



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 432**

51 Int. Cl.:
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05255818 .6**
96 Fecha de presentación : **20.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1637165**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Emulsiones medicinales refrescantes.**

30 Prioridad: **21.09.2004 US 945785**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **McNeil-PPC, Inc.**
Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558, US

72 Inventor/es: **Szymczak, Christopher E.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 318 432 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

Emulsiones medicinales refrescantes.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una emulsión nueva que contiene un agente refrescante no volátil. Esta invención se refiere adicionalmente a formas de dosificación líquidas que contienen un agente refrescante no volátil, un polímero de celulosa y un vehículo acuoso, con al menos un ingrediente activo disperso en ellas.

10 **Antecedentes de la invención**

Una preocupación importante en el diseño de formas de dosificación farmacéuticas es la realización de medicamentos prácticos, dispersos uniformemente, agradables al paladar que faciliten la conformidad del paciente con el régimen de dosificación recomendado. Una de las formas de dosificación farmacéutica más populares incluye comprimidos que se pueden tragar. Es una práctica común recubrir dichas formas de dosificación con sustancias tales como polímeros formadores de película, grasas, azúcares o gelatina, para facilitar la deglución, para ocultar un sabor desagradable del comprimido, y/o para proporcionar un sabor agradable perceptible al comprimido.

Hay muchos inconvenientes asociados con las formas de dosificación sólidas con respecto a las formas de dosificación líquidas. Los niños, ancianos y muchas otras personas incluyendo pacientes discapacitados o incapacitados experimentan a menudo dificultades de deglución de comprimidos. En estas situaciones, es deseable proporcionar el fármaco en forma líquida debido a la facilidad con que se puede tragar. Además, los pacientes se inclinan más a cumplir con sus instrucciones de medicación si las dosificaciones se pueden tragar fácilmente. Además, hay mayor flexibilidad de dosificación con las preparaciones líquidas que con las formas de dosificación sólidas.

Desfavorablemente, las formas de dosificación líquidas a menudo tienen problemas de estabilidad asociados con el mantenimiento de los fármacos en suspensión. Si las suspensiones farmacéuticas líquidas se formulan mal, el fármaco se deposita como un sedimento, con lo que se reduce la concentración terapéutica de fármaco en la suspensión. Como resultado, el paciente puede recibir una dosis insuficiente o excesiva, y se puede comprometer seriamente la recuperación del paciente.

Además de mejorar la facilidad con que se puede tragar una medicación, otro método para mejorar la conformidad del paciente con las instrucciones de la medicación es a través del diseño de una forma de dosificación con mejor sabor, sensación en la boca u otras características organolépticas, tales como una que proporciona una "señal" sensorial al consumidor de que la medicina puede estar empezando a funcionar, siendo todos métodos conocidos para obtener un producto preferido por el consumidor. Recientemente en el mercado de los pasteles, se han hecho también especialmente populares entre los consumidores las pastillas de menta, los chicles y las tiras refrescantes del aliento, que proporcionan una sensación refrescante en la boca o en la garganta.

En el mercado farmacéutico también se han usado agentes refrescantes en formas de dosificación no sólo para satisfacer la preferencia del consumidor por una forma de sabor agradable, sino también para potenciar los beneficios fisiológicos y/o percibidos, por ejemplo, la velocidad de alivio, la duración del alivio y la mejor estética de la medicina. Por ejemplo, se sabe incluir compuestos similares a la menta volátiles, tales como mentol o aceite de menta, en recubrimientos para comprimidos farmacéuticos tragables para proporcionar al usuario una sensación refrescante. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.098.715 y la Patente de Estados Unidos N° 5.827.852. Análogamente, se ha usado comúnmente mentol, aceite de menta y otros agentes refrescantes volátiles en preparaciones líquidas medicinales para aromatizar o enmascarar el sabor. Estos refrigerantes volátiles o agentes refrescantes también se han empleado con edulcorantes en composiciones líquidas para el tratamiento de la tos. Véase la Publicación PCT N° WO 02/45714. Sin embargo, algunos edulcorantes de alta intensidad tales como el aspartamo, están sujetos a degradación cuando se calientan.

