(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 633 106**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/30 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2011** **PCT/KR2011/000367**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011** **WO11093612**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2011** **E 11737251 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2531180**

(54) Título: **Composición oral compleja que comprende pseudoefedrina y levocetirizina**

(30) Prioridad:

01.02.2010 KR 20100009314

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.09.2017

(73) Titular/es:

HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR

(72) Inventor/es:

WOO, JONG SOO;
PARK, JAE HYUN;
KIM, YONG IL;
NA, YOUNG JUN;
KIM, MIN JUNG y
LEE, YUN AH

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 633 106 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 oral compleja que comprende pseudoefedrina y levocetirizina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición oral compleja que comprende pseudoefedrina y levocetirizina, que muestra una velocidad de liberación mejorada de levocetirizina y que no muestra un comportamiento de liberación retrasada incluso después de un periodo largo de conservación.

Antecedentes de la invención

La pseudoefedrina se ha empleado en combinación con cetirizina para tratar enfermedades alérgicas perennes o estacionales, que incluyen la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea. Las formulaciones complejas que se encuentran en el mercado son ZYRTEC PLUS (UCB Pharma) y KOSSAK (Hanmi Pharm Co. Ltd.), en las que la pseudoefedrina muestra una velocidad de liberación sostenida a lo largo de 10 a 12 horas, mientras que la cetirizina muestra una liberación rápida dentro de 2 horas.

La pseudoefedrina presenta un intervalo *in vivo* de 5 a 7 horas y se administra por vía oral 3 o 4 veces/día en dosis divididas. Por tanto, la pseudoefedrina debe prepararse en forma de una formulación de liberación sostenida cuando se emplea en combinación con un fármaco de dosis única, tal como cetirizina, para comodidad del paciente.

Se han desarrollado diversas composiciones complejas que comprenden pseudoefedrina y cetirizina. Por ejemplo, la publicación de patente coreana n.º 2009-26140 describe un comprimido de bicapa compuesto por un segmento de pseudoefedrina que contiene pseudoefedrina e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y un segmento de cetirizina que contiene cetirizina, lactosa y celulosa microcristalina. Sin embargo, el comprimido de bicapa no puede prepararse empleando una máquina de formación de comprimidos de monocapa convencional, sino que es necesario emplear una máquina de compresión para comprimidos especial que sea capaz de comprimir cada una de las formas granulares de los fármacos para producir un comprimido de bicapa.

Además, la publicación de patente coreana n.º 2006-2235 describe una formulación de liberación sostenida que se prepara mediante un método que comprende las etapas de: revestir azúcar blanca con pseudoefedrina HCl; revestir el azúcar blanca revestida con pseudoefedrina HCl con etilcelulosa que es un agente formador de capa de revestimiento para controlar la liberación sostenida de la pseudoefedrina para obtener un núcleo de liberación sostenida; y revestir el núcleo de liberación sostenida con pseudoefedrina y cetirizina. Esta formulación está compuesta de una parte que permite una liberación rápida y una liberación sostenida de la pseudoefedrina, y la parte que permite una liberación rápida de cetirizina.

La levocetirizina, un isómero de la cetirizina, es un antagonista del receptor H1 de histamina y se emplea como agente antihistamínico, que se comercializa en Corea con el nombre comercial XYZAL™ (UCB Pharma), que es una formulación de fármaco de liberación rápida que tiene una velocidad de liberación del 80% o más dentro de 30 min. La levocetirizina también se emplea en combinación con pseudoefedrina para tratar enfermedades alérgicas perennes o estacionales, que incluyen la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea.

Sin embargo, es necesario desarrollar una composición compleja que contenga pseudoefedrina y levocetirizina que posea una velocidad de liberación mejorada de levocetirizina y que no muestre un comportamiento de liberación retrasada incluso después de un periodo largo de conservación.

Sumario de la invención

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición oral compleja que comprende pseudoefedrina y levocetirizina, que muestra una velocidad de liberación mejorada de levocetirizina y que no muestra un comportamiento de liberación retrasada incluso después de un periodo largo de conservación.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición oral compleja que comprende:

(i) un núcleo que comprende un agente formador de hidrogel hinchable y pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
(ii) una primera capa de revestimiento que rodea al núcleo y comprende una sustancia soluble en agua; y
(iii) una segunda capa de revestimiento depositada sobre la primera capa de revestimiento, que comprende levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con poli(alcohol vinílico), povidona, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, o una de sus mezclas,

en la que el agente formador de hidrogel hinchable se selecciona del grupo que consiste en polioxietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal, carbómero, goma de xantano, goma de algarrobilla, goma de guar, ácido algínico o su sal, y sus mezclas, y en la que la sustancia soluble

en agua se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y una de sus mezclas.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores objetos y características y otros objetos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención cuando se considera junto con los dibujos adjuntos que muestran, respectivamente:

FIG. 1: las velocidades de liberación de la pseudoefedrina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos 1 a 3;
FIG. 2: las velocidades de liberación de la pseudoefedrina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos 4 a 8;
FIG. 3: el factor de similitud (f2) de los comportamientos de liberación de pseudoefedrina que dependen de la cantidad de la primera capa de revestimiento en las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos 4 a 8;
FIG. 4: las velocidades de liberación de la levocetirizina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos comparativos 1 a 4, y Xyzal;
FIG. 5: las velocidades de liberación de la levocetirizina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos comparativos 8 a 4, y Xyzal;
FIG. 6: las velocidades de liberación de la levocetirizina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos 9 a 13;
FIG. 7: las velocidades de liberación de la levocetirizina dentro de 15 min y 120 min que dependen de la cantidad de la primera capa de revestimiento en las composiciones complejas obtenidas en el ejemplo comparativo 1 y los ejemplos 4 a 6;
FIG. 8: las velocidades de liberación de la levocetirizina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos comparativos 1 a 4, y Xyzal para un tiempo de conservación acelerado de 30 min; y
FIG. 9: las velocidades de liberación de la levocetirizina desde las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos 4 a 13, y Xyzal para un tiempo de conservación acelerado de 30 min.

Descripción detallada de la invención

A continuación se ofrece una descripción detallada de la presente invención.

En una composición compleja convencional, una capa de revestimiento que contiene levocetirizina se forma directamente sobre un núcleo que contiene pseudoefedrina. Por tanto, cuando la composición compleja absorbe agua, un agente formador de hidrogel hinchable incluido en el núcleo se hincha para rodear a la capa de revestimiento que contiene levocetirizina, y la levocetirizina que no es liberada se convierte en un hidrogel. Como resultado, el comportamiento de liberación de la levocetirizina desde la capa de revestimiento se retrasa.

