

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 035**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/10** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2020 PCT/EP2020/087107**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2021 WO21130126**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2020 E 20838021 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 4081187**

54 Título: **Composición líquida que comprende ibuprofeno y fenilefrina**

30 Prioridad:

**23.12.2019 EP 19383192**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.05.2024**

73 Titular/es:

**NUTRA ESSENTIAL OTC, S.L. (100.0%)  
 La Granja, 1, Piso 3º  
 28108 Alcobendas, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**VICARIO DE LA TORRE, MARTA;  
 SANZ MENÉNDEZ, NURIA;  
 SÁNCHEZ GARCÍA, JOSÉ ÁNGEL;  
 IGLESIAS SÁNCHEZ, JOSÉ CARLOS y  
 SANTE SERNA, LUIS**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 969 035 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**

Composición líquida que comprende ibuprofeno y fenilefrina

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida en forma de suspensión que comprende la combinación de ibuprofeno y fenilefrina, que es estable y particularmente adecuada para el tratamiento de síntomas de gripe y resfriado en adultos y niños.

**10 Estado de la técnica**

**15** El uso combinado de analgésicos y descongestivos para el alivio de los síntomas asociados con resfriado o gripe, tal como cefalea, fiebre, presión de los senos paranasales y dolores y molestias menores del cuerpo, es una estrategia terapéutica bien conocida.

**20** Un enfoque particular, por ejemplo, es la combinación de ibuprofeno y fenilefrina. El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que tiene propiedades antitérmicas y antiinflamatorias, mientras que la fenilefrina es una amina simpaticomimética que actúa de manera predominante mediante un efecto directo sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y es un descongestivo oral-nasal.

**25** Hasta ahora, la combinación ibuprofeno/fenilefrina está disponible en el mercado sólo como formas de dosificación orales sólidas, y es evidente que todos los medicamentos disponibles están sólo destinados a adultos y niños de 12 años y más.

Por tanto, por ejemplo, el medicamento "Advil® Congestion Relief" (FDA, Pfizer) es una composición oral, en forma de comprimidos, que comprende una dosis de 200 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina clorhidrato (HCl). La dosis recomendada de este medicamento es de 1 comprimido cada 4 horas.

**30** De manera similar, el medicamento "Care Cold & Flu Relief" (UK, Thornton & Ross) está en forma de comprimidos recubiertos con película y cada dosis comprende 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina HCl. O los comprimidos recubiertos con película Grippostad® (ES, Laboratorio Stada) también consisten en la combinación de dosis fija de 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina HCl. O los comprimidos recubiertos con película Nurofen® Day & Night Cold & Flu que son comprimidos de 200 mg/5 mg (UK, Reckitt Benckiser Healthcare). La posología recomendada de **35** estos tres medicamentos es de 2 comprimidos cada 8 horas.

**40** Se reconoce que el uso de formas de dosificación orales sólidas puede no ser adecuado para algunas poblaciones de paciente que pueden tener dificultades para tragar comprimidos o cápsulas completos, incluyendo los pacientes pediátricos, geriátricos o discapacitados. Para esas poblaciones de pacientes, el uso de formulaciones líquidas se considera generalmente ventajoso. Además, una formulación líquida puede ser más adecuada para ajustar la dosis de los principios activos según la edad de los pacientes y para tener un mayor control sobre la cantidad de medicamento administrado. Este punto es esencial cuando el tratamiento se dirige a niños por debajo de 12 años.

**45** Sin embargo, la formulación de composiciones farmacéuticas líquidas, en general, implica más dificultades que la formulación de composiciones sólidas. Por ejemplo, existen generalmente más problemas en cuanto a la estabilidad debido a interacciones más estrechas entre los fármacos combinados y entre los fármacos y los excipientes. La fenilefrina, específicamente, es un fármaco que se degrada fácilmente, particularmente en formulaciones líquidas, y especialmente a altas temperaturas.

**50** Además, la formulación de cada combinación de fármacos específica debe considerarse como un reto único particular que va a resolverse, derivado de interacciones complejas dentro de los fármacos y excipientes particulares que van a combinarse, por lo que no puede resolverse combinando simplemente formulaciones conocidas previamente para cada fármaco individual.

**55** De manera adicional, para los fármacos que tienen un gusto desagradable, la preparación de formulaciones líquidas de gusto agradable también supone un reto porque, mientras que en las formulaciones sólidas el mal gusto puede enmascarse simplemente rellenando el fármaco en cápsulas de gelatina o recubriendo las formulaciones en comprimidos con película, en las formulaciones líquidas es difícil evitar el contacto directo del fármaco que tiene mal **60** gusto con las células gustativas de la boca cuando se ingiere el medicamento. Por ejemplo, se conoce que el ibuprofeno tiene un gusto particularmente urente, amargo y desagradable, y la fenilefrina también muestra un gusto amargo característico.

- Otra dificultad adicional es la solubilidad de los fármacos que van a combinarse. Por ejemplo, el ibuprofeno es virtualmente insoluble en agua y, mientras que sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser más solubles, entonces su uso agravaría los problemas de palatabilidad. Como resultado de la mala solubilidad en agua del ibuprofeno, sus formulaciones acuosas son normalmente suspensiones en las que las partículas de ibuprofeno pueden estar en equilibrio para evitar los fenómenos de agregación y sedimentación. Estos fenómenos aparecen de manera frecuente y no son fáciles de evitar.
- Desde un punto de vista farmacocinético, es esencial tener una formulación que proporcione alta biodisponibilidad del principio activo y un efecto terapéutico posterior temprano y potente. La biodisponibilidad del fármaco se mide principalmente en el tiempo hasta la concentración máxima observada en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y la concentración máxima observada en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ). En cuanto a la biodisponibilidad del fármaco, la formulación de preparaciones líquidas implica más dificultades porque el uso de determinados excipientes requeridos para mejorar la estabilidad y la palatabilidad de la fórmula, tal como polioles, puede dificultar las velocidades de absorción de los principios activos.
- Por tanto, para un experto en la técnica, no es obvio formular una composición líquida que contenga ibuprofeno y fenilefrina que sea estable, organolépticamente aceptable y que proporcione la biodisponibilidad del fármaco apropiada. Existen algunas divulgaciones en la técnica anterior que tratan de resolver los problemas relacionados.
- Por tanto, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO2008/008944-A1 da a conocer suspensiones farmacéuticas que contienen fenilefrina y al menos un principio activo sustancialmente insoluble en agua, particularmente, acetaminofén, que tiene un valor de pH de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 6. Las composiciones comprenden azúcares no reductores, alcoholes polihidroxilados y edulcorantes de alta intensidad como sistema edulcorante; el agente edulcorante preferido es sorbitol, opcionalmente combinado con sacarosa. El componente espesante preferido incluye del 0,1-0,25 % (p/v) de goma xantana como agente estructurante primario y una combinación procesada conjuntamente de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa como agente estructurante secundario. No se dan a conocer composiciones que comprendan la combinación específica de fenilefrina e ibuprofeno.
- La solicitud de patente internacional WO2007/098128-A2 da a conocer composiciones farmacéuticas líquidas orales de fenilefrina que comprenden cantidades reducidas de sorbitol para facilitar la estabilidad de la fenilefrina. Específicamente, las composiciones comprenden la combinación de glicerina y sorbitol, en las que la cantidad de glicerina es de hasta aproximadamente el 45% p/v, preferiblemente comprendida entre el 18-30 % p/v de glicerina, y hasta aproximadamente el 10% p/v de sorbitol, preferiblemente comprendida entre el 3-10% p/v de sorbitol. No se dan a conocer composiciones que comprendan la combinación específica de fenilefrina e ibuprofeno.
- La solicitud de patente internacional WO2006/022996-A2 da a conocer, en general, composiciones farmacéuticas que comprenden un primer fármaco y un segundo fármaco, ambos de los cuales se seleccionan de descongestivos, antitusígenos, expectorantes, analgésicos y antihistamínicos, que proporcionan concentraciones en plasma eficaces de los fármacos. Los ejemplos 2, 25, 45, 69 y 72 dan a conocer suspensiones que comprenden fenilefrina combinada con otros fármacos, concretamente, con prometazina, codeína, carbetapentano o difenhidramina. Las formulaciones en suspensión comprenden la combinación de los polioles sorbitol, glicerina y xilitol como agentes edulcorantes, y la combinación de sílice anhidra coloidal e hidroxietilcelulosa como agentes de suspensión. No se dan a conocer composiciones que comprendan la combinación específica de fenilefrina e ibuprofeno.
- La solicitud de patente internacional WO2008/008364-A2 da a conocer composiciones farmacéuticas líquidas orales que comprenden fenilefrina y polietilenglicol sustancialmente libre de aldehído, que tienen una predisposición reducida a la degradación de fenilefrina. Las composiciones también son de sabor agradable. Los ejemplos proporcionados comprenden de manera adicional la combinación de glicerina, sorbitol y sucralosa micronizada como sistema edulcorante. No se proporcionan datos de estabilidad para la fenilefrina. No se dan a conocer composiciones que comprenden la combinación específica de fenilefrina e ibuprofeno. La solicitud internacional WO2005/115353-A1 da a conocer una suspensión para administración oral que comprende ibuprofeno y pseudoefedrina HCl.
- Por tanto, todavía existe la necesidad de proporcionar formulaciones líquidas que comprenden la combinación de fenilefrina e ibuprofeno, que son estable, organolépticamente aceptables, útiles para población pediátrica, y pueden lograr actividad farmacológica eficaz y rápida absorción de ambos principios activos para proporcionar un rápido alivio de los síntomas de gripe y resfriado.