Los compuestos volátiles se pueden identificar a menudo por la detección del olor o cuantitativamente por la pérdida de peso en condiciones atmosféricas específicas. Esta volatilización u olor significa pérdida de aroma a la atmósfera, que hace que el producto sea inestable físicamente desde un punto de vista del aroma. Otra limitación asociada con el uso de compuestos volátiles similares a la menta son las restricciones dietéticas con respecto al uso de menta en ciertas poblaciones de pacientes, por ejemplo aquellos con enfermedad por reflujo gastroesofágico ("ERGE"). Otra limitación más con respecto al uso de estos compuestos volátiles es un estigma social percibido asociado con el olor de medicina mentolada en público. Además, las formas de dosificación que tienen un aroma u olor similar a la menta o mentol se pueden confundir con caramelos y pastillas de menta o gotas para la tos. En el caso de mascotas que dependen del sentido del olfato, o visualmente discapacitadas, también podría causar la ingestión accidental de una medicación o confusión con otros artículos ingeridos normalmente.

Típicamente, los compuestos aromatizantes también necesitan dispersarse en un medio acuoso por medio del uso de un agente tensioactivo o de superficie. A menudo, la adición de estos agentes (es decir, por ejemplo laurilsulfato sódico o polisorbato 80) altera el perfil del sabor a "jabonoso" o amargo. Algunas veces, también se requiere una pequeña cantidad de un codisolvente basado en alcohol. Desfavorablemente, el uso de dichos codisolventes también afecta adicionalmente al sabor de los agentes refrescantes.

ES 2 318 432 T3

Un método para superar las desventajas asociadas con el uso de compuestos similares a la menta volátiles en formas de dosificación farmacéuticas se describió en el documento de Estados Unidos N° de Serie 10/391.396 que describe una composición adecuada para el recubrimiento de formas de dosificación sólidas que contienen un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, un edulcorante de alta intensidad tal como sucralosa y un agente refrescante no volátil de éster mentílico.

También se han empleado agentes refrescantes en forma de dosificación masticable para crear una sensación refrescante prolongada en la garganta. Véase la Publicación PCT N° 97/24036. Sin embargo, dichas formas de dosificación masticables están diseñadas para permanecer en la boca durante algún periodo de tiempo y pueden no disgregarse o disolverse completamente cuando se mastican. Es posible que esto no sólo retrase la disolución del ingrediente activo, sino que también puede retrasar la aparición del principio activo.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de una forma de dosificación líquida económica, viscosa, estable, que proporcione una sensación refrescante agradable sustancialmente carente de cualquier olor. Además, sigue existiendo la necesidad de formas de dosificación que estén sustancialmente libres de compuestos volátiles y no requieran la inclusión de un tensioactivo o codisolvente basado en alcohol.

Los documentos US 4.044.120, US 4.190.643, US 2002/119110 y WO 03/007908 describen formulaciones líquidas que comprenden un polímero de celulosa y un agente refrescante no volátil.

Sumario de la invención

La presente invención describe una emulsión que comprende, que consta de y/o que consiste esencialmente en un agente refrescante no volátil de éster mentílico, un emulsionante de polímero de celulosa y agua, así como una forma de dosificación líquida que la contiene como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona un sistema de emulsión nuevo para el uso en formas de dosificación farmacéuticas líquidas administradas por vía oral que son estables y que se pueden verter. La forma de dosificación farmacéutica líquida resultante proporciona adicionalmente al usuario una sensación refrescante larga y duradera, suave, agradable en la boca y en la garganta durante la ingestión sin ningún aroma o estimulación olfativa sustancial y sin los efectos de sabor negativos asociados con el uso de tensioactivos o codisolventes basados en alcohol.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Se cree que un especialista en la técnica puede, basándose en la descripción de este documento, utilizar la presente invención en su más completa extensión. Las siguientes realizaciones específicas se considerarán simplemente ilustrativas y de ninguna manera limitantes del resto de la descripción.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entendería comúnmente un especialista habitual en la técnica a la que pertenece la invención. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia. Como se usa en este documento, todos los porcentajes son en peso a menos que se especifique otra cosa.

Como se usa en este documento, la expresión “forma de dosificación” se aplica a cualquier composición diseñada para contener una cantidad específica predeterminada o “dosis” de un cierto ingrediente, por ejemplo un ingrediente activo como se define más adelante. Las formas de dosificación de la presente invención son típicamente líquidas, y pueden incluir, pero sin limitación: a) sistemas farmacéuticos de suministro de fármaco, incluyendo aquellos para administración oral, administración nasal o administración bucal; o b) composiciones para el suministro de minerales, vitaminas y otros agentes nutracéuticos, de higiene bucal. Además, las formas de dosificación de la presente invención también pueden incluir formas de dosificación rellenas de líquido tragables que tienen un núcleo líquido. En una realización, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía oral para suministrar un ingrediente activo farmacéutico al tracto gastrointestinal. En otra realización, la forma de dosificación es un sistema administrado por vía nasal para suministrar un ingrediente activo farmacéutico a la mucosa o senos nasales. En otra realización, la forma de dosificación se administra tópicamente a la mucosa oral o faríngea en forma de una pulverización o líquido impregnado en un hisopo.

