

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 793**

51 Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2014 PCT/CA2014/000090**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14117265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2014 E 14745596 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2950823**

54 Título: **Composiciones de mentol líquido**

30 Prioridad:

01.02.2013 US 201361759839 P

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

27.04.2021

73 Titular/es:

**DDROPS COMPANY (100.0%)
126 Trowers Roads
Woodbridge, Ontario L4L 5Z4, CA**

72 Inventor/es:

**VIETH, SIMON, GEORGE;
TEMOVSKY, CHRIS, JAMES y
VIETH, REINHOLD, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 821 793 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 de mentol líquido

5 Campo de la invención

La presente invención es una composición de materia adecuada para la administración de mentol líquido en forma líquida y, en particular, para la administración de mentol líquido en forma de gota.

10 Antecedentes de la invención

15 El mentol se conoce como aceite esencial porque sus vapores tienen una "esencia" aromática. El sabor y el olor del mentol son agradables y alivian los síntomas de los resfriados o la gripe [1 Paul IM, Beiler JS, King TS, et al. Vapor Rub, Petrolatum, and No Treatment for Children with Nocturnal Cough and Cold Symptoms. Pediatrics 2010;126(6):1-8]. Muchos productos para la administración de aceites esenciales incorporan combinaciones de aceites esenciales que incluyen mentol y son para uso tópico. Normalmente, los productos de aplicación tópica que comprenden mentol en una base de aceite son semisólidos a temperatura ambiente. Un ejemplo de un producto de este tipo es Vics VapoRub®.

20 La patente estadounidense 7138394 [Schwarz y Welsspapier] enseña el uso de una composición para la administración tópica de medicación en crema analgésica no esteroideo que comprende entre sus ingredientes mentol junto con alcanfor y triglicéridos de cadena media (MCT). Esta mezcla es un semisólido a temperatura ambiente. La solubilización del analgésico no esteroideo en la crema tópica se logró con el uso de triglicéridos de cadena media junto con la combinación de mentol y alcanfor. Los productos semisólidos y las cremas no se prestan para medir con
25 precisión la cantidad de compuesto utilizado o aplicado.

El mentol también se usa comúnmente como un componente de los remedios para el resfriado que se ingieren por vía oral. Un ejemplo es un grupo de productos comercializados bajo la marca Halls®. Por lo general, estos se envasan como pastillas de caramelo duro envueltas. Estas pastillas contienen como dosis terapéutica hasta 10 mg de mentol
30 cada una. Uno de estos productos incluye entre sus ingredientes MCT, Halls Mountain Berry con Soothing Honey Center (ingrediente activo: mentol 2.5 mg. Ingredientes inactivos: ácido cítrico; aceite de semilla de algodón; jugo de baya de saúco; aromas; jengibre; jarabe de glucosa; glicerina; miel; limoncillo; Aceite MCT; salvia; lecitina de soja; sacarosa; agua; tomillo blanco).

35 Una revisión realizada por la Administración Federal de Drogas (FDA) en los Estados Unidos concluyó que la dosis de mentol requerida para el efecto antitusivo (es decir, supresor de la tos) es de al menos 5 mg [Federal Register/Vol 52, No. 155/miércoles 12 de agosto de 1987, página 39946]. Los productos líquidos para el tratamiento de la tos se presentan generalmente en forma de jarabe y contienen mentol como agente terapéuticamente activo en el rango de dosis de 5 a 20 mg por dosis, con cada dosis proporcionada en el volumen general de una cucharada (5 ml). Un
40 ejemplo de tal producto es Buckley's Mixture®. Las preparaciones orales líquidas que contienen mentol son jarabes a base de agua, lo que requiere la inclusión de solubilizantes que mantienen el mentol en la fase líquida.

El mentol puro es sólido a temperatura ambiente, con un punto de fusión de 42 grados centígrados. El mentol es poco soluble en preparaciones a base de agua, pero se disuelve fácilmente en alta concentración en alcohol. El mentol
45 también es soluble en aceites, incluido el MCT. Sin embargo, a concentraciones más altas, estas soluciones suelen ser semisólidas y cerosas a temperatura ambiente (18-23 °C). Además, como se discutirá a continuación, estas formulaciones de aceite exhiben típicamente un efecto de histéresis de temperatura que normalmente mitiga su uso para la administración de una composición de mentol líquida.

