

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 237**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2016 PCT/US2016/018832**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17007515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2016 E 16821763 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3319596**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

09.07.2015 US 201562190650 P

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

08.05.2024

73 Titular/es:

**UNIWELL LABORATORIES LLC (100.0%)
14801 Sovereign Road
Fort Worth, TX 76155, US**

72 Inventor/es:

**JONES, ALAN;
RODRIGUEZ, CESAR;
HENZLER, DAVID;
CURRINGTON, JEFF;
SHARMA, MEGHA;
ALDRICH, DANIEL;
CURRINGTON, CAMERON y
SLONE, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 968 237 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un envase de la forma de dosificación sólida/semisólida para composiciones de suplementos farmacéuticos y dietéticos.

10 Antecedentes de la invención

Las composiciones de suplementos farmacéuticos y dietéticos se pueden producir en una variedad de formas de dosificación, dependiendo de la vía de administración que se desea del ingrediente activo. Las formas de dosificación oral, por ejemplo, incluyen composiciones sólidas/semisólidas como comprimidos, gránulos, polvos, perlas, minicomprimidos, y píldoras. La forma de dosificación particular que se utiliza dependerá de factores tales como la solubilidad y la reactividad química del ingrediente activo. Adicionalmente, la forma de dosificación se puede seleccionar de manera que se optimice el suministro del ingrediente activo y/o la aceptabilidad de la composición por parte del consumidor.

20 Adicionalmente, la exactitud de las dosis es importante. Las composiciones farmacéuticas a menudo contienen componentes farmacológicos activos que son perjudiciales si la dosis dada es demasiado alta. Por otra parte, el efecto deseado del medicamento no se alcanza si la dosis es demasiado baja.

25 Cuando una forma de dosificación contiene dos o más ingredientes, es importante la mezcla uniforme de los ingredientes antes del envasado para mantener la consistencia y exactitud de las dosis. Es, sin embargo, difícil mezclar uniformemente dos o más ingredientes sólidos que tengan diferentes características físicas, tales como tamaño de partícula, densidad y fluidez, ya que los ingredientes tienden a separarse.

30 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de proporcionar dosificaciones farmacéuticas consistentes y precisas, especialmente para dosis de fusión rápida. Tales composiciones son ideales para usos en los campos de la atención pediátrica y geriátrica, es decir, para su uso con personas o mamíferos que tienen problemas de salud graves, que no pueden tragar el comprimido o cápsula, y personas que no tienen ningún diente. Tales composiciones también se pueden usar en pacientes con cáncer. Tales composiciones se pueden administrar sin agua.

35 Resumen de la invención

Al medir y dispensar individualmente volúmenes y/o pesos específicos de cada componente de una dosificación, se asegura una cantidad de los componentes para cada dosis con una exactitud muy alta. Por tanto, una de las ventajas de la presente invención es que se puede monitorizar y medir la exactitud y precisión de la cantidad de los componentes, y usar el resultado para garantizar la calidad del producto farmacéutico.

45 La presente invención se refiere a una forma de dosificación de suministro oral sólida o semisólida que comprende un primer componente y un segundo componente. El primer componente comprende un agente espesante y el segundo componente comprende un ingrediente activo en forma de un polvo, gránulo, perla, minicomprimido, píldora, nanopartícula, o una de sus combinaciones. El agente espesante sirve como un portador que permite que el ingrediente activo se disuelva en la boca y se trague sin la administración de agua. Cuando se encuentra en uso, el usuario simplemente abre el contenedor y vacía su contenido en la boca. El mismo principio se puede usar para fabricar productos farmacéuticos y suplementos dietéticos que contengan más de dos componentes.

50 La forma de dosificación de dos componentes se puede envasar en un contenedor sellado, tal como, por ejemplo, un paquete, bolsita, empaque tipo burbuja, u otra forma de dosis unitaria. El método comprende proporcionar el primer componente al medir el volumen o pesar la masa del primer componente. Por tanto, se proporciona una dosis definida del primer componente. Adicionalmente, el método comprende introducir el primer componente en un envase, medir el volumen o pesar la masa del segundo componente, introducir el segundo componente en el envase, y sellar el envase. Los componentes posteriores también se miden individualmente antes de añadirlos al envase. Cuando se añaden todos los componentes al contenedor, se sella y se encuentra listo para su uso.