“Agente de emulsión” o “emulsionante”, como se usa en este documento, se refiere a una sustancia que forma una emulsión cuando se añade a dos líquidos inmiscibles.

“Soluble en agua”, como se usa en este documento con respecto a materiales no poliméricos, significará de moderadamente soluble a muy soluble, por ejemplo, que no se necesitan más de 100 partes de agua para disolver 1 parte del soluto soluble en agua, no polimérico. Véase Remington, “The Science and Practice of Pharmacy”, páginas 208-209 (2000). “Soluble en agua”, como se usa en este documento con respecto a materiales no poliméricos, significará que el polímero se hincha en agua y se puede dispersar a nivel molecular para formar una dispersión homogénea.

“Agentes refrescantes”, como se usan en este documento, incluyen sustancias sólidas o líquidas que inhiben receptores de calor o estimulan receptores de enfriamiento localizados en las terminaciones nerviosas libres del nervio trigémino NC V. En una realización, los agentes refrescantes proporcionan un efecto sensorial refrescante, inmediato o retardado, al usuario sin interacción significativa con uno o más sensores del sabor, tales como amargo, agrio, dulce, umami o salado.

“Agentes refrescantes no volátiles”, como se usan en este documento, representarán un subgrupo de agentes refrescantes que comprenden uno o más compuestos químicos individuales que carecen sustancialmente de vapores olorosos e inodoros de tal forma que a) no pierden más de aproximadamente un 1% en peso cuando se colocan en un recipiente abierto a 50°C durante al menos una hora; y habitualmente b) tienen un peso molecular medio mayor de 300 unidades de masa atómica (o molecular) (uma) o más como se describe por el sitio web de “The Royal Society of Chemistry”, Londres, Reino Unido (www.chemsoc.org/exemplarchem/entrls/2001/caphane/flavour.html, 2002). “Peso molecular medio” como se usa en este documento, significará una media matemática ponderada de todos los componentes individuales ponderados de acuerdo con la concentración de fracción o porcentaje en peso en solución como se define en Martin, Physical Pharmacy, 561 (4ª Edición 1993) (que también recibe el nombre de “peso molecular medio ponderado”).

“Emulsión”, como se usa en este documento, se refiere a una composición líquida termodinámicamente inestable pero físicamente estable que contiene una fase líquida soluble en aceite y una fase líquida soluble en agua, donde una fase está íntimamente y uniformemente dispersa por toda la otra fase en forma de pequeñas gotitas o glóbulos. La emulsión tiene típicamente una fase continua (o fase externa) y una fase dispersa (o fase interna). Como se usa en este documento, una fase “continua” es una fase líquida masiva sustancialmente homogénea, que es de naturaleza esencialmente polar (hidrófila) o no polar (hidrófoba). Una fase “dispersa” es una fase líquida sustancialmente homogénea que forma una capa diferente con la fase continua/externa en ausencia de un agente de emulsión. Un tipo de emulsión es una “emulsión de aceite en agua (o/w)”, que es una emulsión donde la fase continua es esencialmente polar y la fase dispersa es no polar. Otro tipo de emulsión es una “emulsión de agua en aceite (w/o)”, que es una emulsión donde la fase continua se esencialmente no polar y la fase dispersa es polar. Véase Martin, A., Physical Pharmacy, 486-496 (4ª Edición 1993).

La primera realización de esta invención se refiere a una composición de emulsión que incluye, basándose en el peso total de la composición de emulsión, a) desde aproximadamente un 0,001 por ciento hasta aproximadamente un 20 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente un 1 por ciento hasta aproximadamente un 20 por ciento de un emulsionante de polímero de celulosa; b) desde aproximadamente un 0,0001 por ciento hasta aproximadamente un 40 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente un 0,01 por ciento hasta aproximadamente un 15 por ciento de un agente refrescante no volátil; y c) desde aproximadamente un 50 por ciento hasta aproximadamente un 99 por ciento de agua.

En una realización, la composición de emulsión está sustancialmente libre de agentes refrescantes volátiles tales como menta y mentol. “Sustancialmente libre de agentes refrescantes volátiles”, como se usa en este documento, significará la inclusión de menos de un 0,1 por ciento, por ejemplo menos de un 0,01 por ciento, de agentes refrescantes volátiles basándose en el peso total de la composición de emulsión.

Los polímeros de celulosa adecuados incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), acetato de celulosa (CA), acetato ftalato de celulosa (CAP), carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxietilcelulosa (HEEC), hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosa (HEMPMC) y polímeros, y derivados y mezclas de los mismos.

