

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 761**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007 E 07836046 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2040672**

54 Título: **Composiciones líquidas de fenilefrina de estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

14.07.2006 US 487120

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

11.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUBNIS, WILLIAM;
SHIELD, STEPHANIE y
HOSKOVEC, GAYLE, P.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 537 761 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones líquidas de fenilefrina de estabilidad mejorada

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

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones de productos farmacéuticos administradas oralmente se proporcionan a los pacientes en muchas formas de dosificación, que incluyen formas sólidas tales como cápsulas, comprimidos oblongos o comprimidos y formas líquidas tales como soluciones y suspensiones. Para muchos pacientes incluyendo niños, personas mayores y personas incapacitadas, una forma de dosis líquida es preferible debido a la facilidad con que puede tragarse.

15 Muchas preparaciones líquidas sin receta disponibles en el mercado para el resfriado, la tos, la gripe, la fiebre y/o la alergia contienen pseudoefedrina como un principio activo. Aunque tales preparaciones han sido útiles, el mal uso de tales productos como un material de partida para la síntesis de sustancias ilícitas ha llevado al deseo de encontrar alternativas que no son adecuadas para tal síntesis ilícita. La fenilefrina es un principio alternativo posible. Sin embargo, la fenilefrina es susceptible a la degradación. La degradación se facilita típicamente en composiciones excipientes del tipo usado típicamente con la pseudoefedrina.

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

Sumario de la invención

20 El producto farmacéutico descrito en el presente documento es una composición farmacéutica oral líquida que comprende fenilefrina y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos.

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

25 La composición puede ser una solución o una suspensión. Las realizaciones de suspensiones pueden comprender adicionalmente agentes de modificación de la viscosidad. En algunas realizaciones la composición puede llenarse para dar cápsulas.

Breve descripción de las figuras

Figura 1

30 La figura 1 es una representación que muestra la degradación de la fenilefrina en una composición de polietilenglicol como una función de la concentración total de aldehídos en el polietilenglicol.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica líquida oral que comprende:

- 35 (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 (b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos, en la que el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos tiene menos de 10 ppm de contenido total de aldehídos y mantiene dicho nivel de contenido de aldehídos durante al menos seis meses; en la que la composición se tampona para mantener el pH por debajo de 5,4.

40 La composición es apetitosa y tiene estabilidad de la fenilefrina mejorada. La composición de la presente invención puede ser una solución o una suspensión o de manera alternativa llenarse en cápsulas. En las realizaciones de solución y de suspensión, la composición comprende fenilefrina, un edulcorante artificial, y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos. Opcionalmente, la composición puede comprender uno o más principios activos.

45 Los presentes solicitantes creen sin desear quedar ligados a teoría alguna que la degradación de fenilefrina se facilita por la presencia de aldehídos y de azúcares reductores (véase Solicitud provisional co-pendiente de los solicitantes 60/774.634). Los presentes solicitantes han hecho el descubrimiento de que muchos polietilenglicoles "de alta pureza" (por ejemplo "PEG"), tienen una cantidad significativa de impureza de aldehídos (por ejemplo impurezas y/o componentes degradantes que una llevan una funcionalidad aldehído) tras la recepción desde los proveedores comerciales se desconoce si es un artefacto en el procedimiento de la producción, el resultado de la oxidación de los materiales sin tratar o el resultado de otra casusa. Los presentes solicitantes descubrieron
 50 adicionalmente que si este PEG con un contenido en aldehídos significativo se usa en una composición de fenilefrina, la degradación de la fenilefrina se facilita produciendo un producto de estabilidad dudosa, si no

inadecuada, para un producto comercial.

En consecuencia, los presentes solicitantes han descubierto que la estabilidad de la fenilefrina compatible con los requisitos de los productos comerciales puede obtenerse usando polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos. Como se usa en el presente documento, "polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos" (es decir, "PEG-SLA") significa un polietilenglicol con menos de 20 ppm de contenido total de aldehídos, y preferentemente menos de 10 ppm de contenido total de aldehídos y que el polietilenglicol pueda mantener un contenido total de aldehídos por debajo de 20 ppm y preferentemente por debajo de 10 ppm durante al menos seis meses y preferentemente durante al menos un año.

