevan a cabo como se describe a continuación.

Condiciones de estabilidad

Se forzó la degradación en flujo de muestras de medicamento líquido que contenían PE usando un Automated Flow Reaction and Incubation Control Apparatus (Sistema de control de incubación y de reacción de flujo automatizado - AFRICA) (comercializado por Syrris Inc., Charlestown, Massachusetts). Esto se logró usando una rampa de temperatura que variaba de 80 °C a 140° en incrementos de 20 °C. En otro ejemplo, el rango de temperatura puede aumentarse en cualquier aumento adecuado, por ejemplo, incrementos de 10 °C; para cada temperatura, las muestras se sometieron a esfuerzo por presión (6-7 bar) durante 20 minutos antes de tomar muestras para el ensayo de PE.

Predicción de estabilidad

Con el uso de valores de PE en % p/p determinados a partir del ensayo de HPLC de muestras de AFRICA, se determinaron las velocidades de pérdida (k) para cada temperatura frente a los valores de PE en % p/p de una muestra de control no expuesta. Estas pérdidas se convirtieron a continuación en unidades adecuadas para una representación de Arrhenius, donde los parámetros de Arrhenius se obtuvieron mediante regresión lineal estándar. El porcentaje de pérdida de PE previsto para cada muestra se obtuvo usando la constante de velocidad calculada a partir de la ecuación de Arrhenius estándar con condiciones de estabilidad acelerada (40 °C) para la temperatura. Se registran los niveles previstos de pérdida de PE % tras 6 meses de exposición.

El método de ensayo de estabilidad AFRICA se puede utilizar para determinar la degradación correspondiente a cualquier principio activo adecuado descrito en la presente memoria. En otro ejemplo, el método de ensayo de estabilidad AFRICA se puede utilizar para determinar la degradación de oximetazolina.

La rampa de temperatura puede ser cualquier incremento de temperatura adecuado. En un ejemplo, el incremento se logró usando una rampa de temperatura que variaba de 80 °C a 140 °C en incrementos de 20 °C. En otro ejemplo, el rango de temperatura puede aumentarse en cualquier incremento adecuado. Entre los ejemplos no limitativos de incrementos en rampa adecuados figuran incrementos de 5 °C, incrementos de 10 °C, incrementos de 15 °C, incrementos de 20 °C, incrementos de 25 °C, incrementos de 30 °C y combinaciones de los mismos.

Ejemplos

Los Ejemplos siguientes 7, 8, 9, 13 y 14 describen y demuestran adicionalmente realizaciones dentro del alcance de la presente invención. Los Ejemplos 1-6 y 10-12 son ejemplos de referencia y se proporcionan únicamente a título ilustrativo. Todas las cantidades ilustradas son concentraciones en peso de la composición total, es decir, porcentajes en p/p, salvo que se indique lo contrario.

Se pueden preparar las siguientes composiciones:

	1	2	3	4	5	6	7
Agua	c.s.						
Propilenglicol	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02
APAP	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
DXM	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062
Succinato de doxilamina	0,038	0,038	0,038	0	0	0	0
PE	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031
Saborizante de anís con trans-anetol	0,21	0	0	0	0	0	0
Trans-anetol	0	0,013	0	0	0	0	0
Dihidroanetol	0	0	0	0,001	0,015	0,21	0,00025
Goma de xantano	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Benzoato sódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

ES 2 795 291 T3

Citrato sódico dihidratado	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido cítrico	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Sacarina sódica	0,13	0,13	0,13	0	0	0	0,13
Acesulfamo de potasio	0,080	0,080	0,080	0	0	0	0
Cloruro sódico	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Tinte	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043
Glicerina (96 %)	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Sorbitol (70 %)	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15

Ejemplo n.º	8	9	10	11	12	13	14
Agua	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Propilenglicol	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02	23,02
APAP	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
DXM	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062	0,062
Succinato de doxilamina	0	0	0	0	0	0,038	0,038
PE	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031	0,031
Saborizante de anís con trans-anetol	0	0	0,055	0,11	0,21	0	0
Dihidroanetol	0,00025	0,00025	0	0	0	0,00025	0,00025
Goma de xantano	0,075	0	0,15	0,15	0,15	0	0
Etanol 95 % (190 grados "proof")	0	0	0	0	0	0	7,25
Benzoato sódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Citrato sódico dihidratado	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ácido cítrico	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22	0,22
Sacarina sódica	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,10
Acesulfamo de potasio	0	0	0	0	0		
Cloruro sódico	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Tinte	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043	0,0043
Glicerina (96 %)	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Sorbitol (70 %)	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15	13,15