Descripción detallada de las modalidades ilustrativas

60 Al describir y reivindicar la presente invención, la siguiente terminología se usará de acuerdo con las definiciones que se establecen más abajo. Las formas singulares "un", "una" y, "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un fármaco" incluye la referencia a uno o más de tales fármacos, y la referencia a "un excipiente" incluye la referencia a uno o más de tales excipientes.

65

Como se usan en la presente descripción, los términos "formulación" y "composición" y "componente" se usan indistintamente y se refieren a una mezcla de dos o más compuestos, elementos, o moléculas. En algunos aspectos, los términos "formulación" y "composición" se pueden usar para referirse a una mezcla de uno o más agentes activos con un portador u otros excipientes.

Como se usa en la presente descripción, "agente activo", "agente bioactivo", "agente farmacéuticamente activo", "farmacéutico", "ingrediente activo", "vitamina o mineral" o variaciones de "agentes funcionales" de los mismos se pueden usar indistintamente para referirse a un agente o sustancia que tiene actividad fisiológica específica o seleccionada medible cuando se administra a un sujeto en una cantidad significativa o efectiva. Se debe entender que el término "fármaco" se encuentra expresamente abarcado por la presente definición ya que se conoce que tantos fármacos y profármacos tienen actividades fisiológicas específicas. Estos términos de la técnica son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas y medicinales.

Como se usa en la presente descripción, "sujeto" se refiere a un mamífero que se puede beneficiar de la administración de una composición farmacológica o método de la presente invención. Ejemplos de sujetos incluyen humanos, y también pueden incluir otros animales tales como caballos, cerdos, ganado vacuno, perros, gatos, conejos, y mamíferos acuáticos.

Como se usa en la presente descripción, "nivel en sangre" se puede usar indistintamente con términos tales como concentración de plasma en sangre, nivel en plasma, concentración de plasma, nivel en suero, concentración de suero, nivel de suero en sangre y concentración de suero en sangre. Como se usa en la presente descripción, "forma de dosificación oral" y similares se refieren a una formulación que se encuentra lista para su administración a un sujeto a través de la vía de administración oral. Los ejemplos de las formas de dosificación orales conocidas incluyen, sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, polvos, píldoras, gránulos, perlas y minicomprimidos y sus combinaciones, etc. Tales formulaciones también incluyen comprimidos multicapa en donde una capa dada puede representar un fármaco diferente. En algunos aspectos, los gránulos, polvos, píldoras, minicomprimidos o nanopartículas se pueden recubrir con un polímero/grasa/cera/emulsionante/carbohidrato adecuado o un material de recubrimiento convencional para alcanzar, por ejemplo, una mayor estabilidad en la cavidad bucal, el tracto gastrointestinal, para alcanzar la velocidad de liberación deseada, o para mejorar el sabor. Los comprimidos y comprimidos oblongos se pueden ranurar para facilitar la división de la dosificación. Alternativamente, las formas de dosificación de la presente invención pueden ser formas de dosificación unitarias en donde la forma de dosificación pretende suministrar una dosis terapéutica por administración. Modalidades o grupos de modalidades particulares se pueden limitar expresamente a subconjuntos de estas formas de dosificación.

Como se usa en la presente descripción, "paquete" o "paquete adhesivo" se refiere a un paquete pequeño y sellado que contiene una cantidad de material, que es una cantidad de un solo uso o de dosis unitaria.

Como se usa en la presente descripción, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un fármaco o ingrediente activo se refiere a una cantidad suficiente del fármaco, para alcanzar resultados terapéuticos en el tratamiento de una afección para la que se conoce que el fármaco es efectivo. Se entiende que varios factores biológicos pueden afectar la capacidad de una sustancia para realizar la tarea que se pretende. Por lo tanto, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" puede depender en algunos casos de tales factores biológicos.

Como se usa en la presente descripción, "portador farmacéuticamente aceptable" y "portador" se pueden usar indistintamente y se refieren a cualquier material inerte y farmacéuticamente aceptable que no tiene sustancialmente actividad biológica, y constituye una parte sustancial de la formulación. El término "mezclado" significa que el fármaco y/u otros ingredientes se pueden disolver, dispersar o suspender en el portador. En algunos casos, el fármaco se puede mezclar uniformemente en el portador.