El contenido total de aldehídos en el PEG-SLA puede medirse usando un procedimiento de HPLC que proporciona la identificación y la cuantificación de cada componente que lleva una funcionalidad aldehído. El contenido total de aldehídos es la suma de los componentes aldehído individuales. Obsérvese que la definición de PEG-SLA se refiere a la composición del polietilenglicol como una entidad única antes de usar el PEG-SLA para formar las composiciones de la presente invención (por ejemplo es una memoria descriptiva del polietilenglicol y no de la composición final). La estabilidad del PEG-SLA para mantener los niveles designados de aldehídos en el tiempo puede determinarse manteniendo alícuotas de PEG-SLA en contenedores cerrados, preferentemente, con contacto mínimo a la luz y repitiendo el ensayo de HPLC para la concentración total de aldehídos en las alícuotas mantenidas después de una cantidad de tiempo predeterminada.

El PEG-SLA puede obtenerse comercialmente de Sasol Germany GmbH, Werk Marl, Paul-Bauman-Str., Alemania. Alternativamente, el PEG-SLA puede obtenerse por purificación del PEG comercial con niveles mayores de aldehídos, por ejemplo la eliminación de aldehídos o la reducción del contenido de aldehídos a los parámetros especificados.

Preferentemente la fenilefrina está en una forma salina. Las sales adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales de clorhidrato (HCl), bromhidrato (HBr), bitartrato y tanato de fenilefrina. La fenilefrina puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v.

Preferentemente, la fenilefrina se usa en una cantidad de aproximadamente el 0,005 % p/v a aproximadamente el 2,5 % p/v. En el presente documento % p/v significa un porcentaje determinado por la siguiente fórmula:

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

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

Puede proporcionarse un edulcorante artificial para mejorar la apetencia. Se prefiere un edulcorante artificial para usar como un edulcorante al uso de los edulcorantes azúcares convencionales ya que los presentes inventores creen, sin desear quedar ligados a teoría alguna, que los azúcares convencionales pueden contribuir a la degradación de la fenilefrina en composiciones en base acuosa. Los edulcorantes artificiales adecuados, incluyen pero no están limitados a sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, edulcorantes en base a dipéptidos, aspartamo y mezclas de los mismos. La sucralosa, que es un edulcorante de alta intensidad, es particularmente adecuada para usar en la composición. La sucralosa puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % p/v a aproximadamente el 0,4 % p/v, por ejemplo. La cantidad apropiada de edulcorante artificial depende de las propiedades y de la intensidad de dulzor del edulcorante artificial y de las propiedades organolépticas objetivo de la composición. Un experto en la materia está familiarizado con las características de los edulcorantes y de los procedimientos para determinar la cantidad de edulcorante a usarse.

Opcionalmente, pueden usarse glicerina y sorbitol en las realizaciones de solución y de suspensión de la composición. Como muchos productos fríos comerciales convencionales, en una realización la composición puede comprender más sorbitol que glicerina. De manera alternativa, en una realización la composición contiene más glicerina que sorbitol. Los presentes inventores creen, sin desear quedar ligados a teoría alguna, que las cantidades reducidas de sorbitol facilitan la estabilidad de la fenilefrina. La composición puede contener hasta el 45 % p/v de glicerina y hasta el 50 % p/v de sorbitol. En realizaciones ejemplares con cantidades de sorbitol reducidas, la composición puede contener aproximadamente del 18 % a aproximadamente el 30 % p/v de glicerina y aproximadamente del 3 % a aproximadamente el 10 % p/v de sorbitol. En el presente documento las cantidades de sorbitol y de glicerina son las cantidades de las preparaciones comerciales convencionales de sorbitol y de glicerina. El sorbitol comercial (como se obtiene de SPI Polyols, 321 Cherry Lane New Castle, Delaware 19720, o de Roquette Frères 62080 Lestrew, Francia, por ejemplo) es una composición en base acuosa que es un 70 % sorbitol. La glicerina comercial (como se obtiene de Dow Chemical Co., 2030 Dow Center, Midland, MI 48674, o Lyondell, 1221 McKinney St., Houston, TX 77253, por ejemplo) es glicerina al 96 %. Un experto en la materia está familiarizado con estas preparaciones comerciales y en los procedimientos para ajustar cantidades debería usarse una preparación de

glicerina diferente (tal como, por ejemplo, una glicerina al 99 %) o una preparación de sorbitol diferente.