Un compuesto adecuado de hidroxipropilmetilcelulosa es “HPMC 2910”, que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0,23 y contiene, basándose en el peso total del compuesto, desde aproximadamente el 29% hasta aproximadamente el 30% de metoxilo y desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 12% de grupos hidroxipropilo. El HPMC 2910 está disponible en el mercado en la Dow Chemical Company bajo el nombre comercial “Methocel E” o “Methocel E5”, que es una clase de HPMC-2910 adecuada para el uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a 6 cps (4 a 6 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2% como se determinó por un viscosímetro Ubbelohde. De modo parecido, “Methocel E6”, que es otra clase de HPMC-2910 adecuada para el uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente de 5 a 7 cps (5 a 7 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2% como se determinó por un viscosímetro Ubbelohde. “Methocel E15”, que es otra clase de HPMC-2910 adecuada para el uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15000 cps (15 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2% como se determinó por un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa en este documento, “grado de sustitución” significará el número medio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa, y “sustitución molar de hidroxipropilo” significará el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidroglucosa.

Otra celulosa microcristalina adecuada es un microcristal coprecipitado seco de celulosa y carboximetilcelulosa. En celulosa microcristalina se usa comúnmente carboximetilcelulosa de sodio como coprecipitado. La celulosa microcristalina puede contener, basándose en el peso total de la celulosa microcristalina, de aproximadamente un 8 por ciento a aproximadamente un 19 por ciento, o de aproximadamente un 8 por ciento a aproximadamente un 14 por cien-

ES 2 318 432 T3

to, de carboximetilcelulosa, tal como carboximetilcelulosa de sodio. La celulosa microcristalina como se ha descrito anteriormente está disponible en el mercado en FMC bajo la marca comercial "Avicel™".

5 Son agentes refrescantes no volátiles adecuados ésteres mentílicos. Un ejemplo de agentes refrescantes no volátiles adecuados es la mezcla de éster mentílico disponible en el mercado en International Flavors & Fragrances bajo el nombre comercial "Cooler #2".

10 En una realización, la emulsión de la presente invención puede contener el polímero de celulosa y el agente refrescante no volátil en una proporción en peso de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 1:25, por ejemplo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.

15 Opcionalmente, la composición de emulsión puede contener, basándose en el peso total de la composición de emulsión, desde más de aproximadamente un 0 por ciento hasta menos de aproximadamente un 49 por ciento de un alcohol tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, polioles tales como propilenglicol, y mezclas de los mismos.

20 En una realización, la composición de la presente invención puede contener adicionalmente uno o más ingredientes activos. La expresión "ingrediente activo" se usa en este documento en un sentido amplio y puede abarcar cualquier material que se pueda llevar o retener en el sistema. Por ejemplo, el ingrediente activo puede ser un producto farmacéutico, nutracéutico, vitamínico, suplemento dietético, nutriente, producto vegetal, colorante, producto nutricional, mineral, suplemento o similares y combinaciones de los mismos.

25 Las formas de dosificación de la presente invención contienen una cantidad segura y eficaz del ingrediente activo, que significa una cantidad del agente que es suficientemente alta, cuando se administra, para modificar significativamente de forma positiva la afección que se trata o prevenir una situación adversa o no deseada por medio del uso inmediato a corto plazo o el uso crónico repetido a largo plazo dentro del alcance de un criterio médico sólido. La cantidad segura y eficaz del ingrediente activo variará con la afección particular que se esté tratando; el estado físico y la edad del paciente que se está tratando; la naturaleza de la terapia simultánea, si procede; la duración del tratamiento; el vehículo particular utilizado; el método de administración; el ingrediente o ingredientes activos específicos empleados; y similares. Típicamente, el ingrediente o ingredientes activos se usan en una cantidad, basándose en el peso total de la forma de dosificación, desde aproximadamente un 0,001 por ciento hasta aproximadamente un 99,9 por ciento, por ejemplo, desde aproximadamente un 0,1 por ciento hasta aproximadamente un 75 por ciento.

30 El ingrediente o ingredientes activos pueden estar presentes en la forma de dosificación en una diversidad de maneras. Por ejemplo, el ingrediente o ingredientes activos pueden estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Los recubrimientos adecuados para las partículas incluyen cualquiera de los que se exponen en la técnica tales como, por ejemplo, los expuestos en Lachman, Lieberman y Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Edición, Sección 3, 359-372 (1986). Si el ingrediente activo está en forma de partículas, las partículas (tanto recubiertas como sin recubrir) típicamente tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2000 micrómetros. El ingrediente activo también puede estar en forma de un sólido suspendido en la emulsión de la presente invención o se puede disolver sustancialmente en la fase continua.