Tal como se usa en la presente descripción, el término "sustancialmente" se refiere a la extensión o grado completo o casi completo de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento, o resultado. Por ejemplo, un objeto que se encuentra "sustancialmente" cerrado significaría que el objeto se encuentra ya sea completamente cerrado o casi completamente cerrado. El grado exacto permitido de desviación de la integridad absoluta puede, en algunos casos, depender del contexto específico. Sin embargo, hablando generalmente, la cercanía de la terminación será de manera que tenga el mismo resultado global que si se obtuviera la terminación absoluta y total. El uso de "sustancialmente" es igualmente aplicable cuando se usa con una connotación negativa para referirse a la ausencia completa o casi completa de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, elemento o resultado. Por ejemplo, una composición que se encuentra "sustancialmente libre de" partículas podría, ya sea carecer completamente de partículas, o podría carecer casi por completo de partículas que el efecto podría ser el mismo que si careciera completamente de partículas. En otras palabras, una composición que se encuentra "sustancialmente libre de" un ingrediente o elemento aún puede contener tal elemento siempre que no exista un efecto medible del mismo. Tal como se usa en la presente descripción, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar flexibilidad a un punto final de intervalo numérico al proporcionar que un valor dado se puede encontrar "un poco por encima" o "un poco más abajo" del punto final.

La forma de dosificación de la presente invención comprende al menos un primer y un segundo componente que se proporcionan en un contenedor sellado. El primer componente comprende un agente espesante y el segundo componente comprende un ingrediente activo en forma de un polvo, gránulo, perla, minicomprimido, píldora, nanopartícula, o una de sus combinaciones. El agente espesante actúa como portador para el ingrediente activo de modo que, cuando la forma de dosificación se coloca en la boca, el ingrediente activo se puede disolver e ingerir rápidamente sin administración adicional de agua. Aunque no se requiere agua para disolver el ingrediente activo, en determinadas modalidades, se puede usar agua para ayudar en la ingestión de la forma de dosificación. Adicionalmente, el método para preparar la forma de dosificación de la presente invención comprende introducir el primer componente en un envase, medir un volumen deseado del segundo componente, introducir el segundo componente en el mismo envase y sellar el envase en el que se han introducido los componentes. Los componentes posteriores se pueden añadir de manera similar al mismo envase.

El método comprende sellar el envase después de introducir los componentes.

La presente invención proporciona un producto sólido o semisólido que comprende al menos un primer y un segundo componente en la misma forma de dosificación. El producto se puede encontrar contenido, por ejemplo, en un envase. Preferentemente, la relación del ingrediente activo con un carbómero varía de 0,001:0,05 a 0,05:0,1.

Los ingredientes activos también se pueden modificar para enmascarar el sabor, para una liberación controlada, o para una liberación sostenida. La liberación sostenida y controlada de los activos se puede alcanzar mediante el uso de recubrimientos poliméricos tales como acetato de polivinilo, etocel, y copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo (por ejemplo, Kollicoat®SR o Eudragit®RL/RS), así como también el uso de resinas de intercambio iónico para intercambiar iones en la resina con iones del fármaco activo (por ejemplo, dextrometorfano) y adicionalmente se recubren con los mismos recubrimientos de liberación sostenida como se describen anteriormente. El enmascaramiento del sabor de los ingredientes activos se puede alcanzar con polímeros (polímeros de metacrilato, polímeros de celulosa, o sus combinaciones), resinas, grasas, ceras, o carbohidratos. Los procesos para enmascarar el sabor de los ingredientes activos incluyen granulación, formación de complejos, congelación por pulverización, secado por pulverización y recubrimiento en lecho fluido, que son conocidos en la técnica.