5 La composición puede contener uno o más principios de productos farmacéuticos adicionales (también denominados "principio o principios", "principio o principio activos", "principio o principios terapéuticos", "fármaco o fármacos"). En el presente documento la referencia a "primer principio de producto farmacéutico" significa fenilefrina y la referencia a "segundo principio de producto farmacéutico" significa cualquier principio distinto de fenilefrina. Además, la frase
10 segundo principio de producto farmacéutico puede referirse a especies únicas de principio o una pluralidad de especies de principios distintos de fenilefrina (por ejemplo, el número total de principios en las composiciones puede ser mayor de 2). Para realizaciones de la composición que son soluciones, cualquier principio debería ser soluble en agua. Un principio de producto farmacéutico soluble en agua significa un principio farmacéutico indicado que es soluble en agua por el Índice Merck. Los principios adicionales en realizaciones de suspensión pueden ser solubles en agua, ligeramente solubles en agua o insolubles en un medio acuoso.

Los segundos principios activos o adicionales adecuados incluyen analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitusivos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios, supresores de la tos y antihistamínicos.

15 Los antihistamínicos útiles en la práctica de la presente invención (junto con su forma salina preferida) incluyen, pero no están limitadas a, (maleato de) clorfeniramina, (maleato de) bromfeniramina; (maleato de) dexclorfeniramina, (maleato de) dexbromfeniramina, (HCl) triprolidina, (HCl, citrato de) difenhidramina, (succinato de) doxilamina, (HCl) tripelenamina, (HCl) ciproheptadina, (HCl) clorciclicina, (HCl) bromodifenhidramina (HCl), (tartrato de) fenindamina, (maleato de, tanato de) pirilamina, (maleato de) azatadina; acrivastina, astemizol, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, (maleato de) carbinoxamina, desloratadina, loratadina, maleato de feniramina, (HCl) tonzilamina, mizolastina y terfenadina.
20

Los antitusivos útiles en la práctica de la presente invención (junto con sus formas salinas preferidas) incluyen, pero no están limitados a, clofedianol, (edilato de) caramifeno, (HBr) dextrometorfano, (citrato de, HCl) difenhidramina, (fosfato de, sulfato de) codeína) e hidrocodona.

25 Los descongestionantes útiles en la práctica de la presente invención (junto con sus formas salinas preferidas) incluyen, pero no están limitados a, (HCl, sulfato de) pseudoefedrina, (HCl, sulfato de) efedrina, (bitartrato de, tanato de, HBr, HCl) fenilefrina y (HCl) fenilpropenolamina.

Los expectorantes que pueden usarse en la práctica de la invención (junto con su forma salina preferida) incluyen pero no están limitados a hidrato de terpina, (glicerol, guayacolato de) guaifenesina, (yoduro de, citrato de) potasio y guayacolsulfonato potásico.

30 Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (FAINE) que pueden usarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, derivados del ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, suprofeno, fluprofeno y fenbufeno; derivados del ácido acético tales como tolmetina sódica, zomepirac, sulindac e indometacina; derivados del ácido fenámico tales como ácido mefenámico y meclofenamato sódico; derivados del ácido bifenil carboxílico tales como diflunisal y flufenisal y oxicamos tales como piroxicam, sudoxicam e isoxicam.
35

Los inhibidores de Cox 2 que pueden usarse en la práctica de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, Celecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib.

Los analgésicos que pueden usarse en la práctica de la presente invención incluyen pero no están limitados a aspirina, acetaminofeno, fenacetina y sales de salicilato.

40 Los ejemplos de principios farmacéuticos sustancialmente insolubles que pueden suspenderse en el sistema de las realizaciones de suspensión incluyen, pero no están limitados a, nabumetona, glimepirida, diclofenac, piroxicam y meloxicam.

De los compuestos farmacéuticamente activos descritos anteriormente que pueden incluirse además de la fenilefrina en la composición, aquellos que se prefieren particularmente se explican a continuación junto con los intervalos preferidos para su inclusión en la composición farmacéutica reivindicada.
45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 El acetaminofeno puede usarse en la composición en cantidades de aproximadamente el 0,12 % p/v a aproximadamente el 13 % p/v y preferentemente en cantidades de aproximadamente el 1,2 % p/v a aproximadamente el 4 % p/v.