Por tanto, los presentes inventores han intentado desarrollar una nueva composición compleja y han descubierto que una capa de revestimiento soluble en agua formada entre el núcleo que contiene pseudoefedrina y la capa de revestimiento que contiene levocetirizina inhibe un comportamiento de liberación retrasada de la levocetirizina que es provocado por el hidrogel, y la capa de revestimiento que contiene levocetirizina, que se forma empleando levocetirizina junto con poli(alcohol vinílico), povidona, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol o una de sus mezclas, minimiza la liberación retrasad durante un periodo de conservación, con lo cual la composición compleja muestra una velocidad de liberación de levocetirizina del 80% o más dentro de 30 min y no muestra un comportamiento de liberación retrasada incluso después de una conservación de 6 meses a 40 °C y una humedad relativa (HR) del 75%.

La composición compleja de la invención se caracteriza porque comprende (i) un núcleo de liberación sostenida de pseudoefedrina, que comprende un agente formador de hidrogel hinchable y pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una primera capa de revestimiento que rodea al núcleo y comprende una sustancia soluble en agua; y (iii) una segunda capa de revestimiento depositada sobre la primera capa de revestimiento que comprende levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con poli(alcohol vinílico), povidona, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol o una de sus mezclas, para permitir la liberación rápida de levocetirizina, en la que el agente formador de hidrogel hinchable se selecciona del grupo que consiste en polioxietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal, carbómero, goma de xantano, goma de algarrobilla, goma de guar, ácido algínico o su sal, y sus mezclas, y en la que la sustancia soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.

(a) Ingrediente activo

El ingrediente activo comprende pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La pseudoefedrina está incluida en el núcleo y la levocetirizina

está incluida en la capa de revestimiento. Todas son útiles para tratar enfermedades alérgicas perennes o estacionales, que incluyen la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea.

Basándose en una dosificación unitaria, la pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 240 mg, y la levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg.

(b) Agente formador de hidrogel hinchable

El agente formador de hidrogel hinchable es un excipiente para la liberación sostenida de la pseudoefedrina. Durante la liberación o *in vivo*, el agente formador de hidrogel hinchable absorbe agua para convertirse en un gel. El agente formador de hidrogel hinchable se selecciona del grupo que consiste en polioxietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal, carbómero, goma de xantano, goma de algarrobilla, goma de guar, ácido algínico o su sal (por ejemplo, alginato de propilenglicol y alginato de sodio), y sus mezclas, preferiblemente polioxietileno.

El agente formador de hidrogel hinchable se emplea en una cantidad que varía de 0,1 a 10 partes en peso, basadas en 1 parte en peso de pseudoefedrina.

El núcleo puede comprender además un aditivo farmacéuticamente aceptable con el agente formador de hidrogel hinchable, y pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

(c) Sustancia soluble en agua como material para formar la primera capa de revestimiento

La sustancia soluble en agua es un material que puede hincharse con el agente formador de hidrogel hinchable en el núcleo. Inhibe el comportamiento de liberación retrasada de la levocetirizina provocado por el hidrogel en la segunda capa de revestimiento, pero no tiene efecto sobre la velocidad de liberación de pseudoefedrina desde el núcleo.

La sustancia soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.

La primera capa de revestimiento puede comprender además un aditivo farmacéuticamente aceptable, así como la sustancia soluble en agua.

La composición compleja de la invención comprende la primera capa de revestimiento en una cantidad del 17% en partes en peso o menor, preferiblemente del 1% al 17% en partes en peso basadas en el núcleo. Cuando la cantidad de la primera capa de revestimiento es mayor que 17% en partes en peso, el comportamiento de liberación de la pseudoefedrina desde el núcleo cambia significativamente.

(d) Material para formar la segunda capa de revestimiento

El material que forma la segunda capa de revestimiento forma la segunda capa de revestimiento con levocetirizina, y se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), povidona, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, o una de sus mezclas.

El material permite la liberación rápida de la levocetirizina e inhibe un comportamiento de liberación retrasada de la levocetirizina durante la conservación.

El material se emplea en una cantidad que varía de 10 a 100 partes en peso, basadas en 1 parte en peso de levocetirizina.

La segunda capa de revestimiento puede comprender además un aditivo farmacéuticamente aceptable, junto con el material que forma la segunda capa de revestimiento, y levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La composición compleja de la invención comprende la segunda capa de revestimiento en una cantidad del 5% al 50% en partes en peso basadas en el núcleo.

Los ejemplos del aditivo farmacéuticamente aceptable incluyen, un agente disgregante, un diluyente, un estabilizante, un ligante, un lubricante y sus mezclas, y una cantidad del aditivo empleado puede controlarse de modo adecuado.

La composición compleja de la invención puede formularse según cualquier método convencional en forma de un comprimido revestido para la administración oral.

De modo específico, la composición compleja de la invención puede formularse mediante un método que comprende las etapas de (1) someter una mezcla de un agente formador de hidrogel hinchable, pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, a una compresión para formar comprimidos para formar un núcleo de liberación sostenida, (2) llevar a cabo un primer revestimiento del núcleo empleando una disolución de revestimiento que se prepara disolviendo una sustancia soluble en agua, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, en un disolvente (por ejemplo, una mezcla de acetona y agua) para formar una primera capa de revestimiento sobre el núcleo, (3) llevar a cabo un segundo revestimiento al núcleo que porta la primera capa de revestimiento empleando una segunda disolución que se prepara disolviendo un material formador de la segunda capa de revestimiento, levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, en un disolvente (por ejemplo, una mezcla de acetona y agua) para formar una segunda capa de revestimiento sobre la primera capa de revestimiento.

La composición compleja oral de la invención muestra una velocidad de liberación de levocetirizina del 80% o más en una disolución de HCl 0,1 N dentro de 30 min en el ensayo de liberación, y no se observa un comportamiento de liberación de levocetirizina en la condición de 40 °C y un humedad relativa (HR) del 75% después de 6 meses de conservación. Por consiguiente, la composición compleja oral de la invención es útil para tratar enfermedades alérgicas perennes y estacionales, que incluyen la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar más a fondo la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplos 1 a 3: Preparación de un comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida (núcleo de liberación sostenida)

Según la composición (unidad: mg) mostrada en la tabla 1, se mezclaron pseudoefedrina HCl (Cheng Fong Chemical, Taiwán), polioxietileno (Dow Chemical, EE. UU.) como agente formador de hidrogel hinchable, hidroxipropilmetilcelulosa (Shinetsu, Japón), goma de xantano (ISP, EE. UU.), y un aditivo que comprende Ludipress (Ludipress; BASF, Alemania), ácido silícico anhidro ligero (Degussa), hidroxitolueno butilado (BHT; UENO Fine Chemical, EE. UU.) y estearato de magnesio, y se formularon para producir un comprimido de liberación sostenida (núcleo de liberación sostenida) que comprende pseudoefedrina empleando una máquina para formar comprimidos (MRC-45, Sejong Pharmatech Co. Ltd., Corea).