50 Además, entre las dificultades asociadas con los enfoques de la técnica anterior para el uso de mentol se encuentran que muchos de los productos son semisólidos y son adecuados sólo para aplicación tópica o para inhalación. Las preparaciones semisólidas no son adecuadas para uso oral porque no se pueden medir de forma fiable. Como tal, debido a su tendencia a ser semisólidas, cerosas o similares a ungüentos, las preparaciones de mentol en aceite se utilizan para aplicación tópica sobre la piel.

55 A menudo, estos productos se añaden a un vaporizador y no son para uso oral, porque la magnitud de una dosis oral debe obtenerse por medios que sean simples, precisos y dispensados de forma fiable. Otros productos de mentol están al estilo de los dulces, o el mentol está presente como un componente del jarabe para la tos convencional de mal sabor que debe administrarse por cucharadas.

60 Están disponibles a través de Internet otros productos de mentol líquidos no especificados de concentración no especificada, y que algunas personas usan para añadir mentol a los cigarrillos.

65 Además, una receta alternativa para un producto de mentol es disolver dos volúmenes de cristales de mentol en un volumen de etanol (<http://nu-vapor.com/forum/diy-liquids/1604-diy-menthol-drops-make-your-own.html>). La dificultad con este tipo de producto es la naturaleza poco confiable del etanol, que es volátil y, por lo tanto, da como resultado

una concentración poco confiable de mentol que está influenciada por la cantidad de evaporación de etanol que ocurre con el tiempo. A medida que el alcohol se evapora con el almacenamiento, la concentración de mentol eventualmente alcanzará un nivel suficientemente elevado para causar solidificación.

5 Las preparaciones de mentol a base de agua están comúnmente disponibles, pero por necesidad, están relativamente diluidas y típicamente requieren el consumo de al menos 1 cucharada de líquido.

Alternativamente, Tonori et al [EP1640022 A1] enseñan que MCT es útil para disolver mentol en un intervalo de 0.5 a 10 veces en peso. Sin embargo, su técnica requiere la preparación de la composición calentando a 80 °C y luego la emulsión de la mezcla para preparar una emulsión que contiene mentol. La composición descrita por Tonori et al se utilizó para proporcionar una emulsión de L-mentol en una grasa o aceite junto con agua y un tensioactivo para ser utilizado durante la cirugía endoscópica para inhibir la contracción del tracto digestivo. La patente de Tonori et al no revela nada sobre los comportamientos de solidificación del mentol en MCT y no ofrece información sobre la idoneidad de una composición de mentol líquido para su uso como supresor líquido de la tos.

15 Como tal, no existe ningún producto adecuado para el mercado de farmacias convencional que proporcione una forma de proporcionar una solución líquida concentrada de mentol de manera que sea posible obtener una dosis terapéutica (aproximadamente 5-20 mg de mentol) en una o dos gotas de líquido.

20 Un producto de este tipo, si está disponible actualmente, tendría un gran atractivo en una amplia variedad de edades de los consumidores.

Sin embargo, aunque el mentol es un aceite líquido cuando está por encima de 42 °C y es soluble en aceite, el objetivo de una dosis significativa de mentol en una sola gota de aceite sigue siendo problemático. La mayor dificultad es que si el producto de mentol se vuelve semisólido, es inútil para consumo oral a menos que se recaliente a una temperatura más alta.

Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de un producto de mentol líquido sin alcohol, sin base de agua, que proporcione una dosis terapéutica reproducible de manera constante y que vuelva a ser líquido a temperatura ambiente (por ejemplo, 18-23 °C), incluso después de haber sido previamente solidificado a una temperatura más baja, lo que se esperaría que ocurriera durante el transporte o almacenamiento regular.

También se preferiría un producto adecuado para la administración mediante dispensación preferiblemente de una sola gota de forma precisa y fiable.

35 Como tal, para superar las dificultades de la técnica anterior, sería ventajoso proporcionar una composición de mentol líquida que fuera adecuada para la administración como un material líquido, y más preferiblemente, proporcionar una composición de mentol líquida para la administración en una forma de gota. Por consiguiente, sería ventajoso proporcionar una composición de mentol líquida que obvia o mitiga al menos una de las desventajas mencionadas anteriormente de la técnica anterior.