Las cantidades de compuestos farmacéuticamente activos incorporadas son dosificaciones convencionales conocidas por los expertos en la materia. Además, para las composiciones farmacéuticas que se pretenden usar en los Estados Unidos, las cantidades de los principios farmacéuticamente activos en conformidad con las regulaciones de la FDA aplicables con respecto a la dosificación de tales compuestos.

30 Los compuestos farmacéuticamente activos son preferentemente, pero no están limitados a, un grado en compendio tal como, por ejemplo, grado N.F. (Formulario Nacional) o U.S.P. (Farmacopea de los Estados Unidos).

35 Los excipientes conocidos por los expertos en la materia pueden ser útiles en la práctica de la presente invención. Tales excipientes pueden incluir, pero no están limitados a, humectantes tales como glicerina, edulcorantes, agentes desespumantes, tampones, electrolitos, conservantes tales como benzoato sódico y edetato disódico, antioxidantes, agentes de enmascaramiento del sabor y diversos agentes saborizantes y colorantes, por ejemplo. Opcionalmente, algunas realizaciones pueden incluir modificadores de la viscosidad tales como, por ejemplo, glicerina, xantana y/o providona; y o densificantes tales como, por ejemplo, sorbitol o glicerina.

40 Los ejemplos de agentes saborizantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, sabores naturales y artificiales tales como mentas (es decir, hierbabuena, etc.), mentol, chocolate, chocolate artificial, chicle, sabores a fruta tanto artificiales como naturales (es decir, cereza, uva, naranja, fresa, etc.) y combinaciones de dos o más de los mismos. Es preferible evitar agentes saborizantes que tengan grupos funcionales aldehído (por ejemplo se prefiere usar saborizantes que no contengan aldehídos). Los agentes saborizantes se proporcionan generalmente como un componente menor de la composición en cantidades eficaces para proporcionar un sabor apetitoso a las composiciones. Típicamente, los agentes saborizantes están presentes en cantidades en el intervalo de

45 aproximadamente el 0 % p/v a aproximadamente el 5 % p/v en la composición.

Opcionalmente, puede usarse un antioxidante en la composición. El galato de propilo es ejemplar de un antioxidante que es adecuado para usar en la composición.

50 Los conservantes útiles en la presente invención incluyen pero no están limitados a benzoato sódico, sorbatos, tales como sorbato potásico, sales de edetato (también conocidas como sales del ácido etilendiaminotetracético o EDTA, tal como edetato disódico), cloruro de benzaldonio y parabenos (tales como ésteres del ácido metil, etil, propil y butil p-hidroxibenzoico). Los conservantes listados anteriormente son ejemplares, pero cada conservante ha de evaluarse en una base experimental, en cada formulación para asegurar la compatibilidad y la eficiencia del conservante. Los procedimientos para evaluar la eficiencia de los conservantes en las formulaciones de producto farmacéutico se conocen por los expertos en la materia. El benzoato sódico y el edetato disódico son los ingredientes conservantes

actualmente preferidos.

Los conservantes están presentes generalmente en cantidades de hasta un gramo por 100 ml de la composición farmacéutica. Preferentemente los conservantes están presentes en cantidades en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % p/v a aproximadamente el 0,4 % p/v de la composición. Típicamente, el conservante benzoato sódico estaría presente en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % p/v a aproximadamente el 0,2 % p/v de la composición, por ejemplo. El benzoato sódico se usó en una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/v en una realización ejemplar de la composición.

5

El citrato sódico es ejemplar de un agente tamponante que puede usarse en la composición. Preferentemente el pH debería mantenerse en el intervalo de aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 5.

10

Los agentes colorantes pueden incorporarse también en la composición farmacéutica para proporcionar un color atractivo a la composición. Los agentes colorantes deberían seleccionarse para evitar las incompatibilidades químicas con otros ingredientes en la composición. Los agentes colorantes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia.