**Objeto de la invención**

El objeto de la invención es una composición farmacéutica líquida de acuerdo con las reivindicaciones que comprende la combinación de ibuprofeno y fenilefrina.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de la composición.

Otro aspecto de la invención es la composición farmacéutica líquida que comprende la combinación de ibuprofeno y fenilefrina para su uso en medicina.

**Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica líquida para la administración oral en forma de suspensión que comprende:

- a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v;
- b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;
- c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v;
- d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v;
- e) maltitol líquido;
- f) glicerina; y
- g) agua.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica líquida acuosa en forma de suspensión que comprende la combinación de ibuprofeno y fenilefrina como principios activos, que tiene características fisicoquímicas óptimas, en particular, es destacadamente estable y tiene buenas propiedades organolépticas. Además, la formulación también tiene excelentes propiedades farmacocinéticas, proporcionando una absorción muy rápida de ambos fármacos y disponibilidad biológica óptima.

A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las expresiones singulares, generalmente precedidas por los artículos "un/uno", "una" o "el/la", se entiende que incluyen también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, los valores numéricos precedidos por el término "alrededor de" o "aproximadamente" se entiende que incluyen el valor mencionado exacto y también una determinada variación alrededor de tal valor, concretamente una variación o  $\pm 5\%$  de la cantidad mencionada. Se entiende que los intervalos numéricos definidos por los puntos finales inferior y superior incluyen también dichos puntos finales mencionados.

A menos que se mencione lo contrario, los porcentajes dados a conocer para cada componente de la composición son peso/volumen (% p/v), es decir, gramos de cada componente en 100 ml de la composición.

Los excipientes usados para preparar la composición de la presente invención se conocen bien en la técnica, y son ampliamente disponibles, y se describen, por ejemplo, en el libro de referencia R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edición, Pharmaceutical Press, 2009. Además, se describen excipientes y procedimientos comunes para preparar las composiciones en el libro de J.P. Remington y A. R. Genaro, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472] o en el libro de M.E. Aulton y K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines*, 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4].

**Ibuprofeno**

El ibuprofeno es la denominación común internacional (DCI) para el compuesto ácido (*RS*)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico.

El ibuprofeno es un miembro bien conocido de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y tiene propiedades analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "ibuprofeno" se refiere indistintamente a ibuprofeno racémico (*RS*), así como a (*S*)-ibuprofeno y (*R*)-ibuprofeno, o a mezclas de las formas (*R*) y (*S*) en cualquier proporción. Preferiblemente, el ibuprofeno usado en la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona del grupo formado por (*RS*)-ibuprofeno y (*S*)-ibuprofeno.

Además, el término ibuprofeno también incluye cualquier forma hidratada y solvatada, así como cualquier forma cristalina y amorfa. Preferiblemente, se usa ibuprofeno cristalino.

5 El ibuprofeno está disponible comercialmente y también puede prepararse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en la solicitud de patente británica GB-A-971700. La resolución de ibuprofeno en sus enantiómeros se describe, por ejemplo, en el artículo de Brushan *et al.* *Resolution of enantiomers of ibuprofen by liquid chromatography: a review*, Biomed. Chromatogr., 1998, 12 (6), 309.

El ibuprofeno es una molécula ácida que comprende un resto de ácido carboxílico, y es escasamente soluble en agua.

10 El ibuprofeno puede usarse en terapia tanto en la forma libre ácida como sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como arginato de ibuprofeno, lisinato de ibuprofeno o ibuprofeno de sodio, entre otros. En el contexto de la presente invención, se usa preferiblemente ibuprofeno en la forma libre ácida.

15 El tamaño de las partículas de ibuprofeno usadas para preparar la composición no es crítico, pero es preferiblemente de menos de 150  $\mu\text{m}$  para minimizar los fenómenos de agregación y sedimentación y, por tanto, para mejorar la estabilidad a largo plazo y la homogeneidad de la suspensión. El tamaño de las partículas de ibuprofeno está más preferiblemente comprendido entre 5  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , todavía más preferiblemente comprendido entre 10  $\mu\text{m}$  y 60  $\mu\text{m}$ , todavía más preferiblemente comprendido entre 20  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ , y todavía más preferiblemente comprendido entre 30  $\mu\text{m}$  y 45  $\mu\text{m}$ .

20 El tamaño de partícula de las partículas de ibuprofeno puede cuantificarse mediante métodos conocidos, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz de tamaño adecuado.

25 La concentración de ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre el 2% y el 10%, preferiblemente comprendida entre el 2% y el 8%, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% y el 5% y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 4%, expresada como porcentaje p/v. En una realización, la concentración de ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre mayor del 3% y el 10%, preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 8%, más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 6%, y todavía más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 5%, expresada como porcentaje p/v. En una realización, la concentración de ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre el 3,3% y el 10%, preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 8%, más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 6%, y todavía más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 5%, expresada como porcentaje p/v.