Además, también sería una ventaja de la presente invención proporcionar una nueva composición que sea útil como medicación para aliviar los síntomas de resfriados o gripe.

45 Sumario de la invención

Las ventajas expuestas anteriormente, así como otros objetos y metas inherentes a las mismas, son proporcionadas al menos parcial o totalmente por las composiciones y soluciones líquidas de mentol de la presente invención, y su uso, como se expone a continuación.

50 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso como remedio en el tratamiento de la tos o síntomas de resfriados, con o sin síntomas de gripe, en la que la composición comprende (i) 5-42.3 % de mentol por peso total disuelto en un aceite digerible, caracterizado porque dicho aceite digerible es un aceite de triglicéridos de cadena media por lo que dicha composición es un líquido a 20 °C luego de elevarse a esa temperatura desde una temperatura más baja a la que se encontraba previamente la preparación de mentol en aceite semisólido.

En una realización, la composición se usa como remedio para el resfriado para tomarse por vía oral o tópica o inhalarse.

60 En una realización, la presente invención incorpora un sistema de administración para dispensar la composición mencionada anteriormente.

En una realización, la presente invención se refiere al uso del sistema de suministro mencionado anteriormente para dispensar la composición mencionada anteriormente como remedio para la tos y el resfriado.

65

En una realización de la presente invención, la composición se proporciona en un vial que está tapado con un gotero, y preferiblemente un tapón dispensador de gotero vertical que está disponible comercialmente como un Eurodropper.

Descripción de las realizaciones preferidas

5 En el desarrollo de la presente invención, se observó que, aunque los aceites, en general, pueden disolver el mentol, el principal problema que debía superarse era que los aceites se volvían semisólidos fácilmente en presencia de mentol. Incluso si inicialmente son líquidos a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 18-23 °C), una vez que los aceites que contienen altas concentraciones de mentol se enfrían por debajo de la temperatura ambiente, pueden volverse irreversiblemente semisólidos. Esto puede suceder si las soluciones de aceite de mentol se refrigeran o se exponen a temperaturas invernales durante la temporada en la que la tos y los resfriados ocurren con mayor frecuencia. Esta histéresis basada en la temperatura hace que la mayoría de los productos de mentol a base de aceite no sean adecuados para dispensar como dosis oral, porque los semisólidos son difíciles de medir con precisión. Aunque es posible volver a licuar soluciones de mentol en aceite recalentándolas, la necesidad de un tratamiento especial del producto por parte de los clientes es muy inadecuada para productos destinados a la venta en el mercado masivo servidos por farmacias convencionales, minoristas de alimentos y de consumo masivo.

20 Como tal, como resultado de esta histéresis de temperatura, la temperatura de transición entre el estado líquido a semisólido (es decir, congelación) de las preparaciones de mentol en aceite difiere de la temperatura de transición del estado semisólido a líquido (es decir, derretir). Es decir, la temperatura de transición difiere, dependiendo de si la preparación alcanza la temperatura ambiente después de estar a baja temperatura, cuando se compara con su temperatura de transición al volver a la temperatura ambiente después de estar a una temperatura más cálida.

25 Por tanto, este fenómeno de histéresis se caracteriza por transiciones de estado en las que la temperatura de fusión y la temperatura de congelación son diferentes.

30 Los aceites comestibles preferidos que pueden disolver el mentol pueden incluir aceites tales como MCT, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de canola y similares. Lo más preferiblemente, el aceite comestible es un triglicérido de cadena media, ya que estos aceites MCT exhiben la menor cantidad de histéresis basada en la temperatura.

35 Los aceites de triglicéridos de cadena media (MCT) se aíslan preferiblemente del aceite vegetal por destilación. Los triglicéridos de cadena media de uso en la práctica de la invención tienen preferiblemente longitudes de cadena de carbono de 6-12 y, preferiblemente, el medio de composición comprende al menos 95 % de triglicéridos que tienen una longitud de cadena de carbono seleccionada entre 8-10. Los triglicéridos de cadena media se obtienen preferiblemente del aceite extraído de la fracción seca y dura del endospermo de Cocos nucifera L o del endospermo seco de Elaeis guineensis Jacq. Por lo general, consisten en una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico (C8I-1 1602) y de ácido cáprico (C10I -12002). Los aceites preferidos contienen no menos del 95 % de ácidos grasos saturados que tienen de 8 a 10 átomos de carbono y, preferiblemente, el aceite es una solución transparente.