15

En algunas realizaciones, particularmente en las realizaciones de suspensión, un agente de modificación de la superficie, tal como un tensioactivo, puede usarse en la composición farmacéutica para modificar la superficie de los componentes suspendidos. Tal modificación de superficie se cree que facilita la agregación irreversible disminuida de las partículas suspendidas. El tensioactivo puede ser un tensioactivo iónico o no iónico o mezclas de los mismos. Los tensioactivos ejemplares incluyen pero no están limitados a polisorbatos (tweens), SpansTM, togats, lecitina, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y mono/diglicéridos de cadena media.

20

Típicamente, las realizaciones de suspensión comprenderán adicionalmente un agente de modificación de la viscosidad. Los agentes de modificación de la viscosidad adecuados incluyen pero no están limitados a quitosano, xantana, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), galactomananos tales como guar, konjac, goma de garrofín y manano, por ejemplo, celulosa microcristalina y combinaciones de los mismos.

25

Las gomas xantana adecuadas para usar en la presente invención son polisacáridos de alto peso molecular tales como la goma xantana producida por *Xanthomonas campestris*, por ejemplo. La goma xantana es un artículo de comercio y está disponible, por ejemplo, de fabricantes tales como: Rhodia, Inc. bajo el nombre comercial de RhodigelTM y de KelcoTM, una división de Merck. RhodigelTM 80 Pharm Grade es ejemplar de un producto comercial específico adecuado para usar en la práctica de la presente invención.

30

La celulosa microcristalina está disponible en el mercado de proveedores tales como FMC (1735 Calle Market, Filadelfia, PA 19103) bajo el nombre comercial AvicelTM.

La cantidad de modificador de la viscosidad usada depende del "grosor" deseado de la composición y del tipo de modificador de la viscosidad usado. Pueden emplearse combinaciones de modificadores de la viscosidad. Por ejemplo, en una realización ejemplar con una viscosidad de aproximadamente 150 Pa·s a aproximadamente 450 Pa·s, puede usarse hasta aproximadamente un 1,0 % p/v de goma xantana con hasta aproximadamente un 3,0 % p/v de celulosa microcristalina que puede ser como un modificador de la viscosidad.

35

Es preferible evitar los modificadores de la viscosidad con una presencia significativa de restos cargados negativamente o de restos con propensión a ionizarse a una carga negativa si la estructura del modificador es tal que el resto cargado negativamente está fácilmente disponible para la reacción.

40

Las suspensiones son útiles para preparar composiciones que comprenden principios activos que son sustancialmente insolubles en agua. En las realizaciones de suspensión la fenilefrina se disuelve en el medio acuoso. La composición puede contener uno o más segundos principios activos disueltos en el medio acuoso y/o uno o más segundos principios activos sustancialmente insolubles en agua pueden suspenderse en la composición. Para las realizaciones de suspensión, es preferible que tanto los principios activos sustancialmente insolubles suspendidos como cualquier principio activo soluble disuelto en el medio acuoso, se distribuyan para formar una distribución sustancialmente homogénea de los principios activos en la composición farmacéutica.

45

Los principios de producto farmacéutico ejemplares que son sustancialmente insolubles en la composición acuosa y que se esperaría que formasen una suspensión incluyen pero no están limitados a Ibuprofeno, Cetoprofeno, Naproxeno, Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Nabumetona, Glimepirida, Diclofenaco, Piroxicam y Meloxicam. Para los principios farmacéuticos no especificados en esta lista un principio de producto farmacéutico sustancialmente insoluble en la composición acuosa significa un principio activo designado como relativamente insoluble o insoluble en agua por el Índice Merck.

50

Típicamente, las formas de solución y de suspensión de la composición se proporcionan a un paciente en necesidad de tratamiento en una unidad de dosificación de 5 ml aunque pueden ser igualmente adecuadas otras unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede proporcionarse como una unidad de dosificación única o múltiples de la misma, en base a la edad, el peso y otros parámetros de salud determinados por un médico a ser relevantes.

55

De manera alternativa, la composición puede prepararse como un relleno líquido para cápsulas. En una realización ejemplar de relleno líquido, la composición comprende PEG-SLA y fenilefrina. Opcionalmente, al menos un segundo principio activo podría incluirse en la composición. En una realización ejemplar que comprende un segundo principio activo, la composición comprende PEG-SLA, fenilefrina, ibuprofeno y una solución alcalina acuosa tal como hidróxido potásico al 50 %, por ejemplo. La composición puede llenarse en cápsulas blandas o duras.