Tabla 1

Componente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Núcleo de pseudoefedrina HCl	120,0	120,0	120,0
Polioxietileno	160,0	-	-
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	120,0	-
Goma de xantano	-	-	80,0
Ludipress	300,0	300,0	300,0
Ácido silícico anhidro ligero	10,0	10,0	10,0
BHT	0,3	0,3	0,3
Estearato de magnesio	10,0	10,0	10,0
Total	600,3	560,3	520,3

Ejemplos 4 a 8: Preparación de la composición compleja de la invención (1)

Se preparó una primera y una segunda disolución de revestimiento según la composición mostrada en la tabla 2 y se revistieron sobre el núcleo del comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida obtenido en el ejemplo 1 sucesivamente para obtener una composición compleja.

De modo específico, se disolvieron hidroxipropilmetilcelulosa (Shinetsu, Japón), monoglicérido acetilado (Myvacet; Kerry Bio-Science, EE. UU.) y talco en una mezcla de acetona y agua para obtener la primera disolución de revestimiento. El núcleo se revistió con la primera disolución de revestimiento empleando un aparato de revestimiento (SFC-30C, Sejong Pharmatech) y se secó para formar sobre él una primera capa de revestimiento. Se disolvieron poli(alcohol vinílico) (Kurai, Japón), hidroxipropilcelulosa (Nisso Chemical, Japón) y levocetirizina HCl en una mezcla de acetona y agua para obtener una segunda disolución de revestimiento. El núcleo, que tiene la primera capa de revestimiento, se revistió con la segunda disolución de revestimiento empleando un aparato de revestimiento y se secó para formar una composición compleja que presenta una segunda capa de revestimiento sobre la primera capa de revestimiento. Para el proceso de revestimiento, la temperatura de suministro de aire y la temperatura del producto se ajustaron a 50 °C y 30 °C, respectivamente. Después del proceso de revestimiento se realizó el proceso de secado durante 30 min para eliminar la acetona y el agua residuales.

Tabla 2

Componente		Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Primera disolución de revestimiento	Núcleo de pseudoefedrina	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,5	5,0	20,0	80,0	160,0
	Myvacet	0,5	1,0	4,0	16,0	32,0
	Talco	0,15	0,25	1,0	4,0	8,0
	<Acetona>	<50>	<50>	<200>	<800>	<1600>
	<Agua>	<25>	<25>	<100>	<400>	<800>
Segunda disolución de revestimiento	Poli(alcohol vinílico)	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0
	Hidroxipropilcelulosa	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Levocetirizina HCl	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
	<Agua>	<400>	<400>	<400>	<400>	<400>
	<Acetona>	<40>	<40>	<40>	<40>	<40>
Cantidad total del comprimido		645,65	648,75	667,50	742,50	842,50
Contenido de la primera capa de revestimiento al núcleo (% en peso)		0,5%	1,0%	4,2%	16,7%	33,3%

Ejemplos comparativos 1 a 3: Preparación de una composición compleja convencional

Se preparó una composición compleja convencional de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que se formó una capa de revestimiento de levocetirizina empleando una disolución de revestimiento preparada según la composición indicada en la tabla 3, sin formar la primera capa de revestimiento acuosa.

Tabla 3

Componente	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Núcleo de pseudoefedrina	Ejemplo 1 600	Ejemplo 2 560	Ejemplo 3 520
Hidroxipropilmetilcelulosa	40	40	40
Myvacet	8	8	8
Talco	2	2	2
Levocetirizina HCl	2,5	2,5	2,5
<Agua>	<200>	<200>	<200>
<Acetona>	<200>	<200>	<200>
Cantidad total del comprimido	652,5	612,8	572,8

Ejemplos 9 y 10: Preparación de la composición compleja de la invención (2)

Las composiciones deseadas se prepararon de la misma manera que en el ejemplo 4 empleando el comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida obtenido en los ejemplos 2 y 3 como núcleo, y la composición preparada según la composición indicada en la tabla 4.

Tabla 4

Componente		Ejemplo 9	Ejemplo 10
Primera disolución de revestimiento	Núcleo de pseudoefedrina	Ejemplo 2 560,0	Ejemplo 3 520,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0	5,0
	Myvacet	1,0	1,0
	Talco	0,25	0,25
	<Acetona>	<50>	<50>
	<Agua>	<25>	<25>
Segunda disolución de revestimiento	Poli(alcohol vinílico)	37,0	37,0
	Hidroxipropilcelulosa	3,0	3,0
	Levocetirizina HCl	2,5	2,5
	<Agua>	<400>	<400>
	<Acetona>	<40>	<40>
Cantidad total del comprimido		609,5	569,05

Ejemplos 11 a 13: Preparación de la composición compleja de la invención (3)

Las composiciones deseadas se prepararon de la misma manera que en el ejemplo 4 empleando el comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida obtenido en el ejemplo 1 como núcleo, y la composición preparada según la

composición indicada en la tabla 5. Se empleó povidona (BASF, Alemania) y un copolímero de injerto de PVA-PEG (Kollicoat IR, BASF, Alemania) como material para formar la segunda capa de revestimiento.

Tabla 5

Componente		Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Primera disolución de revestimiento	Núcleo de pseudoefedrina	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0	Ejemplo 1 600,0
	Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0	5,0	5,0
	Myvacet	1,0	1,0	1,0
	Talco	0,3	0,3	0,3
	<Acetona>	<50>	<50>	<50>
	<Agua>	<25>	<25>	<25>
Segunda disolución de revestimiento	Povidona	37,0	-	10,0
	Copolímero de injerto de PVA-PEG		37,0	27,0
	Hidroxipropilcelulosa	3,0	3,0	3,0
	Levocetirizina HCl	2,5	2,5	2,5
	<Agua>	<400>	<400>	<400>
	<Acetona>	<40>	<40>	<40>
Cantidad total del comprimido		648,75	648,75	648,75

Ejemplo comparativo 4: Preparación de una composición compleja comparativa

Las composiciones deseadas se prepararon de la misma manera que en el ejemplo 4 empleando el comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida obtenido en el ejemplo 1 como núcleo, y la composición preparada según la composición indicada en la tabla 6. Se empleó hidroxipropilmetilcelulosa como material para formar la segunda capa de revestimiento.