40 De acuerdo con la realización preferida de la presente invención, el nivel de mentol en el aceite está entre el 5 y el 15 % en peso, y más preferiblemente entre el 5 y el 42.3 % en peso.

45 La dosis de mentol se puede dispensar como una sola gota de solución de aceite que proporciona entre 5 y 20 mg de mentol, y lo más preferiblemente, aproximadamente 10 mg de mentol.

50 En la práctica de la presente invención, la composición se administra preferiblemente como una única gota de líquido para ser consumida por el usuario. Hemos descubierto que una botella de Eurodropper suministrará de manera confiable al menos 10 mg de mentol en una sola gota (aproximadamente 28 mg de líquido).

55 En una realización, la presente invención proporciona además un artículo envasado que comprende un vial preferiblemente de vidrio tapado con un Eurodropper y una composición contenida en el mismo, en el que dicha composición es una solución líquida de mentol, como se describe en el presente documento, para tratar eficazmente una tos y/o resfriado.

Preferiblemente, el artículo empaquetado comprende un vial en cuya abertura se inserta un accesorio Eurodropper para dispensar gotas individuales y un tapón de rosca para encerrar completamente el contenido.

60 La presente composición proporciona ventajosamente mentol en una forma que se administra fácilmente a un ser humano. Cuando se toma directamente por la boca o se lame o inhala de una superficie, la composición tiene un sabor deseable y es fácil de consumir. Además, la alta concentración de mentol por unidad de volumen de la composición da como resultado un volumen mínimo de líquido a administrar para lograr el efecto terapéutico deseable.

65 La presente composición también puede incluir una o más vitaminas liposolubles, que incluyen, por ejemplo, vitamina A, vitamina E, caroteno, licopeno, luteína, vitamina D o vitamina K.

Además, la composición de la presente invención también puede incluir uno o más aceites esenciales. Estos aceites esenciales pueden incluir aceite de alcanfor, aceite de lavanda, aceite de rosa, aceite de eucalipto, aceite de árbol de té, aceite de jengibre, menta, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de orégano, incienso, mirra, aceite de canela, gaulteria, manzanilla, aceite de naranja, aceite de limón.

Sin embargo, no se excluye la adición de otras vitaminas y aceites esenciales.

La composición se puede utilizar como remedio en el tratamiento de la tos o síntomas de resfriados o en el tratamiento de toses o síntomas de resfriados con o sin síntomas de gripe.

Normalmente, la composición está destinada a ser consumida chupando o lamiendo una gota de material de una superficie, tal como la piel del usuario, o la gota se puede administrar directamente en la boca del usuario.

Alternativamente, la presente invención puede usarse por inhalación, para el tratamiento de la tos o síntomas de resfriados, con o sin síntomas de gripe.

Las composiciones de la presente invención también se pueden usar como tratamiento tópico, en el tratamiento de, por ejemplo, dolores locales o picaduras de insectos.

En otra realización más, la presente invención proporciona un artículo envasado, preferiblemente como un frasco de vidrio o plástico comprimible, con la composición de la presente invención contenida en el mismo. Por tanto, el artículo envasado contiene una composición farmacéutica contenida en el mismo, en la que dicha composición farmacéutica es terapéuticamente eficaz para tratar los síntomas del resfriado común. Preferiblemente, el material de envasado comprende un vial tapado del que se extrae la solución de mentol usando un gotero calibrado o una jeringa.

Alternativamente, el material de envasado es un vial de plástico tapado con una boquilla que tiene una abertura, por lo que el vial se puede invertir y las gotas de la abertura se cuentan a medida que se exprimen del vial.

Por tanto, los presentes inventores han descubierto una composición que es particularmente adecuada para la administración de mentol de una manera sencilla adecuada para niños y adultos, y una característica de la presente invención es que se proporciona una solución líquida de la composición que es adecuada para la administración en forma de una gota. Preferiblemente, la gota se proporciona mediante el uso de un Eurodropper, pero alternativamente, la presente composición puede extraerse en una jeringa o un gotero para su administración, por ejemplo, a un mamífero y, en particular, a un ser humano. Se ha descubierto que se pueden fabricar soluciones de mentol en aceite de triglicéridos de cadena media para proporcionar una dosis terapéutica o farmacéutica completa, que es de aproximadamente 10 mg de mentol por gota.