35 Los productos farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antifúngicos, antiespasmódicos, inhibidores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestivos, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para migrañas, productos para cinetosis, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, inductores del sueño, agentes del tracto urinario, agentes de higiene bucal, aromatizantes y mezclas de los mismos.

40 Los agentes de higiene bucal adecuados incluyen refrescantes del aliento, blanqueadores de dientes, agentes antimicrobianos, mineralizadores de dientes, inhibidores de caries en dientes, anestésicos tópicos, mucoprotectores y similares.

55 Los aromatizantes adecuados incluyen mentol, menta, aromas de menta, aromas de fruta, chocolate, vainilla, aromas de chicle, aromas de café, aromas de licor y combinaciones y similares.

60 Los ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, carbonato sódico de dihidroxialuminio; laxantes estimulantes, tales como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, sen, fenolftaleína, aloe, aceite de ricino, ácido ricinoleico y ácido deshídrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H2, tales como famotadina, ranitidina, cimetadina, nizatidina, inhibidores de bombas de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales tales como prucaloprida, antibióticos para *H. pylori* tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos tales como ondansentron, analgésicos, tales como mesalamina; y antiflatulentos tales como polidimetilsiloxanos. Son ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, que incluyen, pero sin limitación, dimeticona y simeticona, los que se describen en las Patentes de Estados

ES 2 318 432 T3

Unidos N° 4.906.478, 5.275.822 y 6.103.260. Como se usa en este documento, el término “simeticona” se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos, que incluyen, pero sin limitación, simeticona y dimeticona.

5 En una realización de la invención, el ingrediente activo se puede seleccionar entre bisacodilo, famotadina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

10 En otra realización, el ingrediente activo puede ser un agente gastrointestinal seleccionado entre laxantes, antagonistas del receptor H2, inhibidores de la bomba de protones, citoprotectores gastrointestinales, procinéticos gastrointestinales, antibióticos, antidiarreicos y antieméticos.

15 En otra realización, el ingrediente activo se selecciona entre analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo derivados de ácido propiónico, por ejemplo ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y similares; derivados de ácido acético, por ejemplo indometacina, diclofenac, sulindac, tolmetina y similares; derivados de ácido fenámico, por ejemplo ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; derivados de ácido bifenilcarboxílico, por ejemplo diflunisal, flufenisal y similares; y oxicams, por ejemplo piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares. En una realización particular, el ingrediente activo se selecciona entre AINE derivados de ácido propiónico, por ejemplo ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos. En otra realización particular de la invención, el ingrediente activo se puede seleccionar entre acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenac, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

25 En otra realización de la invención, el ingrediente activo se puede seleccionar entre pseudoefedrina, fenilpropranolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

30 La forma de dosificación también puede comprender opcionalmente además otros ingredientes tales como, basándose en el peso total de la forma de dosificación, de aproximadamente un 00 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento de edulcorantes, de aproximadamente un 0 por ciento a aproximadamente un 1 por ciento de conservantes tales como parabenos; de aproximadamente un 0 por ciento a aproximadamente un 5 por ciento de agentes opacificadores tales como dióxido de titanio; y/o de aproximadamente un 0 por ciento a aproximadamente un 15 por ciento de colorantes. Véase Remington's Practice of Pharmacy, Martin & Cook, 17ª Edición, pág. 1625-30.

35 Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.272.137, y adicionalmente pueden incluir edulcorantes termoestables, de alta intensidad. Los “edulcorantes termoestables, de alta intensidad”, como se usa en este documento, incluirán compuestos químicos o mezclas de compuestos que provocan un sabor dulce al menos cinco veces más dulce que la sacarosa, como se mide de acuerdo con el método de ensayo descrito en la Patente de Gran Bretaña N° 1.543.167. Típicamente dichos edulcorantes están sustancialmente libres de productos de degradación después de calentarse durante aproximadamente una hora a aproximadamente 40°C. Los ejemplos de dichos edulcorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sucralosa, neotamo y mezclas de los mismos.

45 La sucralosa, que también se conoce como 4,1,6'-tridesoxi-galactosacarosa, es un edulcorante termoestable, de alta intensidad que se puede producir de acuerdo con el proceso descrito en la Patente del Reino Unido N° 1.544.167 y en las Patentes de Estados Unidos N° 5.136.031 y 5.498.709.

50 El neotamo, que también se conoce como éster metílico de N-(N-(3,3-dimetilbutil)-L- α -aspartil)-L-fenilalanina 1, un derivado del dipéptido compuesto por los aminoácidos ácido aspártico y fenilalanina, es un edulcorante termoestable, de alta intensidad que se aprobó para su uso en Estados Unidos, en Julio de 2002 y está disponible en el mercado en The NutraSweet® Company.