Tabla 6

	Componente	Ejemplo comparativo 4
Primera disolución de revestimiento	Núcleo de pseudoefedrina	Ejemplo 1 600
	Hidroxipropilmetilcelulosa	5,0
	Myvacet	1,0
	Talco	0,25
	<Acetona>	<50>
	<Agua>	<25>
Segunda disolución de revestimiento	Hidroxipropilmetilcelulosa	40
	Myvacet	8
	Levocetirizina HCl	2
	Talco	2,5
	<Acetona>	<400>
	<Agua>	<40>
Cantidad total del comprimido		658,75

Ejemplo experimental 1: Ensayo de liberación del comprimido de pseudoefedrina de liberación sostenida

Los comprimidos de pseudoefedrina de liberación sostenida obtenidos en los ejemplos 1 a 3 se sometieron a un ensayo de liberación en 900 ml de una disolución de HCl 0,1 N a una velocidad de 50 rpm según el método de las palas (el método de liberación de tipo II descrito en la farmacopea coreana). Además, se realizó un ensayo de liberación con los núcleos que tenían la primera capa de revestimiento que se obtuvieron antes del proceso para formar la segunda capa de revestimiento en los ejemplos 4 a 8.

El efluente se recogió a las 2 hr, 4 hr, y 8 hr después de la liberación, y se calculó la velocidad de liberación de pseudoefedrina empleando el efluente. Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2. Se calculó un factor de similitud (f2) del comportamiento de liberación de pseudoefedrina en los ejemplos 1, y 4 a 8, y el resultado se muestra en la figura 3.

Tal como se muestra en la figura 3, cuando la cantidad de la primera capa de revestimiento es mayor que 17% en peso basado en el peso total del núcleo, el f2 disminuye hasta 50 o menor, lo cual significa un cambio significativo. Por consiguiente, resulta preferible que la cantidad de la primera capa de revestimiento sea del 17% en peso o menor basado en el peso total del núcleo.

Ejemplo experimental 2: Ensayo de liberación de levocetirizina

Las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos comparativos 1 a 4, y en los ejemplos 4 a 13, se sometieron a un ensayo de liberación en 900 ml de una disolución de HCl 0,1 N a una velocidad de 100 rpm según el método de las palas (el método de liberación de tipo II descrito en la farmacopea coreana). El efluente se recogió a los 15, 30, 60 y 120 min después de la liberación, y se calculó la velocidad de liberación de levocetirizina empleando el efluente. Los resultados se muestran en las figuras 4 a 7 con el resultado del ensayo de liberación de un agente de liberación inmediata, Xyzal (UCB Pharma).

Tal como se muestra en las figuras 4 a 7, la liberación de los ejemplos comparativos 1 a 3 se retrasó después de 30 min. Este resultado es consecuencia de que el hidrogel en el núcleo de pseudoefedrina absorbe agua y se hincha para inhibir el comportamiento de liberación de la levocetirizina desde la capa de revestimiento de levocetirizina. Sin embargo, en los ejemplos 4 a 13, en los que se formó una capa de revestimiento acuosa entre el núcleo de pseudoefedrina y la capa de revestimiento de levocetirizina, la velocidad de liberación de levocetirizina fue potenciada. El ejemplo comparativo 4 que comprende hidroxipropilmetilcelulosa como segundo material de revestimiento también mostró una velocidad de liberación potenciada. A partir del resultado, se descubrió que la velocidad de liberación de la levocetirizina no se ve afectada por el núcleo cuando la cantidad de la primera capa de revestimiento es del 1% en peso o más basado en el peso total del núcleo.

Ejemplo experimental 3: Cambio en la velocidad de liberación de la levocetirizina para una conservación acelerada

Las composiciones complejas obtenidas en los ejemplos comparativos 1 a 4, y en los ejemplos 4 a 13, se colocaron en una botella de polietileno de alta densidad y se mantuvieron en la condición de 40 °C y un humedad relativa del 75%. Las muestras se recogieron después de 3 meses y 6 meses del ensayo, y se observó la velocidad de liberación de la levocetirizina de la misma manera que en el ejemplo experimental 2. Los resultados se muestran en las figuras 8 y 9 con el resultado de Xyzal.

Tal como se muestra en las figuras 8 y 9, todos los ejemplos comparativos 1 a 4 mostraron una velocidad de liberación deteriorada en la condición de una conservación acelerada, mientras que todos los ejemplos 4 a 13 mostraron una velocidad de liberación estable.

REIVINDICACIONES

1. Una composición compleja oral que comprende:

(i) un núcleo que comprende un agente formador de hidrogel hinchable y pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
(ii) una primera capa de revestimiento que rodea al núcleo y que comprende una sustancia soluble en agua; y
(iii) una segunda capa de revestimiento depositada sobre la primera capa de revestimiento, que comprende levocetirizina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con poli(alcohol vinílico), povidona, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, o una de sus mezclas,

en la que el agente formador de hidrogel hinchable se selecciona del grupo que consiste en polioxietileno, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal, carbómero, goma de xantano, goma de algarrobilla, goma de guar, ácido algínico o su sal, y una de sus mezclas, y

en la que la sustancia soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y una sus mezclas.

2. La composición compleja oral de la reivindicación 1, en la que el agente formador de hidrogel hinchable se emplea en una cantidad de 0,1 a 10 partes en peso, basadas en 1 parte en peso de pseudoefedrina.

3. La composición compleja oral de la reivindicación 1, en la que la cantidad de la primera capa de revestimiento es del 17% en partes en peso o menos basadas en el núcleo.

4. La composición compleja oral de la reivindicación 3, en la que la cantidad de la primera capa de revestimiento es del 1% al 17% en partes en peso basadas en el núcleo.

5. La composición compleja oral de la reivindicación 1, en la que el agente formador de hidrogel hinchable es polioxietileno, y la sustancia soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.

6. La composición compleja oral de la reivindicación 1, en la que las cantidades de poli(alcohol vinílico), povidona, poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, o una de sus mezclas, son, cada una, de 10 a 100 partes en peso basadas en 1 parte en peso de levocetirizina.

7. La composición compleja oral de la reivindicación 1, en la que la cantidad de la segunda capa de revestimiento es del 5% al 50% en partes en peso basadas en el núcleo.

8. La composición compleja oral de la reivindicación 1, que comprende además un aditivo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición compleja oral de la reivindicación 1, que presenta una velocidad de liberación de levocetirizina del 80% o más en una disolución de HCl 0,1 N en 30 min.