#### Fenilefrina

40 Fenilefrina es la denominación común internacional (DCI) para el compuesto 3-[(1*R*)-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol ((*R*)-(-)-fenilefrina, CAS 61-76-7).

45 Dentro del contexto de la presente invención, el término "fenilefrina" se refiere indistintamente a la forma *R* común, así como a las formas racémicas o *S*. Preferiblemente, se usa (*R*)-(-)-fenilefrina.

Además, el término fenilefrina también incluye cualquier forma hidratada y solvatada, así como cualquier forma cristalina y amorfa de la misma. Preferiblemente se usa fenilefrina cristalina.

50 La fenilefrina es un compuesto básico, que comprende un grupo amina secundaria. La fenilefrina puede usarse en la forma básica libre o como sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables de fenilefrina incluyen sales de adición de ácido no tóxicas.

55 En una realización de la invención, la fenilefrina se usa como sal, por ejemplo, seleccionada de las sales de adición con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico.

60 En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable de fenilefrina se selecciona de la sal de clorhidrato (clorhidrato de fenilefrina), sal de bromhidrato (bromhidrato de fenilefrina) y sal bitartrato (bitartrato de fenilefrina).

En una realización preferida, se usa clorhidrato de fenilefrina.

5 La concentración de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición de la invención está comprendida entre el 0,005% y el 2%, preferiblemente comprendida entre el 0,01% y el 1%, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% y el 0,5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% y el 0,2% y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 0,1%, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina, como porcentaje p/v.

10 La expresión "expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina" significa que, si se añade fenilefrina como base libre o como una sal diferente de la sal de clorhidrato, la cantidad de fenilefrina se convierte al peso equivalente de una cantidad equimolar de clorhidrato de fenilefrina. Por tanto, por ejemplo, si se usan 0,82 mg/ml de base libre de fenilefrina (peso molecular de 167,205 g/mol), entonces la concentración de fenilefrina, "expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina" (peso molecular de 203,66 g/mol) será de 1 mg/ml o el 0,1% p/v. Y podrían realizarse cálculos análogos para otras sales, de una manera similar, tal como es bien conocido por el experto en la técnica.

15 A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones las cantidades y concentraciones de fenilefrina se expresan siempre como la concentración o cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina.

20 Agente espesante/agente de suspensión

La composición de la presente invención comprende la combinación de goma xantana e hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa), que actúan como agentes de suspensión y agentes espesantes.

25 La hipromelosa (también conocida como hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) es un derivado de celulosa bien conocido usado en formulación farmacéutica. La hipromelosa puede describirse como celulosa parcialmente O-metilada y O-(2-hidroxipropilada). Está disponible en varias calidades que varían en viscosidad y grado de sustitución, y todas ellas son adecuadas para usarse en la composición de la presente invención.

30 La goma xantana también es un excipiente farmacéutico bien conocido que se usa principalmente como agente de suspensión para la preparación de suspensiones, así como agente espesante. La goma xantana puede describirse como una goma de polisacárido de alto peso molecular. Contiene D-glucosa y D-manosa como unidades de hexosa dominantes, junto con ácido D-glucurónico, y se prepara como sal de sodio, potasio o calcio. Está ampliamente disponible comercialmente.

35 Los autores de la presente invención hallaron que, sorprendentemente, la combinación de goma xantana e hipromelosa como sistema de suspensión/espesante, junto con la combinación de los polioles glicerina y maltitol, proporcionó una sobresaliente estabilidad fisicoquímica a la composición y también dio como resultado la absorción mejorada de los principios activos y propiedades organolépticas óptimas.

40 En una realización, se usa hipromelosa que tiene del 7,0 al 12% de contenido de hidroxipropoxilo (conocida como hipromelosa tipo 2910).

45 La proporción de hipromelosa en la composición está comprendida entre el 0,1% y el 5%, preferiblemente comprendida entre el 0,2% y el 2%, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% y el 1%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% y el 0,6%, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 0,5%, expresada como porcentaje p/v.

50 La proporción de goma xantana en la composición está comprendida entre el 0,05% y el 4%, preferiblemente comprendida entre el 0,1% y el 2%, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% y el 1%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% y el 0,6%, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 0,4%, expresada como porcentaje p/v.

55 La razón en peso hipromelosa:goma xantana está comprendida generalmente en el intervalo de 2:1 a 1:1, preferiblemente en el intervalo de 1,5:1 a 1:1, y más preferiblemente la razón en peso hipromelosa:goma xantana en la composición es de aproximadamente 1,25:1.

Poliolos

60 La composición de la invención comprende la combinación de los polioles glicerina y maltitol líquido.

La glicerina (o glicerol o propano-1,2,3-triol) es un excipiente farmacéuticamente aceptable conocido que en formulaciones líquidas orales actúa normalmente como agente edulcorante, codisolvente o agente que aumenta la viscosidad.

5 El maltitol es un disacárido (4-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-glucitol).

10 El maltitol líquido es una disolución acuosa de D-maltitol que se usa comúnmente como excipiente farmacéutico, cumpliendo con la Farmacopea Europea actual en la que se menciona que el maltitol líquido tiene no menos del 68% p/p y no más del 85% p/p de materia sólida, que el contenido de D-maltitol es de  $\geq 50\%$  p/p, que contiene no más del 8% p/p de sorbitol, y que contiene además cantidades menores de oligo y polisacáridos hidrogenados. Según la Farmacopea de los EE. UU., la disolución de maltitol comprende no menos del 50% p/p de D-maltitol en base anhidra, y no más del 8,0% p/p de D-sorbitol.

15 Normalmente, por ejemplo, el maltitol líquido contiene desde aproximadamente el 50% p/p hasta aproximadamente el 55% p/p de D-maltitol referido al peso total de materia anhidra; y el contenido de sorbitol es, normalmente, de desde aproximadamente el 2% p/p hasta aproximadamente el 7% p/p, preferiblemente desde aproximadamente el 3% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p, también referido al peso total de materia anhidra; el contenido de agua es normalmente en el intervalo del 20-30% p/p, preferiblemente aproximadamente el 25% p/p, y la materia sólida total oscila normalmente entre aproximadamente el 70% p/p y aproximadamente el 80% p/p, preferiblemente es de aproximadamente el 75% p/p.

25 Por tanto, se entiende que las composiciones de la presente invención también comprenden de manera inherente una pequeña cantidad de sorbitol, y otros sacáridos menores que acompañan al maltitol en el excipiente "maltitol líquido" empleado. Por tanto, siempre que a lo largo de la presente descripción y en las reivindicaciones se mencione que las formulaciones comprenden una cantidad especificada de "maltitol líquido" debe entenderse, que junto al maltitol, también se incluyen pequeñas proporciones de sorbitol y otros sacáridos, en los intervalos de cantidades especificadas.

30 Se encuentra perfectamente dentro de la capacidad del experto en la tecnología farmacéutica calcular, si se requiere, la cantidad de maltitol y la cantidad residual de sorbitol presentes en las composiciones.

Se usa maltitol líquido en formulaciones líquidas orales normalmente como agente edulcorante, y también como agente de suspensión.