Ejemplo 1

Una realización ejemplar que comprende el primer principio de producto farmacéutico único fenilefrina se proporciona en la Tabla 1. Esta composición es representativa y una de muchas composiciones que están en el ámbito de la presente invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

TABLA 1

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
HCl Fenilefrina	0,1 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v
Sorbitol (Solución al 70 % USP)	10 % p/v
Polvo de Sucralosa Micronizada (NF)	0,2 % p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos (comercial, < 10 ppm)	10,0 % p/v
colorante	0,01 % p/v
cittrato sódico/ácido cítrico	0,95 % p/v
benzoato sódico	0,1 % p/v
H ₂ O purificada USP	cantidad suficiente para producir el volumen final

La composición de la Tabla 1 se prepara por mezcla sencilla. Los ingredientes se mezclan en un recipiente equipado con un agitador mecánico (por ejemplo, un mezclador Lightnin), el recipiente se calibra y se marca hasta designar el volumen final. Una alícuota de agua sustancialmente menor que el volumen final objetivo se coloca en el recipiente y se añade el PEG-SLA y se mezcla con el agua. La fenilefrina se añade a la solución en el recipiente con mezcla. Los otros ingredientes se añaden secuencialmente con mezcla. Los colorantes pueden añadirse directamente o premezclados con una pequeña cantidad de agua antes de la adición al recipiente principal. Después de que todos los otros ingredientes se añadan y se mezclen suficientemente para disolverse, se añade agua para llevar el volumen total de la composición al volumen final predeterminado y la mezcla se continúa durante aproximadamente 10 minutos.

Ejemplo 2

Se proporciona una composición ejemplar que comprende fenilefrina y un segundo principio bromhidrato de dextrometorfano en la Tabla 2. Esta composición es representativa y una de las muchas composiciones que están en el ámbito de la presente invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
HCl Fenilefrina	0,1 % p/v
Bromhidrato de Dextrometorfano	0,02 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v
Sorbitol (solución al 70 % USP)	10 % p/v
Sucralosa Micronizada	0,2 % p/v
Sabor a Fruta Artificial	0,2 % p/v
Colorante	< 0,1 % p/v
Citrato Sódico/Ácido Cítrico	0,95 % p/v
Benzoato Sódico	0,1 % p/v

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos (comercial, < 10 ppm)	10,0 % p/v
H ₂ O purificada	Cantidad suficiente para producir el volumen final

5 La composición de la Tabla 2 puede prepararse usando la manera de preparación descrita en el Ejemplo 1. Los principios activos fenilefrina y dextrometorfano se añaden a la solución en agua de PEG-SLA antes de la adición de los otros excipientes.

Ejemplo 3

Se proporciona una composición ejemplar que comprende fenilefrina y los dos segundos principios activos, dextrometorfano y guaifenesina en la Tabla 3. Esta composición es representativa y una de muchas composiciones que están en el ámbito de la presente invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

10

TABLA 3

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml x 100)
HCl Fenilefrina	0,1 % p/v
Bromhidrato de Dextrometorfano	0,2 % p/v
Guaifenesina	4 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v
Sorbitol (solución al 70 % USP)	10 % p/v
Polvo de Sucralosa Micronizada (NF)	0,2 % p/v
colorante	0,01 % p/v
citrato sódico/ácido cítrico	0,95 % p/v
benzoato sódico	0,1 % p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos (comercial, < 10 ppm)	10,0 % p/v
H ₂ O purificada USP	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

La composición de la Tabla 3 puede prepararse usando la manera de preparación descrita en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4

15 Se proporciona una composición ejemplar que comprende fenilefrina y los tres segundos principios activos acetaminofeno, maleato de clorfeniramina y bromhidrato de dextrometorfano en la Tabla 4. Esta composición es representativa y una de las muchas composiciones que están en el ámbito de la presente invención. La realización ejemplar se proporciona con fines ilustrativos.