FIG. 1

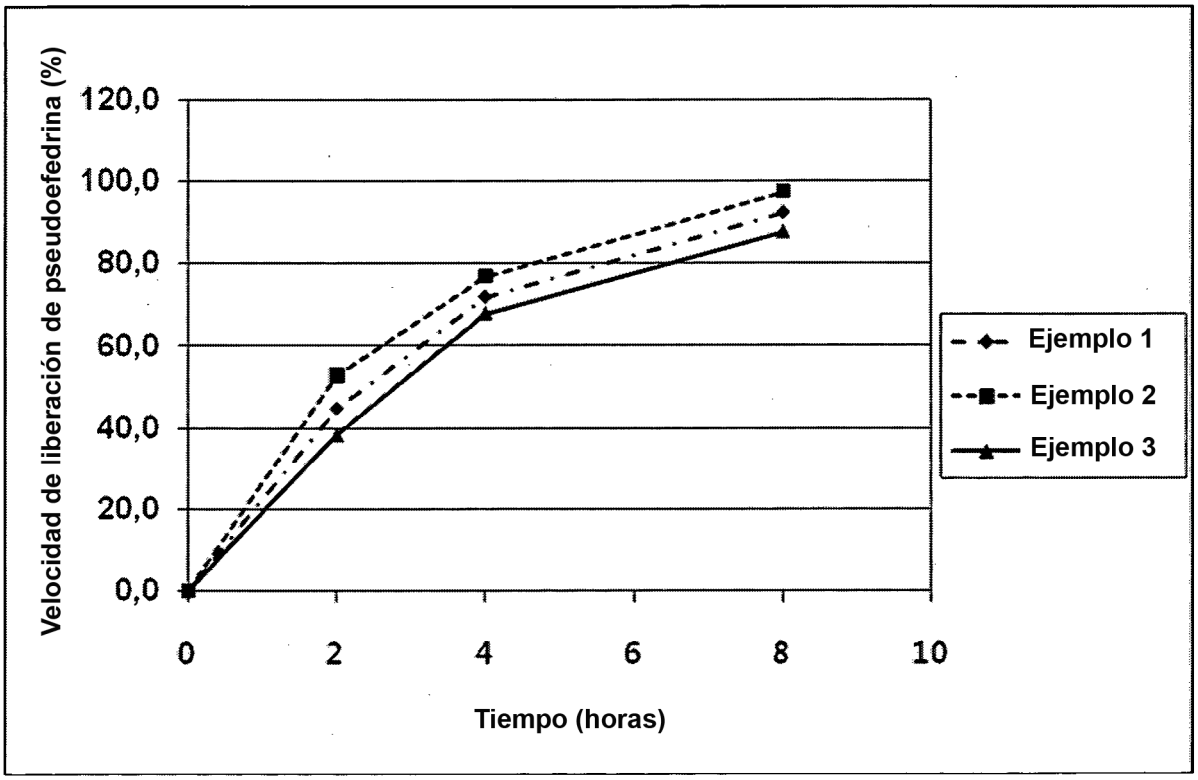

Velocidad de liberación de pseudoefedrina (%)
120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
0
2
4
6
8
10
Tiempo (horas)
Ejemplo 1
Ejemplo 2
Ejemplo 3

FIG. 2

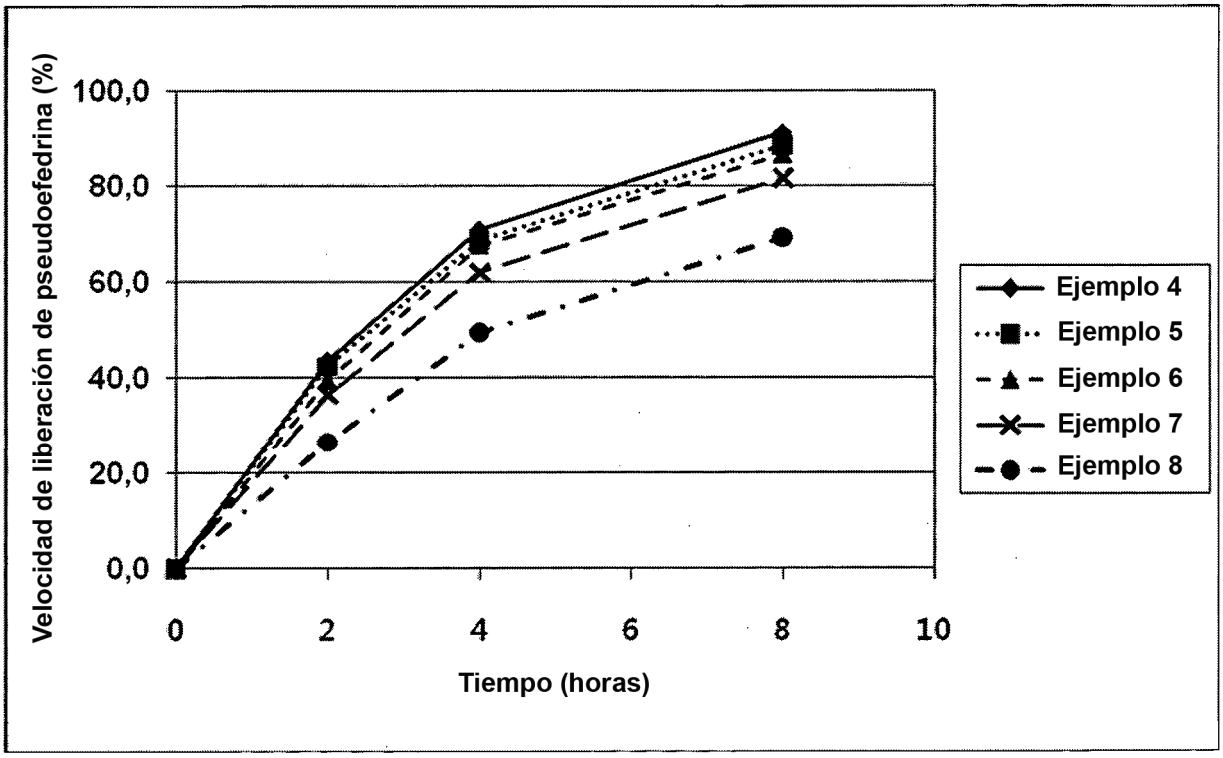

Velocidad de liberación de pseudoefedrina (%)
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
0
2
4
6
8
10
Tiempo (horas)
Ejemplo 4
Ejemplo 5
Ejemplo 6
Ejemplo 7
Ejemplo 8