35 El maltitol se considera a menudo como "excipiente activo" ya que modifica la movilidad intestinal aumentando los movimientos peristálticos y reduciendo el tiempo de residencia de los principios activos en la luz intestinal.

40 Normalmente, la proporción de maltitol líquido en la composición está comprendida entre el 30% y el 70%, preferiblemente comprendida entre el 35% y el 65%, más preferiblemente comprendida entre el 45% y el 55%, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 50%, expresada como porcentaje p/v.

45 Normalmente, la proporción de glicerina en la composición está comprendida entre el 5% y el 15%, preferiblemente comprendida entre el 7% y el 13%, más preferiblemente comprendida entre el 9% y el 11%, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 10%, expresada como porcentaje p/v.

La razón en peso maltitol líquido:glicerina en la composición farmacéutica de la invención está comprendida generalmente entre 10:1 y 1:1, preferiblemente comprendida entre 7:1 y 3:1 y más preferiblemente es de aproximadamente 5:1.

50 Tal como se dio a conocer anteriormente, la combinación de los polioles glicerina y maltitol, junto con la combinación de goma xantana e hipromelosa como sistema de suspensión/espesante, proporciona una sobresaliente estabilidad fisicoquímica a la composición, un efecto de acción rápida de los principios activos y una absorción mejorada del ibuprofeno, y propiedades organolépticas óptimas.

## 55 Componentes opcionales adicionales

### *Agente de ajuste del pH*

60 La composición de la presente invención puede contener un agente de ajuste del pH para mantener el pH de la suspensión en el intervalo de pH deseado. El pH de la composición está comprendido generalmente entre 2 y 7, preferiblemente comprendido entre 2 y 6, más preferiblemente comprendido entre 2,5 y 5, todavía más

preferiblemente comprendido entre 3 y 4,5, todavía más preferiblemente comprendido entre 3,3 y 4,3 todavía más preferiblemente comprendido entre 3,5 y 4, y todavía más preferiblemente comprendido entre 3,5 y 3,9.

5 La cantidad del agente de ajuste del pH en la composición es tal que es suficiente para proporcionar el grado deseado de valor de pH, tal como lo puede ajustar fácilmente el experto en la técnica. Si está presente, el agente de ajuste del pH está presente normalmente en una cantidad comprendida en el intervalo de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2%, expresado como porcentaje p/v.

10 El agente de ajuste del pH puede ser un agente acidificante, tal como ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, por ejemplo, y/o un agente alcalinizante, tal como disolución de amoníaco, dietanolamina, monoetanolamina, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, citrato de potasio, citrato de sodio, bicarbonato de sodio o borato de sodio, por ejemplo. Preferiblemente, el agente de ajuste del pH es un agente de tamponamiento, por ejemplo, tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris o tampón fosfato, por ejemplo, entre otros.

15 Un agente de tamponamiento preferido es tampón citrato, que puede prepararse normalmente con ácido cítrico y citrato de sodio, por ejemplo, usando ácido cítrico anhidro y citrato de sodio en una razón en peso de desde 2:1 hasta 1:2, preferiblemente desde 2:1 hasta 1:1 y más preferiblemente en una razón en peso de ácido cítrico anhidro con respecto a citrato de sodio de aproximadamente 1,5:1.

20 *Conservante*

25 La composición puede comprender un conservante para asegurar su protección contra contaminación microbiana. Conservantes adecuados son, por ejemplo, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, bronopol, clorhexidina, clorocresol, cloroxilenol, imidurea, cresol, fenol, benzoato de sodio, ácido sórbico o timerosal, por ejemplo, entre otros.

30 La cantidad de conservante generalmente depende del conservante particular usado, como es bien conocido en la técnica, y normalmente puede oscilar entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 5%, expresada como porcentaje p/v. El experto en la técnica no debe tener dificultades en seleccionar la cantidad adecuada en cada caso, tal como se da a conocer en los libros de referencia en el campo.

35 En una realización de la invención, la composición comprende un conservante. Preferiblemente, el conservante se selecciona de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente el conservante se selecciona de benzoato de sodio y alcohol bencílico, y todavía más preferiblemente el conservante es benzoato de sodio, que se usa normalmente en una cantidad en el intervalo del 0,02-0,5% p/v.

*Agentes edulcorantes*

40 Opcionalmente, la composición puede comprender un agente edulcorante para reforzar el efecto edulcorante de la mezcla de polioles, particularmente puede usarse un agente edulcorante intenso. Generalmente, se pretende que los agentes edulcorantes intensos sean aquellos edulcorantes de alta intensidad no nutritivos, que son generalmente desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 13000 veces más dulces que la sacarosa.

45 Los agentes edulcorantes intensos adecuados para su uso en la presente composición son, por ejemplo, acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, o mezclas de los mismos.

50 La cantidad del agente edulcorante puede variar ampliamente dependiendo de la intensidad edulcorante del agente, pero generalmente está comprendida en el intervalo del 0,0001% al 0,5% p/v.

En una realización, la composición comprende sacarina de sodio, normalmente en una cantidad comprendida entre el 0,01% p/v y el 0,5% p/v.

55 En una realización, la composición comprende taumatina, normalmente en una cantidad comprendida entre el 0,0001% p/v y el 0,01% p/v.

60 En una realización, la composición comprende sacarina de sodio y taumatina, en la que la cantidad de sacarina de sodio está comprendida entre el 0,01% p/v y el 0,5% p/v y la cantidad de taumatina está comprendida entre el 0,0001% p/v y el 0,01% p/v.

*Potenciadores del sabor*

Algunas sales de sodio, tales como cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio son inhibidores del gusto amargo y potencian otros gustos y sabores deseables, tales como gusto dulce.

5 Por tanto, en una realización, la composición de la presente invención comprende un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio, gluconato de sodio y mezclas de los mismos, preferiblemente comprende cloruro de sodio.

10 La cantidad del potenciador del sabor, por ejemplo, cloruro de sodio, en la composición oscila generalmente entre aproximadamente el 0,1% p/v y aproximadamente el 5% p/v.

*Agentes aromatizantes*

15 La composición puede comprender de manera adicional opcionalmente un agente aromatizante para conferir un aroma y/u olor agradable a la composición. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas naturales y artificiales. Los aromas naturales incluyen aceites naturales, y extractos de plantas, hojas, flores y frutas. Algunos aromas adecuados son, por ejemplo, mentol, canela, calvo, anís, eucalipto, menta piperita, hierbabuena, tomillo, vainilla, chocolate, aromas frutales, tales como aroma de cereza, aroma de uva, aroma de naranja, aroma de plátano, aroma de fresa, aroma de limón, aroma de manzana, aroma de melocotón, aroma de frambuesa, aroma de piña y aroma de albaricoque, entre muchos otros, y combinaciones de los mismos.

20 El formulador experto puede ajustar fácilmente la cantidad de agente aromatizante, dependiendo del agente aromatizante específico y el efecto organoléptico deseado. Normalmente, la cantidad de agente aromatizante, si está presente en la composición, oscila entre aproximadamente el 0,001% p/v y aproximadamente el 0,1% p/v.

Composiciones

25 El agua es el principal disolvente de la formulación. Normalmente, se usa agua purificada. El porcentaje exacto de agua no está cuantificado, tal como se ajusta a un determinado volumen final, para proporcionar la concentración deseada de cada componente.