Ejemplos

Las ventajas de la presente invención se demostrarán ahora mediante la siguiente discusión.

Ejemplo 1 - Determinación de la estabilidad de la fase de mentol en aceite y descubrimiento del fenómeno de histéresis de la temperatura de transición de fase.

El mentol utilizado fue (1R, 2S, 5R)-5-mentol-2-(1-metiletil)-ciclohexanol con un peso molecular de 156.27 y un punto de fusión de 42 °C. El mentol cristalino se combinó con los diversos aceites en una base peso por peso y se disolvió completamente en cada aceite a 40 °C. Los porcentajes de mentol indican el porcentaje de mentol como proporción del peso total de la preparación. La Tabla 1 muestra el estado de cada preparación de mentol con los diversos aceites a medida que se enfriaron a 23 °C. El término "sólido" se refiere a una composición no líquida, o al menos semisólida, no vertible a temperatura ambiente y que a menudo presenta cristalización u otra falta de homogeneidad bifásica. De los diversos aceites que probamos, encontramos que el mentol en el aceite de triglicéridos de cadena media (MCT) permanece líquido a temperatura ambiente hasta un 48.7 % de mentol, una concentración más alta que todos los demás aceites. El aceite de canola fue el siguiente más adecuado de los probados, que permaneció líquido a temperatura ambiente hasta un 35.9 % de mentol.

Tabla 1 - Estado del mentol en aceite después de enfriar de 40 °C a temperatura ambiente (23 °C)

% de Mentol	29.5 %	35.9 %	42.3 %	48.7 %	55.1 %
MCT	Líquido	Líquido	Líquido	Líquido	Sólido
Maíz	Líquido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido

Cacahuete	Líquido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Girasol	Líquido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Canola	Líquido	Líquido	Sólido	Sólido	Sólido
Glicerina	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido

Las preparaciones de la Tabla 1 se enfriaron a 4 °C, lo que dio como resultado la solidificación de todas las preparaciones excepto el mentol al 29.5 % en MCT. Luego, las preparaciones se volvieron a poner a temperatura ambiente y se dejaron reposar durante 12 horas. Eso produjo las observaciones que se muestran en la Tabla 2, que permanecieron en estado estable como se muestra en la tabla durante al menos una semana. Inesperadamente, el estado de las preparaciones de mentol en aceite a temperatura ambiente puede diferir dependiendo de si la temperatura ambiente se logró mediante calentamiento o enfriamiento. Más específicamente, se encontró que la temperatura de congelación difiere sustancialmente de la temperatura de fusión para una variedad de preparaciones de mentol en aceite.

También se descubrió que el mentol en estado sólido en las preparaciones de aceite, al volver a la temperatura ambiente, no regresa instantáneamente al estado líquido. Esto representa un comportamiento impredecible del producto que es altamente indeseable en manos de un consumidor. Un producto de mentol líquido comercialmente viable debe exhibir un comportamiento líquido predecible a una temperatura especificada. La fusión rápida, por ejemplo, en 5 minutos, asegurará que la preparación se pueda dispensar esencialmente a pedido siempre que esté a temperatura ambiente (por ejemplo, 20 °C). Sin embargo, la fusión lenta requerirá que el producto se mantenga más tiempo a 20 °C antes de dispensarlo o que se mantenga a una temperatura más alta.

Se preparó una preparación de aceite de canola con mentol. Se disolvieron 1.5 gramos de mentol en 8.5 gramos de canola a 40 °C hasta que se observó que la preparación tenía una sola fase líquida. También se preparó una preparación similar de mentol en MCT. Las muestras se mantuvieron a 4 °C hasta que se completó cualquier cambio de fase; El MCT-mentol permaneció líquido, mientras que la canola-mentol se solidificó. Luego, ambas muestras se volvieron a poner a 20 °C y se observó la tasa de cambio de fase. MCT-mentol permaneció líquido en el rango de temperatura investigado. Después de 5 minutos, la preparación de canola-mentol permaneció predominantemente sólida e indispensable mediante un gotero. Después de 10 minutos, la muestra volvió a un estado predominantemente líquido, pero todavía presentaba cristales sólidos que perjudicarían la capacidad de dispensación gota a gota y la consistencia de la dosis. Después de 15 minutos, la preparación de canola-mentol estaba completamente líquida.