Los Ejemplos 1-14 se prepararon según el siguiente procedimiento. Se añaden DXM, APAP y succinato de doxilamina, si están presentes, a propilenglicol mezclando a una velocidad apropiada durante al menos cinco minutos. Si las sustancias activas no se disuelven en el transcurso de cinco minutos, entonces la solución se puede calentar ligeramente y agitarse hasta que las sustancias activas se disuelven. Una velocidad de mezclado apropiada significa que la solución se mezcla rápidamente pero no se producen salpicaduras desde el recipiente. Después se añade el sabor, incluido aromatizante de anís, trans-anetol, o dihidroanetol, a la solución y se mezcla durante al menos cinco minutos o hasta que se disperse, lo que suceda más tarde. A continuación, si hay presente alcohol, se añade como disolvente para formar la premezcla de glicol. Si no hay presente alcohol, se puede añadir a la solución goma xantano y mezclar, durante no menos de cinco minutos, hasta que se disperse, para formar la premezcla de glicol.

Después, se añade la premezcla de glicol al agua. A continuación se añaden los siguientes componentes a la solución en el siguiente orden: los tampones, que incluyen ácido cítrico y citrato sódico, benzoato sódico, tinte, cloruro sódico, PE y los edulcorantes, que incluyen sacarina sódica, acesulfamo de potasio, glicerina y sorbitol. Cada componente se añade y se incorpora a la solución antes de añadir el siguiente componente. La solución se mezcla hasta que se disuelvan todos los ingredientes y la solución es homogénea.

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

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento líquido con sabor a anís que comprende:
 - 5 a. fenilefrina; y
 - b. un análogo de anetol que está prácticamente exento de grupos aldehído; en donde el análogo de anetol es dihidroanetol en la cantidad de 2 ppm a 5 ppm.
- 10 2. El medicamento líquido de la reivindicación 1 que comprende de 0,005 % a 0,5 % de fenilefrina, preferiblemente de 0,01 % a 0,1 % de fenilefrina, y más preferiblemente de 0,02 % a 0,04 % de fenilefrina.
3. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende, además, un analgésico seleccionado del grupo que consiste en acetaminofén, ibuprofeno, y combinaciones de los mismos.
- 15 4. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende, además, acetaminofén.
5. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende dextrometorfano.
- 20 6. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además succinato de doxilamina.
7. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además de 3 % a 15 % de etanol.
- 25 8. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el medicamento es verde.
9. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el uso previsto del medicamento es nocturno.
- 30 10. El medicamento líquido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el medicamento tiene un pH de 2 a 6, preferiblemente de 3,5 a 5,5 y más preferiblemente de 3,75 a 5,25.