30 La composición de la presente invención está en forma de suspensión. Una suspensión, tal como se conoce bien en la formulación farmacéutica, es un sistema bifásico que consiste en un sólido no disuelto o inmiscible dispersado en un líquido. Las partículas sólidas dispersadas pueden tener un tamaño de partícula medio comprendido generalmente desde aproximadamente 1,0 nm hasta aproximadamente 150  $\mu$ m, sin aglomerados. El ibuprofeno es un fármaco escasamente soluble que constituye principalmente la fase sólida dispersada de la suspensión.

35 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:

- 40
- a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v, preferiblemente comprendida entre el 2% p/v y 8% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 4% p/v;

45

  - b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre 0,005% p/v y 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,01% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% p/v y el 0,5% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% p/v y el 0,2% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;

50

  - c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% p/v;

55

  - d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,4% p/v;

60

  - e) maltitol líquido, generalmente en una cantidad comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 50% p/v;

- f) glicerina, generalmente en una cantidad comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 10% p/v;
- g) agua;
- 5 h) opcionalmente, un agente de ajuste del pH, preferiblemente seleccionado de tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris y tampón fosfato, más preferiblemente tampón citrato;
- i) opcionalmente, un conservante, preferiblemente seleccionado de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente seleccionado de alcohol bencílico y benzoato de sodio, y más preferiblemente es benzoato de sodio;
- 10 j) opcionalmente, un agente edulcorante, preferiblemente seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, más preferiblemente es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina;
- k) opcionalmente, un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio, preferiblemente es cloruro de sodio, generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v;
- 15 l) opcionalmente, un agente aromatizante, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,001% p/v y el 0,1% p/v.

20 en la que, preferiblemente, la composición comprende y al menos uno de los componentes opcionales h) a l).

Una composición particular dentro de esta realización consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

25 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:

- a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v, preferiblemente comprendida entre el 2% p/v y 8% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 4% p/v;
- 30 b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,01% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% p/v y el 0,5% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% p/v y el 0,2% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;
- 35 c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% p/v;
- 40 d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,4% p/v;
- 45 e) maltitol líquido, generalmente en una cantidad comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 50% p/v;
- f) glicerina, generalmente en una cantidad comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 10% p/v;
- 50 g) agua;
- h) un agente de ajuste del pH, preferiblemente seleccionado de tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris y tampón fosfato, más preferiblemente tampón citrato;
- 55 i) un conservante, preferiblemente seleccionado de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente seleccionado de alcohol bencílico y benzoato de sodio, y más preferiblemente es benzoato de sodio;
- j) opcionalmente, un agente edulcorante, preferiblemente seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, más preferiblemente es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina;
- 60 k) opcionalmente, un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio, preferiblemente es cloruro de sodio, generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v; y

- l) opcionalmente, un agente aromatizante, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,001% p/v y el 0,1% p/v.

5 Una composición particular dentro de esta realización consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:

- 10 a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v, preferiblemente comprendida entre el 2% p/v y el 8% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 4% p/v;
- 15 b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,01% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% p/v y el 0,5% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% p/v y el 0,2% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;
- 20 c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% p/v;
- 25 d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,4% p/v;
- 30 e) maltitol líquido, generalmente en una cantidad comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 50% p/v;
- f) glicerina, generalmente en una cantidad comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 10% p/v;
- 35 g) agua;
- h) un agente de ajuste del pH, preferiblemente seleccionado de tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris y tampón fosfato, más preferiblemente tampón citrato;
- i) un conservante, preferiblemente seleccionado de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente seleccionado de alcohol bencílico y benzoato de sodio, y más preferiblemente es benzoato de sodio;
- 40 j) un agente edulcorante, preferiblemente seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, más preferiblemente es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina;
- k) opcionalmente, un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio, preferiblemente es cloruro de sodio, generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v; y
- 45 l) opcionalmente, un agente aromatizante, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,001% p/v y el 0,1% p/v.

50 Una composición particular dentro de esta realización consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:

- 55 a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre 2% p/v y 10% p/v, preferiblemente comprendida entre el 2% p/v y el 8% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 4% p/v;
- 60 b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,01% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% p/v y el 0,5% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% p/v

y el 0,2% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;

- 5 c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% p/v;
- 10 d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,4% p/v;
- e) maltitol líquido, generalmente en una cantidad comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 50% p/v;
- 15 f) glicerina, generalmente en una cantidad comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 10% p/v;
- g) agua;
- 20 h) un agente de ajuste del pH, preferiblemente seleccionado de tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris y tampón fosfato, más preferiblemente tampón citrato;
- i) un conservante, preferiblemente seleccionado de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente seleccionado de alcohol bencílico y benzoato de sodio, y más preferiblemente es benzoato de sodio;
- 25 j) un agente edulcorante, preferiblemente seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, más preferiblemente es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina;
- k) un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio, preferiblemente es cloruro de sodio, generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, y
- 30 l) opcionalmente, un agente aromatizante, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,001% p/v y el 0,1% p/v.

Una composición particular dentro de esta realización consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

- 35 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:

- 40 a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v, preferiblemente comprendida entre el 2% p/v y el 8% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 6%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 2% y el 5%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 4% p/v;
- 45 b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,01% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,05% p/v y el 0,5% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,08% p/v y el 0,2% p/v y todavía más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;
- 50 c) hipromelosa en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% p/v;
- 55 d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, todavía más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,4% p/v;
- e) maltitol líquido, generalmente en una cantidad comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 50% p/v;
- 60 f) glicerina, generalmente en una cantidad comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 10% p/v;
- g) agua;

- h) un agente de ajuste del pH, preferiblemente seleccionado de tampón citrato, tampón acetato, tampón citrato-fosfato, tampón Tris y tampón fosfato, más preferiblemente tampón citrato;
- 5 i) un conservante, preferiblemente seleccionado de butilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico y benzoato de sodio, más preferiblemente seleccionado de alcohol bencílico y benzoato de sodio, y más preferiblemente es benzoato de sodio;
- j) un agente edulcorante, preferiblemente seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, más preferiblemente es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina;
- 10 k) un potenciador del sabor seleccionado de cloruro de sodio, acetato de sodio o gluconato de sodio, preferiblemente es cloruro de sodio, generalmente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v, y
- l) un agente aromatizante, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,001% p/v y el 0,1% p/v.

15 Una composición particular dentro de esta realización consiste esencialmente en los componentes enumerados anteriormente.

Las características preferidas de los diferentes componentes de esas composiciones son tal como se dieron a conocer anteriormente en esta descripción, en los párrafos relevantes (ibuprofeno, fenilefrina, agente espesante/agente de suspensión, polioles y componentes opcionales adicionales).

20 En una realización adicional, en cualquiera de las realizaciones anteriores, la concentración de ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre mayor del 3% y el 10%, preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 8%, más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 6%, y todavía más preferiblemente comprendida entre mayor del 3% y el 5%, expresada como porcentaje p/v. Más particularmente, la concentración de ibuprofeno presente en la composición de la invención está comprendida entre el 3,3% y 10%, preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 8%, más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 7%, todavía más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 6%, y todavía más preferiblemente comprendida entre el 3,3% y el 5%, expresada como porcentaje p/v.