Mientras que el 15 % de mentol en MCT permaneció líquido y dispensable en el rango de temperaturas investigado, el mentol en canola exhibió un tiempo de transición de fase de 15 minutos antes de alcanzar un estado estable dispensable.

Tabla 2 - Estado de mentol en aceite de 4 °C, calentado a temperatura ambiente (23 °C) durante 24 h.

% de Mentol	29.5 %	35.9 %	42.3 %	48.7 %	55.1 %
MCT	Líquido	Líquido	Líquido	Sólido	Sólido
Maíz	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
% de Mentol	29.5 %	35.9 %	42.3 %	48.7 %	55.1 %
Cacahuete	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Girasol	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Canola	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Glicerina	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido

De especial interés, se descubrió que la solución de mentol en aceite MCT exhibía características especialmente deseables, por lo que permanecía líquida a temperatura ambiente a través de un rango más amplio de porcentajes de mentol, incluso después de haber sido previamente solidificado a 4 °C. Por ejemplo, mientras que una preparación al 29.5 % de mentol en aceite era líquida a temperatura ambiente, 23 °C, tanto para aceite MCT como de canola cuando

se llegó a través del enfriamiento, la misma preparación de aceite de canola era sólida cuando se alcanzó la temperatura ambiente a través de calefacción.

Ejemplo 2 - Aclaración de la histéresis de la temperatura de transición de fase en preparaciones de mentol en aceite

Se prepararon soluciones de mentol en aceite a concentraciones de mentol al 20 %, 25 % y 30 % (como porcentaje del peso total de la preparación) en aceites MCT, maíz, canola, girasol y cacahuete. Las soluciones se mantuvieron a 40 °C para asegurar la completa disolución del mentol en los aceites. Luego, las muestras se colocaron en una incubadora de temperatura controlada y las temperaturas se disminuyeron gradualmente en decrementos de 2 °C (de 40 °C a 2 °C), manteniendo las muestras durante 12 horas entre decrementos. Las muestras se observaron después de cada período de retención para determinar si había tenido lugar la transición de fase (de líquido a sólido). Los puntos de congelación resultantes se muestran en la TABLA 3, a continuación.

Tabla 3 - Punto de congelación para preparaciones de mentol en aceite en un rango de concentraciones de mentol (% p/p)

	20 %	25 %	30 %
MCT	< 2 °C	< 2 °C	4 °C
Maíz	6 °C	8 °C	14 °C
Canola	6 °C	12 °C	14 °C
Girasol	6 °C	12 °C	14 °C
Cacahuete	6 °C	8 °C	14 °C

Por ejemplo, una preparación de mentol al 30 % en aceite de canola (% p/p) solidificará cuando se enfríe a 14 °C. Una preparación de mentol al 30 % en MCT (% p/p) solidificará a 4 °C.

A continuación, las muestras se dejaron reposar a 2 °C durante > 24 horas para permitir que todas las transiciones de fase alcanzaran el equilibrio. El incremento de temperatura comenzó entonces de una manera similar a los experimentos de declinación de temperatura mencionados anteriormente (es decir, 2 °C aumenta con períodos de mantenimiento de 12 horas). Las muestras se observaron después de cada período de retención para determinar si había tenido lugar la transición de fase (de sólido a líquido). Los puntos de fusión resultantes se muestran en la TABLA 4, a continuación.

Tabla 4 - Punto de fusión de las preparaciones de mentol en aceite en un rango de concentraciones de mentol (% p/p)

	20 %	25 %	30 %
MCT	< 2 °C	< 2 °C	12.5 °C
Maíz	16.5 °C	23 °C	26 °C
Canola	16.5 °C	23 °C	26 °C
Girasol	16.5 °C	21 °C	26 °C
Cacahuete	16.5 °C	21 °C	26 °C

Por ejemplo, una preparación de mentol al 30 % en aceite de canola (% p/p) es sólida a 4 °C y se volverá líquida una vez que alcance los 26 °C. Una preparación de 30 % de mentol en MCT (% p/p) se volverá líquida una vez que alcance los 12.5 °C.