FIG. 3

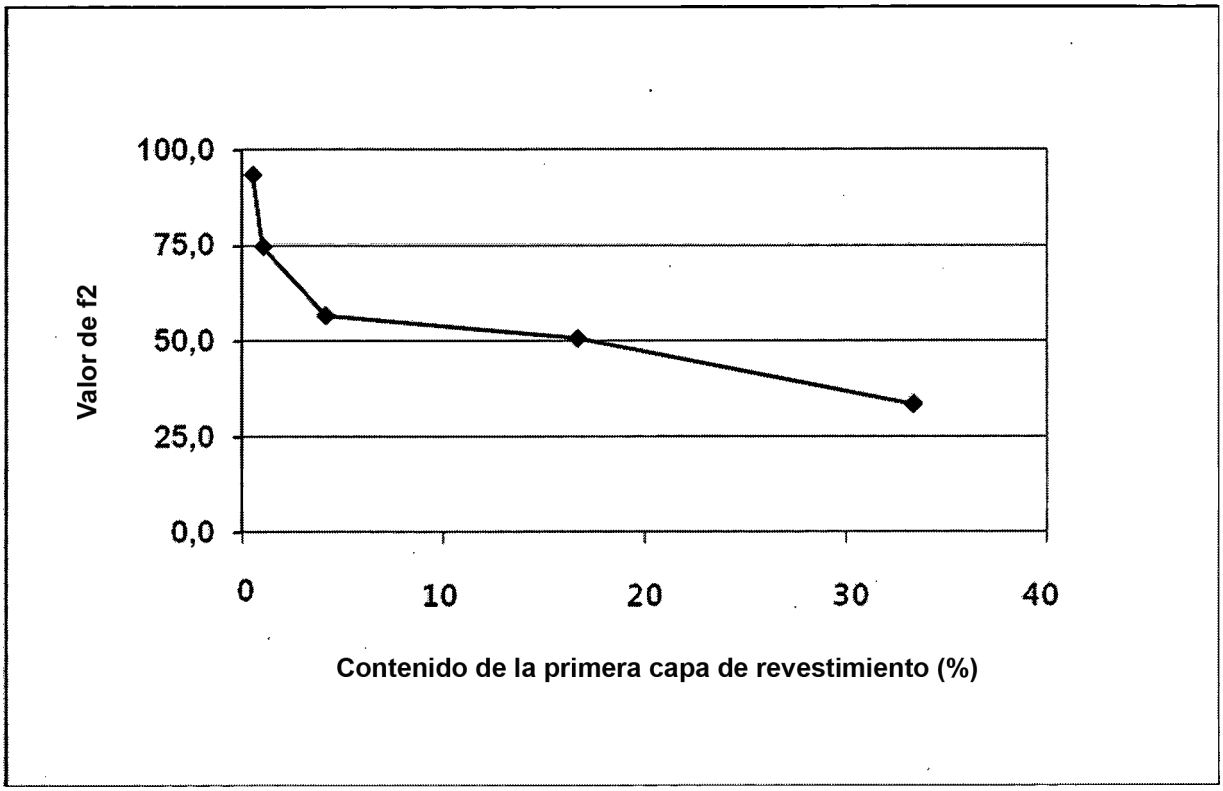

100,0
75,0
50,0
25,0
0,0
Valor de f2
0
10
20
30
40
Contenido de la primera capa de revestimiento (%)

FIG. 4

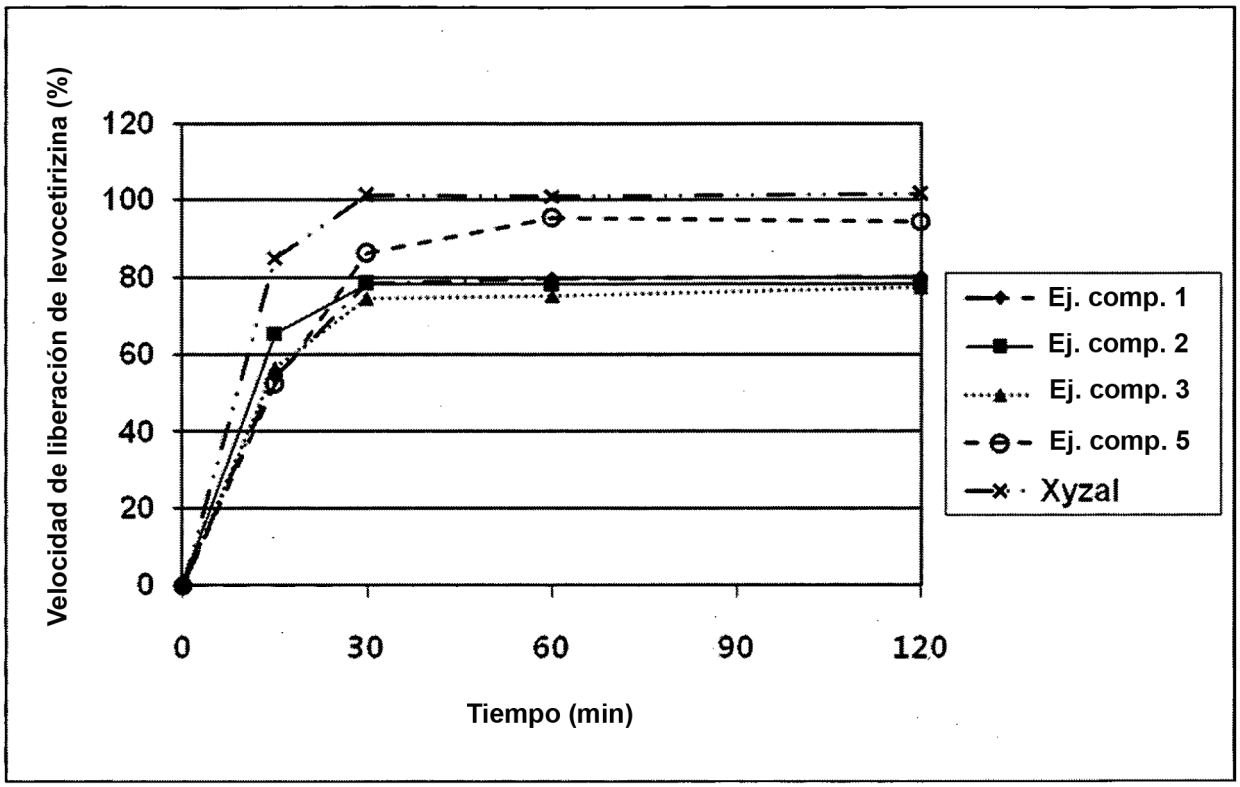

Velocidad de liberación de levocetirizina (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
Tiempo (min)
Ej. comp. 1
Ej. comp. 2
Ej. comp. 3
Ej. comp. 5
Xyzal