30 En una composición preferida, la razón en peso ibuprofeno:fenilefrina es de aproximadamente 40:1, (calculada tomando el peso de la cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina, con independencia de la forma de fenilefrina usada), por ejemplo, composiciones que comprenden aproximadamente el 4% p/v de ibuprofeno y aproximadamente el 0,1% p/v de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada como concentración equivalente de clorhidrato de fenilefrina, o composiciones que comprenden aproximadamente el 2% p/p de ibuprofeno y aproximadamente el 0,05% p/p de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada como concentración equivalente de clorhidrato de fenilefrina. Con esas composiciones, es posible administrar, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 100 mg de ibuprofeno y aproximadamente 2,5 mg de fenilefrina, o de aproximadamente 200 mg de ibuprofeno y aproximadamente 5 mg de fenilefrina, o de aproximadamente 300 mg de ibuprofeno y aproximadamente 7,5 mg de fenilefrina o de aproximadamente 400 mg de ibuprofeno y aproximadamente 10 mg de fenilefrina, en la que la cantidad de fenilefrina se expresa como peso equivalente de clorhidrato de fenilefrina.

45 En otra composición preferida, la razón en peso ibuprofeno:fenilefrina es de aproximadamente 20:1 (también calculada tomando el peso de la cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina), por ejemplo, composiciones que comprenden aproximadamente el 4% p/v de ibuprofeno y aproximadamente el 0,2% p/v de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada como concentración equivalente de clorhidrato de fenilefrina. Con esas composiciones, es posible administrar, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 100 mg de ibuprofeno y aproximadamente 5 mg de fenilefrina, o de aproximadamente 200 mg de ibuprofeno y aproximadamente 10 mg de fenilefrina, o de aproximadamente 400 mg de ibuprofeno y aproximadamente 20 mg de fenilefrina, en la que la cantidad de fenilefrina se expresa como peso equivalente de clorhidrato de fenilefrina.

Procedimiento de preparación

55 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar la composición.

Un procedimiento adecuado para preparar la composición de la invención comprende las siguientes etapas de:

- (i) mezclar hipromelosa, goma xantana y una parte del maltitol líquido con una parte del agua total para obtener una mezcla homogénea;
- 60 (ii) mezclar por separado ibuprofeno, fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, glicerina y el resto de maltitol líquido con otra parte de agua total, para obtener una mezcla homogénea;
- (iii) añadir la mezcla de la etapa (ii) a la mezcla de la etapa (i);

(iv) añadir el resto del agua.

5 Todos los componentes se añaden con agitación continua. Por ejemplo, las etapas (i) y (ii) pueden realizarse en reactores de acero inoxidable dotados de un sistema de agitación y, preferiblemente, también de una camisa de calefacción.

En la etapa (i), la proporción exacta de agua usada para preparar la primera mezcla no es crítica, y puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 50% de agua total.

10 Cuando la composición comprende un conservante, un agente de ajuste del pH y/o un potenciador del sabor se añaden preferiblemente en esta etapa, preferiblemente disueltos previamente en el agua, antes de añadir la hipromelosa, la goma xantana y el maltitol líquido. Cuando la composición comprende un agente edulcorante, también puede añadirse en esta etapa de la misma manera.

15 Normalmente, la mezcla obtenida en la etapa (i) tiene un aspecto similar a un gel. Normalmente, después de añadir hipromelosa y goma xantana, se agita la mezcla durante aproximadamente de 2 a 6 horas, preferiblemente con calentamiento a aproximadamente 40-80°C, hasta que se obtiene una mezcla similar a un gel. El maltitol se añade de manera preferible posteriormente.

20 En la etapa (ii), la cantidad de agua usada para preparar la segunda mezcla tampoco es crítica, y puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 25% del agua total.

La mezcla obtenida en la etapa (ii) es una suspensión.

25 Cuando la composición comprende un agente aromatizante, puede añadirse, por ejemplo, después de la etapa (iii), y antes de la etapa (iv), así el aroma, y opcionalmente un agente edulcorante si está presente, puede disolverse en una parte de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% al 5% del agua total de la composición), y añadirse a la mezcla obtenida en la etapa (iii).

30 La composición puede cargarse en frascos adecuados, normalmente, en frascos de color ámbar de polietileno tereftalato (PET), dotados de un tapón adecuado, preferiblemente, un tapón a prueba de niños, normalmente de polietileno de alta densidad (HDPE).

35 El envase también puede incluir un dispositivo de medición para dispensar la dosis requerida de la composición, por ejemplo, un vaso graduado o una jeringa bucal.

40 Alternativamente, la composición puede cargarse en sobres monodosis, añadiendo un volumen adecuado para suministrar la dosis requerida, por ejemplo, volúmenes comprendidos normalmente entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 10 ml, tal como 5 ml, 7,5 ml o 10 ml. También pueden ser adecuados otros volúmenes, dependiendo de la dosis deseada y la concentración de la composición. Los sobres adecuados para composiciones líquidas pueden fabricarse, por ejemplo, de materiales laminados, por ejemplo, poliéster/aluminio/poliéster/politeno (PET/Alu/PET/PE).

#### 45 Uso de la composición

La composición según la presente invención tiene propiedades organolépticas óptimas, así se enmascaran completamente el gusto amargo del ibuprofeno y de la fenilefrina, así como la sensación urente asociada comúnmente al ibuprofeno.

50 De manera adicional, tal como se da a conocer en el ejemplo 2, las pruebas de estabilidad realizadas confirman que la composición según la presente invención es destacadamente estable, a pesar del hecho de que la fenilefrina se conoce por ser altamente susceptible a la degradación. Por tanto, el contenido de ambos principios activos, ibuprofeno y fenilefrina, permaneció entre el 95 y el 105% y los productos de degradación derivados de los principios activos estaban por debajo del 0,1% en todas las condiciones de almacenamiento, concretamente, 25°C-60% de HR durante 36 meses, 30°C-65% de HR durante 36 meses, 30°C-75% de HR durante 36 meses y 40°C-75% de HR durante 6 meses.

60 Además, la composición también permaneció físicamente estable en esas condiciones de almacenamiento, y no se detectaron ni fenómenos de agregación ni de precipitación. Esto es importante para asegurar que una dosis correcta de los principios activos se administra a lo largo de toda la vida útil de la especialidad farmacéutica.

Además, en una prueba farmacocinética comparativa, se le administró a sujetos sanos o bien la composición de la invención en una dosis de 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de clorhidrato de fenilefrina, o bien el medicamento de referencia (2 comprimidos de Nurofen® Day & Night Cold & Flu que son comprimidos de 200 mg/5 mg, Reckitt Benckiser Healthcare, UK), que también comprenden la misma dosis de principios activos, ambos en una única administración, y se halló que la disponibilidad biológica del ibuprofeno era mayor en aquellos sujetos que tomaron la composición de la presente invención que en aquellos que tomaron el medicamento de referencia, con una absorción aproximadamente un 10% mayor de ibuprofeno en los primeros. Esto se consideró sorprendente, ya que la presente composición comprende maltitol, un excipiente activo que se sabe que potencia la movilidad gástrica y reduce el tiempo de permanencia de los fármacos en la luz intestinal y, por tanto, se esperaría una biodisponibilidad más baja en vez de más alta.