Después se calcularon los resultados de histéresis de temperatura de transición de fase y se presentan en la TABLA 5 con el entendimiento de que generalmente se prefiere un valor menor para la histéresis de temperatura de transición de fase a uno mayor desde una perspectiva de comercialización. Esto se deriva de la necesidad de un producto que, para ser comercialmente viable, deba soportar temperaturas frías de solidificación y luego volver a un estado líquido sin necesidad de tratamiento a temperaturas superiores a la temperatura ambiente.

TABLA 5 - Histéresis de temperatura de transición de fase (es decir, T_{fusión}-T_{congelación}) para preparaciones de mentol en aceite en un rango de concentraciones de mentol (% p/p)

	20 %	25 %	30 %
MCT	N/A	N/A	8.5 °C
Maíz	10.5 °C	15 °C	12 °C
Canola	10.5 °C	11 °C	12 °C
Girasol	10.5 °C	9 °C	12 °C
Cacahuete	10.5 °C	13 °C	12 °C

5 Por ejemplo, una preparación de mentol al 30 % en aceite de canola (% p/p) presenta un punto de fusión (26 °C) que es 12 °C más alto que su punto de congelación (14 °C). Una preparación de mentol al 30 % en MCT (% p/p) presenta un punto de fusión (12.5 °C) que es 8.5 °C más alto que su punto de congelación (4 °C).

10 Ejemplo 3 - Dispensabilidad gota a gota de una preparación farmacológica y comercialmente deseable de MCT y mentol.

Se fundieron treinta y cinco gramos de mentol cristalino a 43 grados centígrados y se mezclaron en 65 gramos de triglicérido de cadena media. Se dispensaron diez mililitros en un vial de vidrio ámbar de 15 mililitros que estaba equipado con un tapón Eurodropper. Se quitó el tapón de rosca y se dispuso una gota directamente sobre la lengua.

15 Ejemplo 4 - Administración gota a gota de una dosis de mentol farmacológica y comercialmente deseable

20 Se fundieron treinta y cinco gramos de mentol cristalino calentando a 43 grados centígrados y el mentol líquido se mezcló con 65 gramos de aceite de triglicéridos de cadena media y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se dispensaron diez mililitros de la solución de mentol en MCT en un vial de vidrio ámbar de 15 mililitros, que estaba equipado con un tapón Eurodropper. Se quitó el tapón de rosca y se invirtió el vial para permitir que se tomaran muestras de cinco gotas de la solución para su análisis de acuerdo con la metodología de la Farmacopea de los Estados Unidos. El resultado de la prueba mostró que cada gota de la composición proporcionó 10 miligramos de mentol.

25 Ejemplo 5 - Consistencia gota a gota de la preparación de mentol en aceite mediante un gotero de desplazamiento pasivo de estilo euro integral

30 Se fundieron treinta y cinco gramos de mentol cristalino calentando a 43 grados centígrados y el mentol líquido se mezcló con 65 gramos de aceite de triglicéridos de cadena media y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se dispensaron diez mililitros de la solución de mentol en MCT en un vial de vidrio ámbar de 15 mililitros, que estaba equipado con un tapón Eurodropper. Se quitó el tapón de rosca y se invirtió el vial para dispensar una gota en una báscula. El vial se volvió a tapar y se colocó en posición vertical durante un minuto. El procedimiento para dispensar, pesar y volver a tapar se repitió un total de 50 veces. Se encontró que el peso de la gota era 27.4 ± 0.3 mg (media \pm desviación estándar). En comparación, el peso de la gota de un mentol al 35 % en una preparación de aceite de maíz fue 29.7 ± 1.1 mg, o 3.8 veces más variable que las gotas de MCT.

35 Ejemplo 6 - Administración gota a gota de una preparación de mentol en aceite con aceites esenciales y vitaminas añadidas

40 Se disolvieron veinte gramos de mentol cristalino en 80 gramos de MCT a 43 °C. A esta preparación se le añadieron 10 gramos de aceite de eucalipto y suficiente vitamina D3 (colecalfiferol) para producir una concentración de 345 microgramos por mililitro. Se dispensaron diez mililitros de la solución en un vial de vidrio ámbar de 15 mililitros, que estaba equipado con un tapón Eurodropper. Se quitó el tapón de rosca y se invirtió el vial para dispensar una gota en una báscula. El vial se volvió a tapar y se colocó en posición vertical durante un minuto. El procedimiento para dispensar, pesar y volver a tapar se repitió un total de 50 veces. El procedimiento se repitió también con una preparación al 20 % de mentol en MCT, sin aceites esenciales y vitaminas añadidas. Ambos tipos de preparaciones exhibieron virtualmente los mismos pesos de gota y consistencia de pesos de gota. Esto indicó que la presencia o ausencia de aceites esenciales u otros aditivos disueltos, como vitaminas, no influyó en el comportamiento del preparado.