La cantidad de ingrediente activo en la preparación se encuentra en el intervalo de 0,1 mg a 5 g. Los ingredientes activos profilácticos o terapéuticos preferidos contemplados para su uso en la presente materia inventiva son, sin limitación, guaifenesina, mesalamina, diltiazem, metoprolol, balsalazida, aspirina, benzocaina, difenhidramina, paracetamol, ibuprofeno y mezclas de los mismos. Los ingredientes activos profilácticos o terapéuticos preferidos contemplados para su uso en la presente materia inventiva son antibióticos, que se seleccionan del grupo que consiste en amoxicilina y clavulanato de potasio, ciprofloxacina HCl, azitromicina, claritromicina, ceftriaxona de sodio estéril, cefuroxima axetilo, imipenem cilastatina, levofloxacina, ceftazidima, ampicilina de sodio y sulbactam de sodio, cefaclor, amoxicilina, cefdinir, roxitromicina, cefotaxima de sodio estéril, vancomicina, piperacilina de sodio y tazobactam de sodio, morniflumato, flomoxef de sodio, diclorhidrato de cefotiam, ofloxacina, mupirocina de calcio, vancomicina HCl, teicoplanina, monohidrato de cefadroxil, sulbactam cefoperazona, meropenem, ofloxacina, cefalexina, cefepima HCl, cefuroxima de sodio, minociclina HCl, cefaclor, cefazolina, trimetoprim y sulfametoxazol, norfloxacina, trovafloxacina, cefpodoxima proxetil, cefdinir, cefixima, panipenem, ceftibuten, levofloxacina, cefoxopran HCl, sulfato de amikacina, aztreonam, minociclina HCl, ticarcilina de disodio o mezclas de los mismos.

Muchos de los ingredientes activos enumerados anteriormente tienen sabores desagradables. El enmascaramiento del sabor de composiciones con aquellos materiales activos desagradables es bien conocido en la técnica. El ingrediente activo se puede recubrir con un polímero/grasa/cera/emulsionante/carbohidrato adecuado. También es bien conocido el uso de saborizantes y edulcorantes para enmascarar lo desagradable de los materiales activos. Por tanto, otros materiales que se pueden incorporar a la composición incluyen saborizantes, colorantes y edulcorantes. Es importante destacar, que es posible incorporar altos niveles de saborizantes, edulcorantes y otros agentes enmascaradores del sabor, haciendo que las composiciones sean más agradables cuando los sabores indeseables acompañan a los materiales activos. El enmascaramiento del sabor se puede elegir de líquidos de sabores naturales y sintéticos. Los saborizantes útiles incluyen, sin limitación, aceites volátiles, aceites saborizantes sintéticos, saborizantes aromáticos, aceites, líquidos, oleorresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y sus combinaciones. Una lista no limitante de ejemplos incluye aceites cítricos, tales como, por ejemplo, limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas que incluyen manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque u otros sabores de frutas.

El enmascaramiento del sabor de los ingredientes activos se puede realizar mediante el uso de procesos bien conocidos en la técnica tales como fluidización, secado por pulverización, congelación por pulverización, coacervación compleja, formación de complejos de resina, granulación de matriz mediante el uso de carbohidratos, resinas, polímeros, ceras, y grasas.

Los potenciadores del sabor se pueden elegir de líquidos saborizantes naturales y sintéticos. Los sabores útiles incluyen, sin limitación, aceites volátiles, aceites saborizantes sintéticos, saborizantes aromáticos, aceites, líquidos, oleorresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos y esencias de frutas (por ejemplo, manzana, pera,

melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque u otros sabores de frutas), tallos, aceites cítricos (por ejemplo, limón, naranja, uva, lima y pomelo), grasas y sus combinaciones.

5 Otros saborizantes útiles incluyen, aldehídos y ésteres tales como por ejemplo, benzaldehído (por ejemplo, cereza, almendra), citral (por ejemplo, alfacital - limón, lima), neral (por ejemplo, beta-citral - limón, lima), decanal (por ejemplo, naranja, limón), aldehído C-8 (frutos cítricos), aldehído C-9 (por ejemplo, frutos cítricos), aldehído C-12 (por ejemplo, frutos cítricos), aldehído de toloilo (por ejemplo, cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanal (por ejemplo, fruto verde), y 2-dododenal (cítricos, mandarina), y mezclas de los mismos.

10 En algunas modalidades de la invención, el agente espesante sirve como agente enmascarador del sabor.

15 Las composiciones son "estables al almacenamiento", lo que significa que las composiciones son estables en ausencia de procedimientos de manipulación especiales. Las composiciones inventivas son estables tanto antes del envase como después del envase. Es importante destacar que las composiciones inventivas mantienen su estabilidad e integridad sin refrigeración y sin que se implementen controles de humedad durante la manipulación, envase y almacenamiento de los productos. Adicionalmente, dado que las composiciones exhiben aumento en la integridad y estabilidad, las composiciones se pueden usar en la mayoría de los envases económicos actuales adecuados para un ambiente global. Adicionalmente, no se necesitan altas temperaturas cuando se procesan el envase y el sellado.