Además, tal prueba comparativa también mostró que el tiempo para alcanzar la concentración máxima observada en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de tanto el ibuprofeno como la fenilefrina era más rápido en aquellos sujetos que tomaron la composición según la presente invención que en aquellos que tomaron el medicamento de referencia. Por tanto,  $T_{m\acute{a}x}$  para ibuprofeno fue aproximadamente 1 h más corto (concretamente, el valor de  $T_{m\acute{a}x}$  fue de 1,0 h en comparación con 2,0 h para el ibuprofeno en el compuesto de referencia) y  $T_{m\acute{a}x}$  para la fenilefrina fue 0,34 h más corto (concretamente, el valor de  $T_{m\acute{a}x}$  fue de 0,33 h en comparación con 0,67 h para la fenilefrina en el compuesto de referencia). Esta absorción sorprendentemente más rápida proporcionaría también un efecto terapéutico más rápido, haciendo así que la presente composición sea medicamento de acción rápida que proporciona un entorno favorable para un efecto terapéutico temprano y potente.

Otra ventaja de la presente composición, en comparación con las formulaciones orales sólidas comerciales, es la flexibilidad de dosificación. Por tanto, por ejemplo, la dosis administrada de ibuprofeno puede oscilar entre aproximadamente 40 mg, por ejemplo, y aproximadamente 400 ó 600 mg, asociado con entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 ó 15 mg, por ejemplo, de fenilefrina (expresada como clorhidrato de fenilefrina equivalente), entre otras opciones.

Esta flexibilidad de dosificación permite adaptar las dosis según la gravedad de los síntomas y la edad de los pacientes, particularmente para pacientes pediátricos. De esta manera, por ejemplo, los niños con edades que oscilan entre 7 y 9 pueden tomar 200 mg de ibuprofeno y 5 mg de fenilefrina, los niños con edades que oscilan entre 10 y 12 pueden tomar 300 mg de ibuprofeno y 7,5 mg de fenilefrina y los adultos y ancianos pueden tomar 400 de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina, donde la cantidad de fenilefrina se expresa como peso equivalente de clorhidrato de fenilefrina.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención es la composición, tal como se definió anteriormente, para su uso en medicina, en particular, para su uso en el tratamiento de síntomas de gripe y resfriado, tales como fiebre, dolor, dolor de garganta, obstrucción nasal y de los senos paranasales. La composición de la invención es adecuada para este uso tanto en adultos, incluyendo ancianos, y en niños, particularmente en niños de más de 7 años. En una realización, el uso es para adultos y para niños de más de 7 años.

Otro aspecto de la invención es un método de tratamiento de los síntomas de gripe y resfriado, tales como fiebre, dolor, dolor de garganta, obstrucción nasal y de los senos paranasales, que comprende la etapa de administrar una dosis terapéuticamente eficaz de la composición según la presente invención a un paciente que lo necesita. El paciente puede ser un adulto, incluyendo un paciente anciano, o un niño, particularmente un niño de más de 7 años. En una realización, el método es para tratar adultos y niños de más de 7 años.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de la composición de la presente invención, tal como se definió anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas de gripe y resfriado, tales como fiebre, dolor, dolor de garganta, obstrucción nasal y de los senos paranasales. El tratamiento puede dirigirse a cualquier paciente que lo necesite, incluyendo tanto adultos (incluyendo ancianos) como niños (en particular, niños de más de 7 años). En una realización, el tratamiento es para adultos y para niños de más de 7 años.

### Ejemplos

**Ejemplo 1: Formulación en suspensión que comprende ibuprofeno y fenilefrina HCl**

Se preparó una composición según la presente invención usando los componentes enumerados en la siguiente tabla:

Componente	% (p/v)	mg/ml
Ibuprofeno	4,0	40,0

## ES 2 969 035 T3

Fenilefrina HCl	0,1	1,0
Hipromelosa	0,5	5,0
Goma xantana	0,4	4,0
Maltitol líquido	50,0	500,0
Glicerina	10,0	100,0
Ácido cítrico anhidro	0,74	7,4
Citrato de sodio	0,52	5,2
Cloruro de sodio	0,1-5,0	1,0-50
Taumatina	0,0001-0,01	0,001-0,1
Sacarina de sodio	0,01-0,5	0,1-5,0
Benzoato de sodio	0,02-0,5	0,2-5,0
Aroma de naranja	0,001-0,1	0,01-1,0
Agua purificada	c.s.p.	c.s.p. 1,0 ml

La hipromelosa usada era hipromelosa 15 cP (sustitución tipo 2910). El tamaño de partícula de ibuprofeno era de 40  $\mu$ m.

5 Para preparar la composición, se cargó un reactor de acero inoxidable equipado con un sistema de agitación y una camisa de calefacción con agua purificada equivalente a aproximadamente el 30% del lote final, y se añadieron gradualmente benzoato de sodio, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, sacarina de sodio y cloruro de sodio al reactor con agitación continua hasta la disolución total. Posteriormente, se añadió hipromelosa con agitación hasta la dispersión total, y luego también se añadió goma xantana, y se dejó la mezcla con agitación durante  
10 aproximadamente 3 horas hasta la gelificación, y posteriormente, se añadió aproximadamente la mitad del maltitol líquido.

Se cargó un reactor de acero inoxidable secundario equipado con agitación y una camisa de calefacción con aproximadamente el 10% de agua total, posteriormente, se añadieron gradualmente la glicerina, el resto del maltitol líquido, la fenilefrina HCl y el ibuprofeno con agitación hasta obtener una suspensión homogénea. Se mezcló esta  
15 suspensión con el contenido del primer reactor, con agitación, hasta obtener una suspensión homogénea.

Se cargó un reactor de acero inoxidable secundario con aproximadamente el 2% de agua total, y se añadieron el aroma de naranja y la taumatina con agitación hasta la disolución completa, y se añadió esta disolución a la  
20 suspensión preparada previamente en el reactor principal.

El producto final era una suspensión viscosa blanca o casi blanca, con un olor a naranja característico. El pH era de aproximadamente 3,8.

25 Se cargó el producto en frascos de color ámbar de PET de 100 y 150 ml, equipados con un vaso graduado y una jeringa bucal.

### Ejemplo 2: Datos de estabilidad

30 Se sometió el producto del ejemplo 1 a estudios de estabilidad a largo plazo y acelerada según las directrices ICH válidas para las 4 zonas climáticas, (25°C  $\pm$  2°C / 60%  $\pm$  5% de HR, 30°C  $\pm$  2°C / 65%  $\pm$  5% de HR, 30°C  $\pm$  2°C / 75%  $\pm$  5% de HR y 40°C  $\pm$  2°C / 75%  $\pm$  5% de HR) para 3 lotes del producto en sus recipientes finales, es decir 100 y 150 ml, y una condición adicional en nevera (2-8°C) para sólo un lote en ambos tamaños de recipientes.