55 Se deberían seleccionar agentes colorantes de tal manera que se evitara incompatibilidades químicas con otros ingredientes en la forma de dosificación. En la presente invención se pueden usar agentes colorantes adecuados para su uso en aplicaciones farmacéuticas y pueden incluir, pero sin limitación, colorantes azoicos, colorantes de quinotolona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes índigo, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxidos de titanio, colorantes naturales y mezclas de los mismos. Más específicamente, los colorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, azul V patentado, verde brillante ácido BS, rojo 2G, azorubina, ponceau 4R, amaranto, D&C rojo 33, D&C rojo 22, D&C rojo 26, D&C rojo 28, D&C amarillo 10, FD&C amarillo 5, FD&C amarillo 6, FD&C rojo 3, FD&C rojo 40, FD&C azul 1, FD&C azul 2, FD&C verde 3, negro brillante BN, negro de carbono, negro de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro, dióxido de titanio, riboflavina, carotenos, antocianinas, cúrcuma, extracto de cochinilla, clorofilina, cantaxantina, caramelo, betanina y mezclas de los mismos. Los conservantes útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, benzoato de sodio, sorbato de potasio, sales de edetato (también conocidas como sales de ácido etilendiaminotetraacético, o EDTA, tales como edetato disódico) y parabenos (tales como ésteres metílico, etílico, propílico y butílico de ácidos p-hidroxibenzoicos). Los conservantes enumerados arriba son ejemplos, pero cada conservante se debe evaluar en una base empírica en

ES 2 318 432 T3

cada formulación, para asegurar la compatibilidad y eficacia del conservante. Los métodos para la evaluación de la eficacia de conservantes en formulaciones farmacéuticas se conocen por los especialistas en la técnica.

5 Los conservantes generalmente están presentes en cantidades de hasta un gramo por 100 ml de la emulsión o de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,5 gramos por 100 ml de la emulsión. Por ejemplo, en emulsiones farmacéuticas que contienen acetaminofeno, el benzoato de sodio puede estar presente en el intervalo de desde aproximadamente 0,15 hasta aproximadamente 0,3 gramos, o desde aproximadamente 0,20 gramos hasta aproximadamente 0,3 gramos por 100 ml de la emulsión, y el butilparabeno puede estar presente en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 0,05 gramos, o desde aproximadamente 0,025 gramos hasta aproximadamente 10 0,05 gramos por 100 ml de la emulsión.

15 En una realización, dentro de la fase dispersa de la emulsión de la presente invención está contenido al menos aproximadamente un 50 por ciento del agente refrescante no volátil y/o al menos aproximadamente un 90 por ciento del polímero de celulosa.

20 En una realización, la composición líquida de la presente invención se puede preparar mediante primero la combinación del agente refrescante con el emulsionante y el agua en condiciones ambientales hasta que la mezcla resultante sea una emulsión visualmente homogénea. Después, se pueden añadir el agente farmacéutico deseado, así como otros ingredientes opcionales cualesquiera, mezclándose en condiciones ambientales.

25 Alternativamente, para mejorar la distribución uniforme del emulsionante, el agua con el alcohol opcional se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C, y después se puede añadir el emulsionante con agitación. Después de que la mezcla resultante sea homogénea, se puede añadir el agente refrescante con o sin calentamiento. Después se puede añadir el ingrediente activo farmacéutico, así como otros ingredientes opcionales cualesquiera, mezclándose en condiciones ambientales.

Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención se pueden usar para tratar los síntomas de dolores de cabeza, sinusitis, tos, resfriado, gripe, alergia y similares.

30 Los solicitantes descubrieron inesperadamente que cuando un ingrediente activo se combinaba con la emulsión de la presente invención, la forma de dosificación resultante permanecía en una forma estable, que se puede verter, y tras la administración oral, proporcionaba al usuario características refrescantes uniformes. Los solicitantes además descubrieron inesperadamente que a velocidades de cizalla bajas, la viscosidad de la emulsión de la presente invención fue significativamente inferior que la viscosidad de la combinación de cantidades iguales de agente refrescante en agua, o la combinación de cantidades iguales de polímero de celulosa en agua, respectivamente. En vista de este valor 35 de viscosidad inferior, cuando la emulsión líquida se vierte, se pulveriza o se lanza a la región mucosa deseada, se extiende y recubre la superficie mucosa uniformemente.