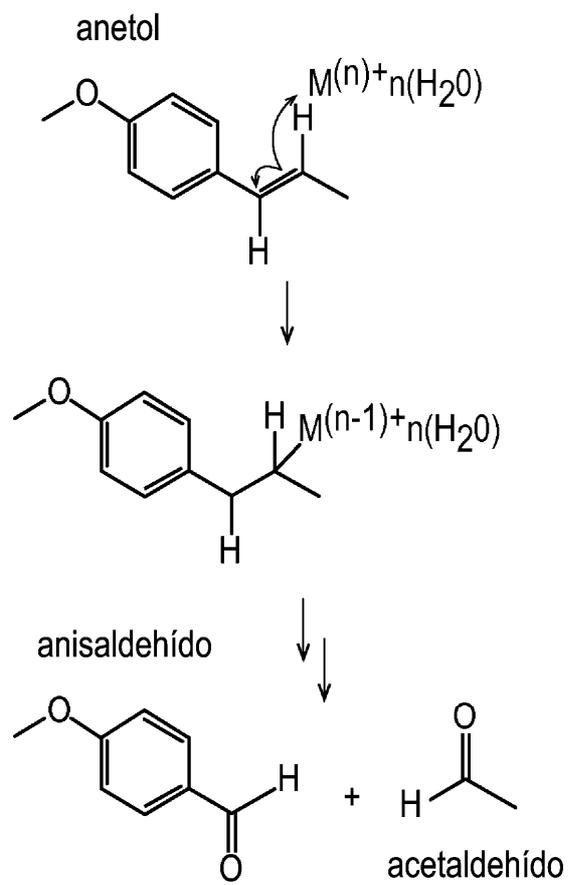


Fig. 1

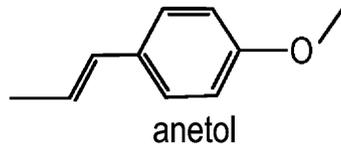


Fig. 2A

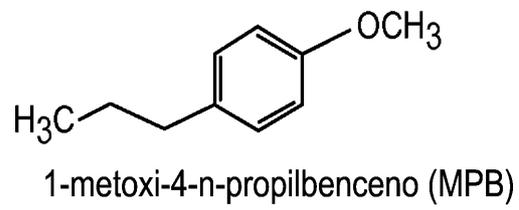


Fig. 2B

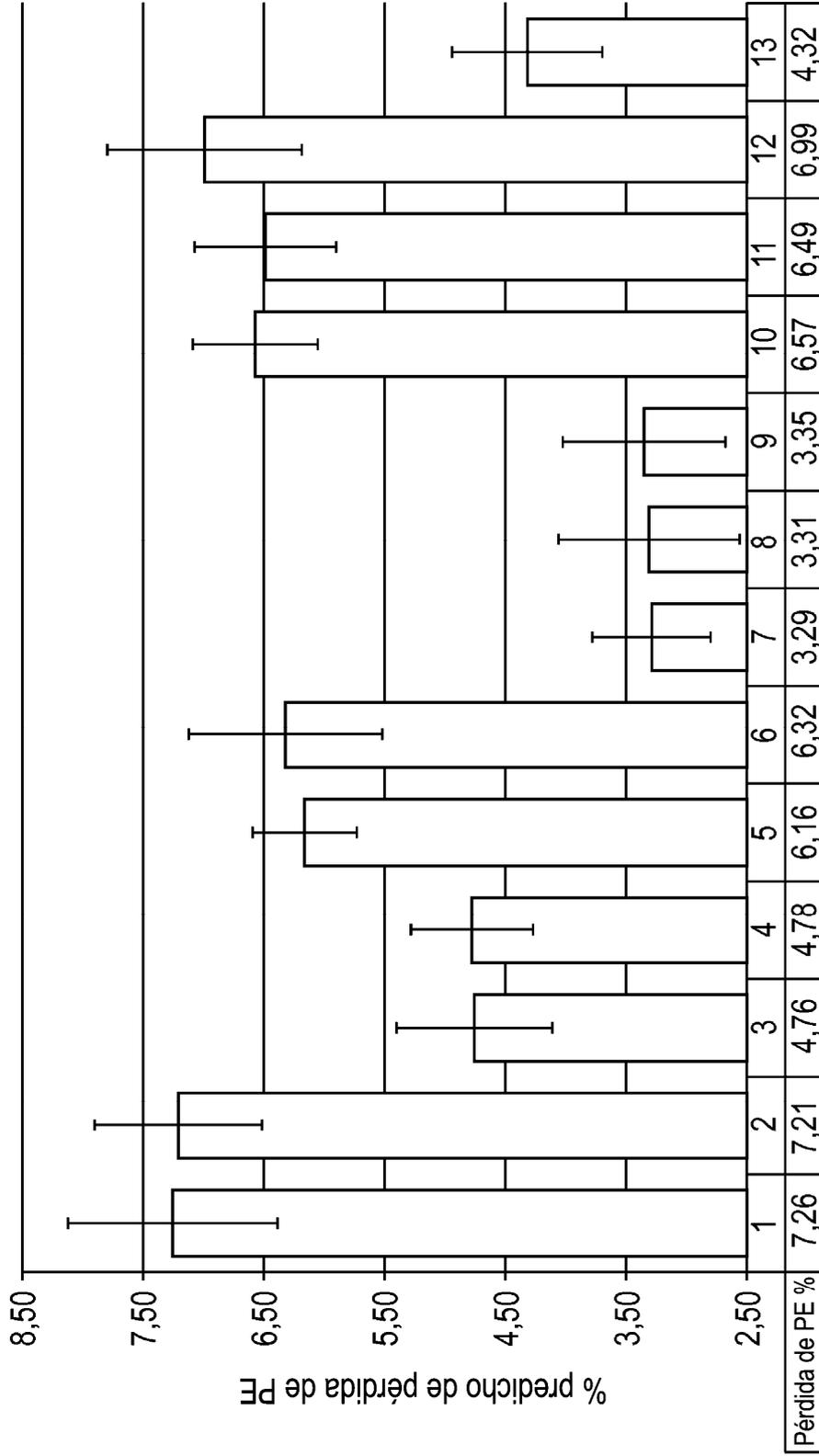


Fig. 3