35 Se evaluó la estabilidad del producto hasta un periodo de 36 meses, considerando los siguientes parámetros: aspecto, pH, viscosidad, disolución del ibuprofeno, tamaño de partícula en cuanto a sedimentación y tamaño de partícula de las partículas en suspensión (ausencia de aglomerados), ensayo de ibuprofeno (HPLC), ensayo de fenilefrina HCl (HPLC), sustancias relacionadas de ibuprofeno (HPLC), y sustancias relacionadas de fenilefrina HCl (HPLC).  
40

Los resultados obtenidos mostraron valores óptimos para todos los parámetros evaluados, que confirmaron la estabilidad del producto para todos los lotes y para todas las condiciones y, por tanto, se concluyó que el producto no requiere condiciones de almacenamiento especiales.

El análisis de las impurezas relacionadas con la fenilefrina reveló niveles muy bajos de todas las impurezas para todos los lotes y todas las condiciones, sin cantidades notificables de impurezas en todos los casos (<0,5%).

5 Además, el análisis de las impurezas relacionadas con el ibuprofeno mostró niveles muy bajos de todas las impurezas para todos los lotes y todas las condiciones, sin cantidades notificables en cualquiera de los casos (<0,1%).

10 Además, también se sometió un lote de producto a un estudio de fotoestabilidad (ICH Q1B). Según las condiciones del ensayo, se irradió el producto con 1,2 millones de luxes y energía integrada UV de 200 watts/m<sup>2</sup>. Se evaluaron los siguientes parámetros: descripción, pH, viscosidad, disolución del ibuprofeno, ensayo de ibuprofeno (HPLC), ensayo de fenilefrina HCl (HPLC), ensayo de benzoato de sodio (HPLC), sustancias relacionadas de ibuprofeno (HPLC) y sustancias relacionadas de fenilefrina HCl (HPLC). Se encontró que el producto era estable a luz en las condiciones evaluadas, por lo que el producto tampoco requiere condiciones especiales.

15 Finalmente, se llevó a cabo un estudio de estabilidad en uso con los 3 lotes fabricados analizando los siguientes parámetros: aspecto, pH, viscosidad, disolución del ibuprofeno, ensayo de ibuprofeno (HPLC), ensayo de fenilefrina HCl (HPLC), ensayo de benzoato de sodio (HPLC), sustancias relacionadas de ibuprofeno (HPLC), sustancias relacionadas de fenilefrina HCl (HPLC), calidad microbiológica y eficacia de la conservación antimicrobiana. Se  
20 concluyó que, durante el uso, el producto se mantiene sin ninguna pérdida de sus propiedades físicas y/o cuantificación/degradación, al menos durante 6 meses en las cuatro zonas climáticas.

Ejemplo 3: Estudio farmacocinético comparativo

25 Se realizó un estudio de fase I, aleatorizado, abierto, de una única dosis, en un único centro en condiciones de ayuno y diseño cruzado, con dos periodos, dos secuencias y un periodo de reposo farmacológico de al menos 3 días en 23 hombres y mujeres voluntarios sanos, de edades desde 18 hasta 55.

30 El producto sometido a prueba era la composición del ejemplo 1, que se proporcionó en una única administración, en una dosis que contenía 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina HCl (es decir, 10 ml de la composición).

El medicamento de referencia eran dos comprimidos de Nurofen® Day & Night Cold & Flu que son comprimidos de 200 mg/5 mg (UK, Reckitt Benckiser Healthcare) proporcionados también en una única administración, equivalente a 400 mg de ibuprofeno y 10 mg de fenilefrina HCl.

35 Los valores medios hallados para C<sub>máx</sub> y AUC para los enantiómeros de ibuprofeno para la composición del ejemplo 1 y para el medicamento de referencia se muestran en la siguiente tabla:

Parámetros	<i>R</i> -ibuprofeno		<i>S</i> -ibuprofeno	
	Ejemplo 1	Referencia	Ejemplo 1	Referencia
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	20464,84	18699,86	18021,21	15941,72
AUC <sub>0-t</sub> (ng*h/ml)	62578,29	60768,06	65366,45	61261,66

40 El valor medio de T<sub>máx</sub> para el ibuprofeno era de 1,0 h para la composición del ejemplo 1 y 2,0 h para el medicamento de referencia.

El valor medio de T<sub>máx</sub> para la fenilefrina era de 0,33 h para la composición del ejemplo 1 y 0,67 h para el medicamento de referencia.

45

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica líquida para administración oral en forma de suspensión que comprende:
- 5 a) ibuprofeno en una cantidad comprendida entre el 2% p/v y el 10% p/v;  
 b) fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad comprendida entre el 0,005% p/v y el 2% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina;  
 c) hipromelosa, en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y el 5% p/v;  
 10 d) goma xantana, en una cantidad comprendida entre el 0,05% p/v y el 4% p/v;  
 e) maltitol líquido;  
 f) glicerina; y  
 g) agua.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la fenilefrina está en forma de una sal seleccionada de clorhidrato de fenilefrina, bromhidrato de fenilefrina y bitartrato de fenilefrina.
- 3.- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque comprende clorhidrato de fenilefrina.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la cantidad de ibuprofeno está comprendida entre el 3% p/v y el 5% p/v.
- 5.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la cantidad de fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está comprendida entre el 0,08% p/v y el 0,2% p/v, expresada como cantidad equivalente de clorhidrato de fenilefrina.
- 25 6.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad de hipromelosa está comprendida entre el 0,2% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,4% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 0,5% p/v.
- 30 7.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la cantidad de goma xantana está comprendida entre el 0,1% p/v y el 2% p/v, preferiblemente comprendida entre el 0,2% p/v y el 1% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 0,3% p/v y el 0,6% p/v, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 0,4% p/v.
- 35 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la cantidad de maltitol líquido está comprendida entre el 30% p/v y el 70% p/v, preferiblemente comprendida entre el 35% p/v y el 65% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 45% p/v y el 55% p/v, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 50% p/v.
- 40 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la cantidad de glicerina está comprendida entre el 5% p/v y el 15% p/v, preferiblemente comprendida entre el 7% p/v y el 13% p/v, más preferiblemente comprendida entre el 9% p/v y el 11% p/v, y todavía más preferiblemente es de aproximadamente el 10% p/v.
- 45 10.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque comprende un agente de ajuste del pH para ajustar el pH de la composición a un valor comprendido entre 2 y 6.
- 50 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende un conservante.
12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende un agente edulcorante seleccionado de acesulfamo de potasio, alitame, neohesperidina dihidrocalcona, neotame, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa, taumatina, y mezclas de los mismos, preferiblemente el agente edulcorante es una mezcla de sacarina de sodio y taumatina.
- 55 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque comprende cloruro de sodio, preferiblemente en una cantidad comprendida entre el 0,1% p/v y aproximadamente el 5% p/v.
- 60 14.- Procedimiento para preparar la composición según las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque comprende las siguientes etapas de:

- (i) mezclar hipromelosa, goma xantana y una parte del maltitol líquido con una parte del agua total para obtener una mezcla homogénea;
  - (ii) mezclar por separado ibuprofeno, fenilefrina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, glicerina y el resto del maltitol líquido con otra parte del agua total, para obtener una mezcla homogénea;
- 5 (iii) añadir la mezcla de la etapa (ii) a la mezcla de la etapa (i);
- (iv) añadir el resto del agua.
- 10 15.- Composición según las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en medicina, preferiblemente para su uso en el tratamiento de síntomas de gripe y resfriado, tales como fiebre, dolor, dolor de garganta, obstrucción nasal y de los senos paranasales.