20 Las modalidades de la invención se encuentran dirigidas a una variedad de Líquidos de Alta Viscosidad (Geles) con Ingredientes Farmacéuticos Activos (API) para la Tos y el Resfriado activo OTC y/o vitaminas y minerales. Los productos se administran mediante el uso de un paquete adhesivo de un solo uso que se suministra directamente en la boca.

25 En una modalidad de la invención reivindicada, los agentes espesantes que se usan en las composiciones inventivas son carbómero en un intervalo de 0,6-1,2 % p/p. Un carbómero específico que se puede usar es Carbómero 974P de 0,60 a 1,2 % p/p. En otra modalidad de la invención, el agente espesante es maltitol y/o jarabe de maíz alto en fructosa de 10 a 40 % p/p. En determinadas modalidades, se puede usar una pequeña cantidad de edetato de sodio (EDTA) como un quelato para mantener estable el carbómero durante el almacenamiento para mantener que la viscosidad disminuya.

30 Las modalidades de la invención usan polietilenglicol (PEG) como un solvente para disolver activos y excipientes que no son solubles en agua o ligeramente solubles en agua, por ejemplo, APAP, difenhidramina, maleato de bromfeniramina, melatonina, metilo y propilparabeno. En modalidades específicas, se usa PEG 400. Se puede usar propilenglicol cuando se usa el activo fenilefrina HCl, pero en cantidades menores de 200 mg/kg/d.

Un proceso de fabricación ilustrativo se describe más abajo:

- 40 1. Llenar el recipiente de mezcla con agua.
2. Añadir activos solubles en agua y EDTA a la etapa 1.
- 45 3. En un contenedor adecuado, añadir PEG 400.
4. Añadir activos insolubles a la etapa 3 y disolver (es decir, APAP, melatoína, maleato de bromfeniramina, difenhidramina HCl).
- 50 5. Añadir conservantes (metilo y propilparabeno) a la etapa 3 y disolver.
6. Añadir Carbómero 974P a la etapa 1 y dispersar.
7. Añadir una cantidad de maltitol y sacarosa para enmascarar el sabor a la etapa 1.
- 55 8. Añadir saborizantes a la etapa 1.
9. Añadir colores a la etapa 1, si corresponde.
10. Neutralizar parcialmente el pH con un agente de ajuste del pH a un pH de 4,0 a 5,5 con hidróxido de sodio.
- 60 11. Envasar en paquetes adhesivos a prueba de niños.

Diferencias clave entre la invención reivindicada y la tecnología existente:

65 A. Se usa PEG 400 en su lugar de PEG de 600 a 1000 de peso molecular más alto, para productos que no contienen fenilefrina HCl.

B. Concentración más alta de carbómero (0,60 a 1,2 % p/p).

C. No hay calor para producir el producto.

5 D. pH más bajo de 4,0 a 5,5.

E. Nuestra viscosidad es más alta (30 000 a 60 000 cps).

10 F. No hay derivados de celulosa.

G. Se usa quelato tal como EDTA para mejorar la estabilidad del agente espesante carbómero.

15 H. Combinación de maltitol, jarabe de maíz, sorbitol (también se usa como agente espesante) y sacarosa para enmascarar el sabor de activos amargos.

Las propiedades de la invención reivindicada incluyen:

20 1. Una composición con una reología de flujo corto para extruir a través de un orificio del paquete adhesivo de 5 a 10 mm.

2. Mediante el uso de una combinación de Maltitol y/o jarabe de maíz/Sorbitol y carbómero como agente espesante: carbómero de 0,60 a 1,2 % p/p; maltitol de 10 a 40 % o jarabe de maíz.

25 3. Que comprende un quelato para estabilizar el carbómero.

4. El producto es estable por aproximadamente 6 meses a 40 °C/75 RH, 12 meses a 30 °C/65 RH, y por 24 meses a 25 °C/60 RH.

30 5. El producto mantiene una viscosidad de aproximadamente 30 000 a 60 000 cps después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C/75 RH.

6. El producto contiene carbómero entre 0,60 y 1,2 % p/p o maltitol entre 10 y 40 %, y/o jarabe de maíz/sorbitol.

35 7. El producto no contiene ningún derivado de celulosa.