FIG. 5

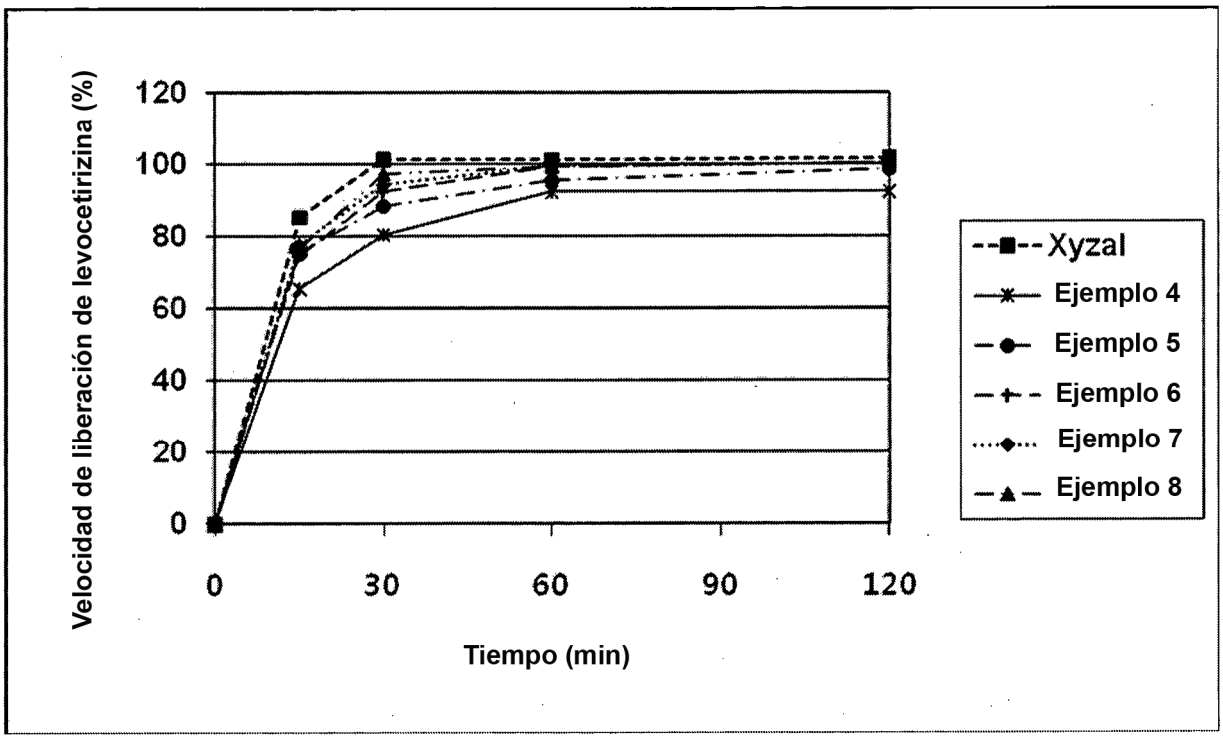

Velocidad de liberación de levocetirizina (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
Tiempo (min)
Xyzal
Ejemplo 4
Ejemplo 5
Ejemplo 6
Ejemplo 7
Ejemplo 8

FIG. 6

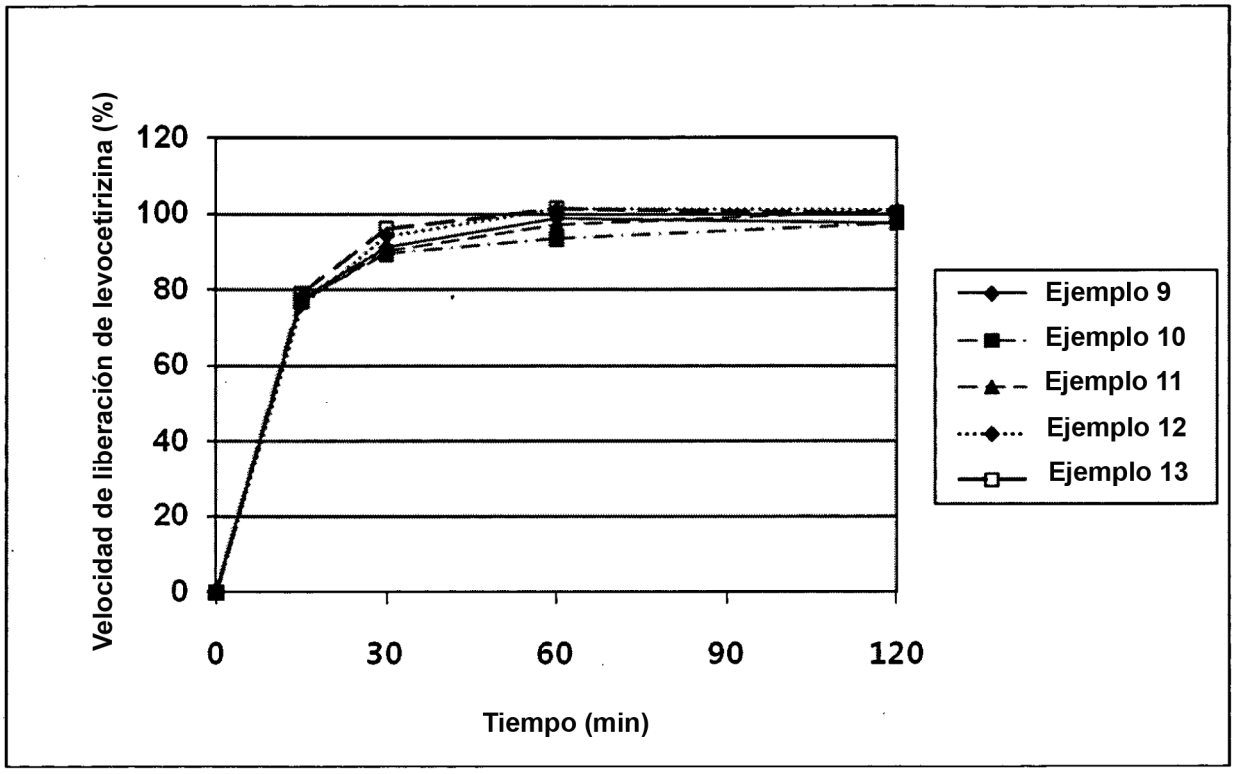

Velocidad de liberación de levocetirizina (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
Tiempo (min)
Ejemplo 9
Ejemplo 10
Ejemplo 11
Ejemplo 12
Ejemplo 13