40 Además, se descubrió inesperadamente que como la velocidad de cizalla aplicada a la mezcla de líquido aumentaba en una cantidad comparable con la que podría aplicarse al producto durante la agitación por el usuario, la viscosidad de la mezcla resultante no cambiaba sustancialmente. Sorprendentemente, la desviación típica de la viscosidad de la mezcla resultante también era inferior que la presentada para el agente refrescante solo o el polímero de celulosa solo cuando se ensayaron a las mismas concentraciones que las usadas en la mezcla combinada. Esta sinergia demostrable entre el agente refrescante y el polímero de celulosa sugirió que la mezcla líquida resultante es un líquido íntimamente 45 mezclado único que tiene una viscosidad que es menos sensible a la cizalla (o cualquier fuerza aplicada mecánicamente) que el agente refrescante y los polímeros de celulosa individuales presentes en la misma, respectivamente. Esto es particularmente beneficioso para el usuario que, por lo tanto, puede esperar recibir las mismas propiedades de rendimiento independientemente de la cantidad de manipulación física, por ejemplo, agitación por el paciente o vibraciones/rebotes mecánicos durante el transporte previamente aplicados al producto.

50 Como resultado de este perfil de viscosidad inesperado, la forma de dosificación podía recubrir uniformemente la garganta tras la ingestión oral y, por lo tanto, proporcionar una sensación refrescante suave duradera en la garganta y/o boca sin ningún aroma/olor o sabor fuerte desagradable asociado como el que se experimenta por el uso de recubrimientos que contienen mentol y otros sabores intensos volátiles similares a la menta. Sorprendentemente, la sensación 55 refrescante, que esencialmente aparece después de la deglución, también podría “reactivarse” o “reintensificarse” a elección por el usuario durante varios minutos después del consumo sencillamente respirando de manera ligeramente más profunda o ligeramente exagerada a pesar de la ausencia de la forma de dosificación sólida en la boca o garganta.

60 De forma similar, la forma de dosificación de la presente invención, que puede contener opcionalmente solución salina, puede recubrir uniformemente la mucosa nasal tras la administración nasal y por lo tanto proporcionar una sensación refrescante suave duradera en la región nasal sin ningún aroma/olor desagradable asociado.

65 Otra ventaja adicional de la presente invención es que, debido a que la emulsión carecía sustancialmente de agentes refrescantes volátiles tales como mentas, proporcionaba al usuario un efecto refrescante beneficioso cuando se tragaba o ingería sin situaciones agravantes tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico denominada comúnmente “ERGE”.

ES 2 318 432 T3

La invención descrita ilustrativamente en este documento se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier componente, ingrediente o etapa que no se describa específicamente en este documento. Más adelante se exponen varios ejemplos para ilustrar adicionalmente la naturaleza de la invención y la manera de llevarla a cabo. Sin embargo, la invención no se debe considerar limitada a los detalles de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

Comparación de viscosidades de polímero de celulosa, agente refrescante, agua y combinaciones de los mismos

Las composiciones que tienen las fórmulas expuestas más adelante en la Tabla A se prepararon como sigue:

Preparación de la Fórmula A

Después de calentar el agua a una temperatura de aproximadamente 70°C en un vaso de precipitados, se añadió el agente refrescante se añadió con agitación. Después de que la mezcla fuera visualmente homogénea, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

Preparación de la Fórmula B

Después de calentar el agua a una temperatura de aproximadamente 70°C en un vaso de precipitados, se añadió el polímero de celulosa con agitación. Después de que la mezcla fuera visualmente homogénea, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

Preparación de la Fórmula D

Después de calentar el agua a una temperatura de aproximadamente 70°C en un vaso de precipitados, se añadió el polímero de celulosa con agitación. Después de que la mezcla fuera visualmente homogénea, se añadió agente refrescante con agitación. Después de que la mezcla fuera visualmente homogénea, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente.

TABLA A

Composiciones para ensayo de viscosidad

<u>Ingrediente</u>	<u>Fórmula</u> <u>A</u>	<u>Fórmula</u> <u>B</u>	<u>Fórmula</u> <u>C</u>	<u>Fórmula</u> <u>D</u>
Cooler #2, SN069450 IFF Inc.	5	0	100	5
Hipromelosa E-5, Methocel™ Dow Chemical Co.	0	8	0	8
Agua purificada, USP	95	92	0	87
Todos los porcentajes expresados como % en p/p				

Medición de la viscosidad

Se colocó una muestra de 10 ml de la Fórmula A en un viscosímetro digital Brookfield modelo DV-II, eje n° 31, que tenía una temperatura de cubeta de 25°C a 0,3 rpm. Este procedimiento se repitió por separado para la misma fórmula, pero a diversas rpm (0,6, 1,5, 3, 6, 12, 30).