8. El producto se puede administrar mediante el uso de un paquete adhesivo directamente en la boca o exprimirse y chuparse de un paquete.

40 10. El producto es estable por aproximadamente 3 meses a 40 °C/75RH, 12 meses a 30 °C/65 RH y durante 24 meses a 25 °C/60 RH

45 Sin descripción adicional, se cree que un experto en la técnica puede, mediante el uso de la descripción anterior y los siguientes ejemplos ilustrativos, realizar y usar la presente invención. Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar la presente invención. Debe entenderse que la invención no se limita a las condiciones o detalles específicos que se describen en los ejemplos. Las fórmulas para una lista ilustrativa de productos se muestran en las tablas más abajo:

GEL para dormir de adultos - Melatonina 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	50-85
Melatonina	Ingrediente activo	0,01-1,0
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	2-10
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de sodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
GEL para dormir de adultos - Melatonina 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40

ES 2 968 237 T3

Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizantes	0,1-0,7
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Resfriado nocturno y congestión infantil - DPH 12,5 mg, PEH 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-60
Difenhidramina HCl	Ingrediente activo	0,15-1,0
Fenilefrina HCl	Ingrediente activo	0,02-0,5
Propilenglicol	Solvente	2-10
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para resfriado y alergias infantil - BPM 2 mg: PEH 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-65
Maleato de bromfeniramina	Ingrediente activo	0,025-0,1
Fenilefrina HCl	Ingrediente activo	0,02-0,5
Glicerina	Solvente	5-15
Propilenglicol		2-10
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Gel para resfriado y alergias infantil - BPM 2 mg: PEH 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Colores	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para resfriado y la tos infantil - DEX 5 mg: PEH 2,5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-60
Dextrometorfano HBr	Ingrediente activo	0,05-0,5
Fenilefrina HCl	Ingrediente activo	0,02-0,5
Glicerina	Solvente	5-15
Propilenglicol		2-10

ES 2 968 237 T3

Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para el dolor infantil - Paracetamol 160 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-65
Paracetamol	Ingrediente activo	2-3
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	10-25
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Gel para el dolor infantil - Paracetamol 160 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para el dolor infantil - Paracetamol 240 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-60
Paracetamol	Ingrediente activo	3-5
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	10-25
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para el dolor infantil - Paracetamol 320 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	35-55

ES 2 968 237 T3

Paracetamol	Ingrediente activo	4-6
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	10-25
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Gel para el dolor infantil - Paracetamol 320 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para la tos y el resfriado infantil MS - BPM 2 mg: DEX 10 mg: PEH 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-60
Maleato de bromfeniramina	Ingrediente activo	0,025-0,1
Dextrometorfano HBr	Ingrediente activo	0,05-0,5
Fenilefrina HCl	Ingrediente activo	0,02-0,5
Glicerina	Solvente	5-15
Propilenglicol		2-10
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel para la tos y la congestión torácica infantil - GFN 100 mg: DEX 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	45-65
Guaifenesina	Ingrediente activo	1,0-3,0
Dextrometorfano HBr	Ingrediente activo	0,05-0,5
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	5-15
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Gel para la tos y la congestión torácica infantil - GFN 100 mg: DEX 5 mg/porción		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones

ES 2 968 237 T3

Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizantes	Saborizantes	0,1-0,5
Tinte FD&C	Colores	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
GEL Expectorante Infantil - GFN 100 mg/dosis		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	45-65
Guaifenesina	Ingrediente activo	1,0-3,0
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	5-15
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizantes	Saborizantes	0,1-0,5
Tinte FD&C	Colores	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Tos y dolor de garganta infantil		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	40-60
Paracetamol	Ingrediente activo	2-6
Dextrometorfano HBr	Ingrediente activo	0,05-0,5
Polietilenglicol (PEG 400)	Solvente	5-15
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Tos y dolor de garganta infantil		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Tinte FD&C	Colores	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel Well de alivio de alergias infantil		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	50-70
Edetato de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,05-1,5
Polietilenglicol (PEG 400) y/o propilenglicol	Solvente	5-15