TABLA 4

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
HCl Fenilefrina	0,05 % p/v
Acetaminofén	3,2 % p/v
Maleato de Clorfeniramina	0,02 % p/v
Bromhidrato de Dextrometorfano	0,1 % p/v
Sorbitol (Solución al 70 % USP)	10 % p/v
Glicerina (96 % USP)	25 % p/v

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (gramos/100 ml + 100)
Sucralosa Micronizada	0,2 % p/v
Sabor a Fruta Artificial	0,2 %
Colorante	< 0,1 % p/v
Citrato Sódico/Ácido Cítrico	0,6 % p/v
Benzoato Sódico	0,1 % p/v
Polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos (comercial, < 10 ppm)	20 % p/v
Galato de Propilo	0,1 % p/v
H ₂ O purificada	Cantidad suficiente para hacer el volumen final

5 La composición de la Tabla 4 puede prepararse usando la manera de preparación descrita en el Ejemplo 2. Preferentemente el acetaminofeno se añade a la solución de PEG-SLA en agua mezclando antes de la adición de los otros principios.

10 Aunque la invención anterior se ha descrito con algo de detalle a modo de ilustraciones y de ejemplos con fines de claridad de entendimiento, será obvio que pueden practicarse ciertos cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Las modificaciones de los modos anteriormente descritos de practicar la presente invención que sean obvias para los expertos en la técnica están concebidas para que estén incluidas en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

Ejemplo 5

15 Se prepararon tres composiciones que comprenden fenilefrina en polietilenglicol al 0,1 % p/v. Las composiciones fueron iguales en todos los aspectos salvo en el polietilenglicol usado. Los tres polietilenglicoles usados contenían 3 ppm, 12 ppm y 72 ppm de contenido total de aldehídos, respectivamente. Se llevaron a cabo en las tres muestras ensayos de estabilidad de tres meses en condiciones de 40 grados C y 75 % de humedad relativa. Como muestra la Figura 1, al final del periodo de ensayo de tres meses la muestra producida a partir de un polietilenglicol que tiene 3 ppm de contenido total en aldehídos tuvo menos de un 1 % de degradación de la fenilefrina; la muestra hecha de un polietilenglicol que tiene 12 ppm de contenido total de aldehídos tuvo menos de un 2 % de degradación total de fenilefrina y la muestra hecha a partir de un polietilenglicol que tiene un contenido de 72 ppm de concentración total de aldehídos tuvo alrededor del 4,5 % de degradación total de fenilefrina. La velocidad de degradación para la muestra que tiene 72 ppm es problemática para la vida media comercial de un producto.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida oral que comprende:
- 5 (a) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y
(b) polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos, en la que el polietilenglicol sustancialmente libre de aldehídos tiene menos de 10 ppm de contenido total de aldehídos y mantiene dicho nivel de contenido de aldehídos durante al menos seis meses; en la que la composición se tampona para mantener el pH por debajo de 5,4.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un segundo principio activo seleccionado del grupo que consiste en clorfeniramina, dextrometorfano, guaifenesina, acetaminofeno, clofedianol, difenhidramina, bromfeniramina, loratadina, aspirina y succinato de doxilamina.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende adicionalmente un sistema de sabor en la que el sistema de sabor incluye saborizantes distintos de aldehídos.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un antioxidante en la que el antioxidante es galato de propilo.
- 15 5. Una composición farmacéutica oral acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente:
- (a) un edulcorante artificial;
(b) hasta un 45 % p/v de glicerina; y
(c) hasta un 50 % p/v de sorbitol;
- y que comprende adicionalmente un agente tamponante que mantenga un pH por debajo de 4,5 en la composición.
- 20 6. La composición de la reivindicación 5 en la que la composición es una solución en base acuosa.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 en la que el agente tamponante mantiene un pH entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 en la composición.
8. La composición de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente de modificación de la viscosidad.
- 25 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el agente modificador de la viscosidad se selecciona del grupo que consiste en quitosano, celulosa microcristalina, xantana, HPMC, HPC, HEC, galactomananos y combinaciones de los mismos.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que el edulcorante artificial se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, sales de sacarina, ciclamatos, acesulfamo K, edulcorantes en base a dipéptidos, aspartamo y mezclas de los mismos.
- 30 11. La composición de la reivindicación 10, en la que el edulcorante artificial comprende sucralosa.
12. La composición de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un segundo principio activo seleccionado del grupo que consiste en clorfeniramina, dextrometorfano, guaifenesina, acetaminofeno, clofedianol, succinato de doxilamina e ibuprofeno.

Figura 1 de 1

Efecto de Diversos PEG en la Estabilidad de la FE de Productos Líquidos