50 Por tanto, es evidente que se ha proporcionado, de acuerdo con la presente invención, una composición líquida de mentol que satisface completamente las metas, objetivos y ventajas expuestos anteriormente. Por lo tanto, habiendo

descrito realizaciones específicas de la presente invención, se entenderá que se pueden sugerir alternativas, modificaciones y variaciones de la misma a los expertos en la técnica, y que se pretende que la presente especificación abarque todas las alternativas, modificaciones y variaciones como caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5 Además, para mayor claridad y a menos que se indique lo contrario, la palabra “comprende” y variaciones de la palabra como “que comprende” y “comprende”, cuando se usa en la descripción y las reivindicaciones de la presente especificación, no pretende excluir otras aditivos, componentes, enteros o pasos. Además, la invención descrita
10 ilustrativamente en el presente documento puede practicarse de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento que no se divulgue específicamente en el presente documento.

Además, palabras como “sustancialmente” o “esencialmente”, cuando se usan con un adjetivo o adverbio, tienen la intención de mejorar el alcance de la característica particular; por ejemplo, sustancialmente plano pretende significar
15 plano, casi plano y/o que exhibe características asociadas con un elemento plano.

Además, el uso de los términos “él”, “de él” o “su” no está destinado a dirigirse específicamente a personas del género masculino, y podría leerse fácilmente como “ella”, “de ella”, o “su”, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar como remedio en el tratamiento de la tos o síntomas de resfriados, con o sin síntomas de gripe, donde dicha composición comprende:
- 5 (i) 5 – 42.3 % de mentol por peso total disuelto en un aceite digerible,
- caracterizado porque dicho aceite digerible es un triglicérido de cadena media, por lo que dicha composición es un líquido a 20 °C después de subir a esa temperatura desde una temperatura más baja en el que la preparación de mentol en aceite era previamente semisólida.
- 10 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el % de mentol disuelto en el triglicérido de cadena media es 29.5 – 42.3 %, en peso total.
- 15 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el % de mentol disuelto en el triglicérido de cadena media es del 25 al 30 % en peso total.
4. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la dosis de mentol dispensada en una sola gota de 28 mg de la composición líquida es 10 mg de mentol.
- 20 5. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente una o más vitaminas liposolubles, o uno o más aceites esenciales.
6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste en:
- 25 (i) el 5 – 42.3 % de mentol en peso total disuelto en el aceite digerible; y también incluyendo opcionalmente una o más vitaminas solubles en grasa, o uno o más aceites esenciales.
7. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que dichas vitaminas son vitamina A, vitamina E, caroteno, licopeno, luteína, vitamina D o vitamina K, o en la que dichos aceites esenciales son aceite de alcanfor, aceite de lavanda, aceite de rosa, aceite de eucalipto, aceite de árbol de té, aceite de jengibre, menta, aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de orégano, incienso, mirra, aceite de canela, gaulteria, manzanilla, aceite de naranja o aceite de limón.
- 30 8. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste en:
- 35 (i) el 5 – 42.3 % de mentol en peso total disuelto en el aceite digerible.
9. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha composición se toma por vía oral o se inhala.
- 40 10. Un artículo envasado que comprende una botella y una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 ubicada en la botella, en el que dicha botella está equipada con una abertura adecuada para dispensar una gota de dicha composición a la vez.
- 45 11. Un artículo envasado de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha botella va acompañada de un gotero adecuado para dispensar una gota a la vez, una botella de vidrio equipada con un dispensador para dispensar una gota a la vez, o una botella de plástico para apretar equipada con una apertura adecuada para dispensar una gota a la vez.
- 50 12. Un artículo envasado de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que una gota dispensada tiene un peso de 28 mg.