ES 2 968 237 T3

Glicerina		5-15
Difenhidramina HCl	Ingrediente activo	0,15-0,6
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Sacarosa	Edulcorantes que enmascaran el sabor	0,05-1,0
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol		10-40
Saborizantes	Saborizante	0,1-0,5
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Tinte FD&C	Color	0,0001-0,005
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5
Gel Well multisintomas del resfriado y la gripe infantil		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Agua Purificada	Solvente	30-50
EDTA de disodio	Quelato para estabilizar el carbómero	0,5-1,5
Malato de clorfeniramina	Ingrediente activo	0,01-0,1
Paracetamol	Ingrediente activo	2-8
Dextrometorfano HBr	Ingrediente activo	0,06-0,1
Fenilefrina HCl	Ingrediente activo	0,02-0,2
Propilenglicol	Solvente	2-10
Glicerina		5-15
Propilparabeno	Conservantes	0,01-0,1
Metilparabeno		0,05-0,2
Gel Well multisintomas del resfriado y la gripe infantil		
Ingredientes:	Uso	(%) / porciones
Carbómero 974 P	Agente que aumenta la viscosidad	0,6-1,2
Jarabe de maíz HF y/o jarabe de sorbitol y/o maltitol	Edulcorantes que enmascaran el sabor	10-40
Sacarosa		0,05-1,0
Saborizante	Saborizante	0,1-0,5
Hidróxido de sodio o hidróxido de potasio (QS a pH de 4,0 a 5,5)	ajuste del pH	0,02-0,5

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de suministro oral sólida o semisólida que comprende:
 - 5 un primer componente que comprende un agente espesante; un segundo componente que comprende un ingrediente activo en forma de un polvo, gránulo, perla, minicomprimido, píldora, nanopartícula, o una de sus combinaciones; y en donde el primer componente y el segundo componente se encuentran contenidos en un contenedor sellado.
 - 10 2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un solvente, en donde el solvente comprende al menos uno de agua purificada, propilenglicol y polietilenglicol 400.
 - 15 3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un conservante, en donde el conservante comprende al menos uno de propilparabeno y metilparabeno.
 4. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un quelato.
 - 20 5. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente que aumenta la viscosidad.
 6. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente de ajuste del pH.
 - 25 7. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo comprende perlas, minicomprimidos, píldoras, gránulos, cristales, polvo o sus combinaciones y, opcionalmente, en donde el ingrediente activo se recubre con al menos uno de un polímero, una grasa, una cera, un emulsionante y un carbohidrato.
 - 30 8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo comprende al menos uno de melatonina, n-acetilcisteína, difenhidramina HCl, fenilefrina HCl, maleato de bromfeniramina, fenilefrina HCl, dextrometorfano HBr, paracetamol, guaifenesina, malato de clorfeniramina, pseudoefedrina HCl, bitartrato de hidrocodona, fosfato de codeína, maleato de pirilamina, vitaminas, minerales y hierbas.
 - 35 9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenedor sellado es un paquete, una bolsita, un saquito o un empaque tipo burbuja.
 - 40 10. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente enmascarador del sabor.
 - 45 11. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el primer componente es un carbómero o maltitol, jarabe de maíz o sorbitol.
 12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una relación del primer componente con el segundo componente varía de aproximadamente 0,001:0,05 a 0,5:0,1.
 13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente quelante y opcionalmente en donde el agente quelante es edetato de disodio.
 - 50 14. Un método para fabricar una forma de dosificación de suministro oral sólida o semisólida que comprende las etapas de
 - (a) medir un volumen o peso de un primer componente que comprende un agente espesante;
 - (b) introducir el volumen o peso medido del primer componente en un contenedor;
 - 55 (c) medir un volumen o peso de un segundo componente que comprende un ingrediente activo en forma de un polvo, gránulo, perla, minicomprimido, píldora, nanopartícula, o una de sus combinaciones;
 - (d) introducir el volumen o peso medido del segundo componente en el contenedor;
 - (e) introducir un agente de ajuste del pH para ajustar el pH para ajustar el pH entre 4,0 y 5,5; y
 - (e) sellar el contenedor.
 - 60 15. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el ingrediente activo comprende perlas, minicomprimidos, píldoras, gránulos, cristales, polvo, o sus combinaciones y opcionalmente en donde el ingrediente activo se recubre con al menos uno de un polímero, grasa, cera, emulsionante y un carbohidrato.
 - 65