Este procedimiento también se repitió por separado para muestras de las Fórmulas B hasta la D, respectivamente. Los resultados se exponen en la Tabla B, en la que todos los valores de viscosidad se exponen en centipoise (cps).

ES 2 318 432 T3

TABLA B

Comparación de viscosidades

<u>RPM</u>	<u>Fórmula</u> <u>A*</u>	<u>Fórmula</u> <u>B</u>	<u>Fórmula</u> <u>C</u>	<u>Fórmula</u> <u>D**</u>
0,3	1000	802	902	401
0,6	351	451	601	200
1,5	40,1	210	461	110
3	0	140	471	100
6	0	105	496	105
12	0	95,2	498	108
30	0	90,2	508	110
MEDIA (cps)	464	271	562	162
Viscosidad máxima (cps)	1000	802	902	401
Viscosidad mínima (cps)	40,1	90,2	461	100
Intervalo de viscosidad (cps)***	959,9	711,8	441	301
Desviación típica (cps)	376	267	157	111
<p><i>Nota: la medida de viscosidad "0" no se incluye como parte de la media, viscosidad mínima o desviación típica.</i></p> <p><i>*Ingrediente Cooler #2 observado separado de la fase acuosa.</i></p> <p><i>**Emulsión blanca opaca físicamente estable.</i></p> <p><i>***Diferencia calculada entre los valores máximo y mínimo.</i></p>				

Este Ejemplo demostró que a velocidades de cizalla inferiores (de 0,3 rpm a 3 rpm), la Fórmula D demostraba una viscosidad inferior (o era más "fina") que el agente refrescante en agua (Fórmula A), el polímero de celulosa en agua (Fórmula B) o el agente refrescante solo. Como resultado de tener esta propiedad de viscosidad baja, la emulsión de la presente invención puede ser particularmente eficaz en, por ejemplo, el recubrimiento y la extensión uniforme por la garganta después de la ingestión.

Este Ejemplo también demostró que la Fórmula D mantenía una viscosidad comprendida entre 105 y 110 cps para velocidades de cizalla de 1,5 rpm a 30 rpm. Esta uniformidad en la viscosidad es particularmente ventajosa para proporcionar al usuario las mismas expectativas de rendimiento de producto independientemente de cómo se manipulara físicamente el producto.

ES 2 318 432 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una emulsión para uso en formas de dosificación farmacéuticas líquidas administradas por vía oral que comprende, basándose en el peso total de la emulsión:
- a. de un 0,001 por ciento a un 20 por ciento de polímero de celulosa;
 - b. de un 0,0001 por ciento a un 40 por ciento de agente refrescante no volátil que tiene una solubilidad en agua de
10 menos de aproximadamente un 0,001% en peso; y
 - c. de un 50 a 99 por ciento de agua,
- 15 en la que la relación en peso entre el polímero de celulosa y el agente refrescante no volátil es de 25:1 a 1:25, teniendo la emulsión una viscosidad de aproximadamente 100 cps cuando se mide en un viscosímetro Brookfield (eje nº 31) a una temperatura de 25°C y una velocidad de 1,5 rpm a 30 rpm, y en la que el agente refrescante no volátil es un éster mentílico.
- 20 2. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la emulsión de la reivindicación 1 y adicionalmente comprende un ingrediente farmacéuticamente activo.
3. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el ingrediente activo se selecciona entre analgésicos, antihistamínicos, descongestivos, inhibidores de la tos, expectorantes, agentes gastrointestinales, agentes quimioterápicos, antibióticos y combinaciones de los mismos.
- 25 4. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que carece sustancialmente de agentes refrescantes volátiles.
- 30 5. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una fase continua y una fase dispersa, donde la fase continua es acuosa y donde al menos aproximadamente el 50 por ciento del agente refrescante no volátil está contenido dentro de la fase dispersa.
- 35 6. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero de celulosa se selecciona entre metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina y copolímeros, derivados y mezclas de los mismos.
7. La emulsión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la relación en peso entre el polímero de celulosa y el agente refrescante no volátil es de 1:10 a 10:1.
- 40 8. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2 ó 3 para uso en tratamiento de los síntomas de dolor de cabeza, sinusitis, tos, resfriado, alergia y/o gripe en un mamífero, que comprende la administración por vía oral al mamífero en necesidad de dicho tratamiento.
- 45 9. La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2 ó 3 para uso en tratamiento de los síntomas de dolor de cabeza, sinusitis, tos, resfriado, alergia y/o gripe en un mamífero, que comprende la administración por vía intranasal al mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

50

55

60

65