FIG. 7

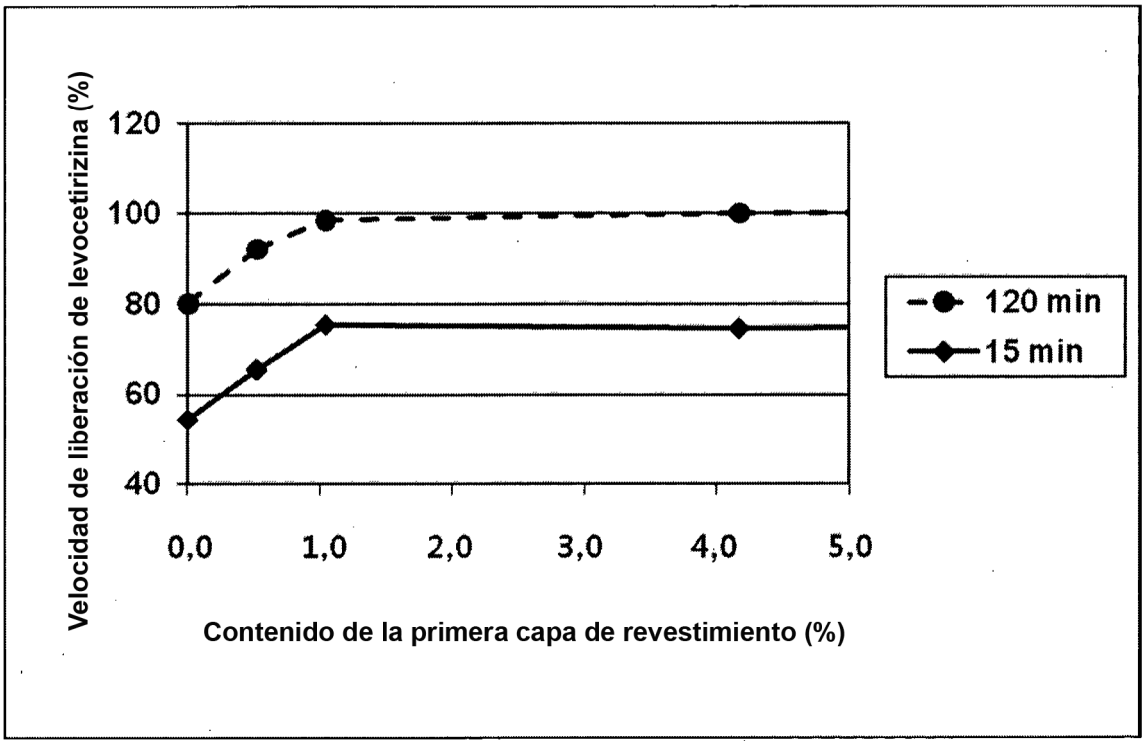

Velocidad de liberación de levocetirizina (%)
120
100
80
60
40
0,0
1,0
2,0
3,0
4,0
5,0
Contenido de la primera capa de revestimiento (%)
120 min
15 min

FIG. 8

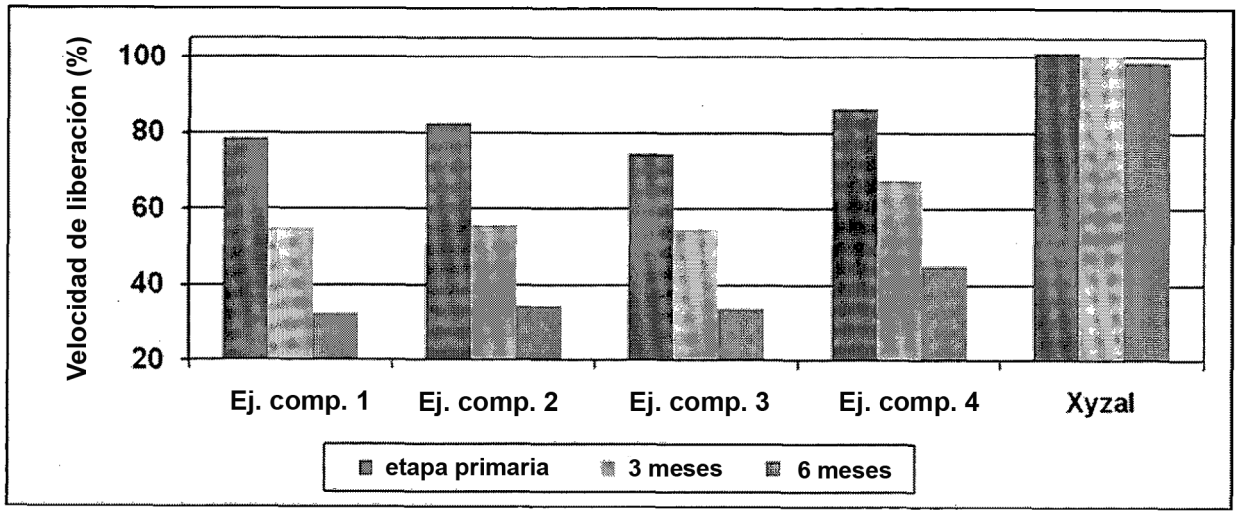
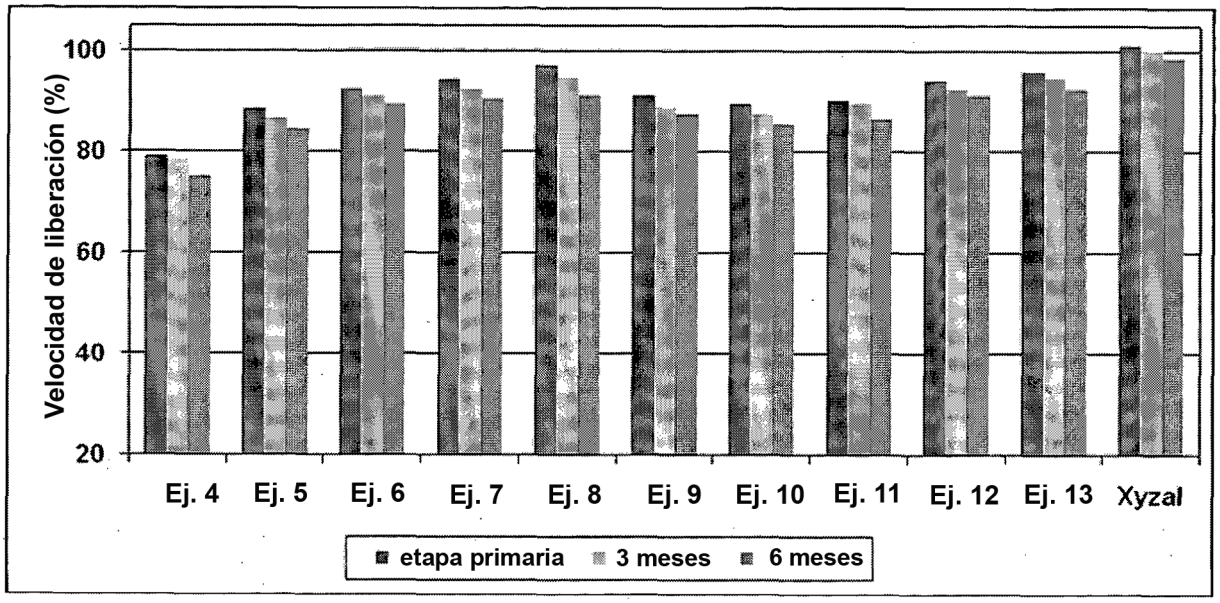

Velocidad de liberación (%)
100
80
60
40
20
Ej. comp. 1
Ej. comp. 2
Ej. comp. 3
Ej. comp. 4
Xyzal
etapa primaria
3 meses
6 meses

FIG. 9


Velocidad de liberación (%)
100
80
60
40
20
Ej. 4
Ej. 5
Ej. 6
Ej. 7
Ej. 8
Ej. 9
Ej. 10
Ej. 11
Ej. 12
Ej. 13
Xyzal
etapa primaria
3 meses
6 meses