

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 156**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/495</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/28</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2013 PCT/KR2013/003232**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13157841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2013 E 13778634 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2839829**

54 Título: **Comprimido de liberación sostenida que contiene levodropropizina y método para prepararlo**

30 Prioridad:

**17.04.2012 KR 20120039907**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.12.2018**

73 Titular/es:

**KOREA UNITED PHARM. INC. (100.0%)  
25-23, Nojanggongdan-gil,  
Jeondong-myeon, Yeongi-gun,  
Chungcheongnam-do339-840, KR**

72 Inventor/es:

**CHOI, YOUN-WOONG;  
CHO, SANG-MIN;  
MIN, BYUNG-GU;  
KIM, BO-KYUNG;  
JANG, JAE-SANG y  
KANG, HYUN-JU**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 693 156 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**

Comprimido de liberación sostenida que contiene levodropropizina y método para prepararlo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un comprimido específico de liberación sostenida que contiene levodropropizina como se define en la reivindicación 1.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación sostenida que contiene levodropropizina para retardar la absorción del fármaco mediante el control de la liberación del fármaco a través de un diseño de fármaco en el que la levodropropizina está en mezcla con un compuesto polimérico.

**Técnica anterior**

10 La levodropropizina inhibe la transmisión de impulsos a través de las fibras nerviosas del grupo C, una clase de nervios periféricos involucrados en el reflejo de la tos, por lo que exhibe efectividad en la supresión de los síntomas causados por neuropéptidos en las terminaciones nerviosas de las fibras nerviosas del grupo C, como reacciones inflamatorias, broncoespasmo, hipersensibilidad de las vías respiratorias, hipersecreción de moco, permeabilidad vascular y desencadenamiento del reflejo de la tos.

15 Cuando se administra por vía oral, se sabe que la levodropropizina se absorbe a una tasa de al menos el 75%, alcanzándose un nivel máximo en suero de aproximadamente 0,25 a 1 hora después de la administración oral. Luego, aproximadamente el 35% de la levodropropizina administrada se excreta, con una vida media de aproximadamente 1 hora en el organismo.

20 Actualmente, la levodropropizina está disponible comercialmente en forma de comprimido, con el régimen de un comprimido de 60 mg por administración oral, tres veces al día.

25 Las formulaciones de levodropropizina en uso actual ejercen efectos farmacéuticos rápidos porque se disuelven y absorben tan pronto como se han administrado. Sin embargo, existe un aumento de la necesidad de una formulación de liberación sostenida de levodropropizina que esté diseñada para mantener un nivel sérico efectivo del fármaco durante un período prolongado de tiempo, por lo que se espera que proporcione la ventaja de aliviar la fluctuación de los niveles séricos causada por administraciones frecuentes, con la reducción concomitante de los efectos secundarios que acompañan a los niveles séricos fluctuantes y la disminución de la frecuencia de administración, es decir, tres veces al día, para mejorar el cumplimiento del fármaco.

30 Como técnica relacionada, la publicación de la solicitud de patente coreana no examinada No. 10-2011-0113413 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida que contiene levodropropizina y uno de sus métodos de preparación.

El documento WO 2011/126327 A2 se refiere a una composición farmacéutica con propiedades de liberación controlada que comprende mosaprida o levodropropizina. El documento BCR 2012 0033557 A describe una composición farmacéutica que comprende una parte específica de liberación inmediata, así como una parte específica de liberación sostenida.

35 Para lograr la liberación sostenida de levodropropizina, es importante proporcionar no solo una alta tasa de disolución en las primeras etapas de la administración, sino también mantener un nivel sérico efectivo constante durante hasta 12 horas después de la administración para las formas de dosificación diseñadas para cumplir un requisito para el ejercicio y el mantenimiento rápidos de los efectos farmacéuticos, como comprimidos bicapa, comprimidos de doble capa y comprimidos multicapa (que comprenden una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida).

**Descripción****Problema técnico**

45 Como parte de la presente invención, una investigación exhaustiva e intensiva en una tableta de liberación sostenida que contiene levodropropizina dio como resultado el descubrimiento de que cuando una porción de liberación sostenida de tipo matriz que contiene levodropropizina rodeada de hidroxipropilmetilcelulosa altamente viscosa se formula con una porción de liberación inmediata, responsable de una rápida terapia en fase temprana, que contiene una dosis única de levodropropizina en comprimidos, la formulación resultante puede ejercer y mantener rápidamente el efecto farmacéutico de la levodropropizina.

50 Por lo tanto, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un comprimido de liberación sostenida que contenga levodropropizina que tenga una estructura multicapa compuesta de una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida, cada una de las cuales contiene levodropropizina como ingrediente activo, y que, por lo tanto, se puede administrar dos veces al día en base a una dosis de 60 mg; contrariamente a los comprimidos convencionales administrados tres veces al día, y que tienen las ventajas de alcanzar un nivel sérico

terapéuticamente eficaz en una etapa temprana y mantener el nivel sérico efectivo durante una duración prolongada, lo que conduce a un efecto sinérgico de la terapia, mejorando así la conveniencia de los pacientes y el cumplimiento farmacológico debido al régimen simplificado.

#### **Solución técnica**

- 5 De acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención proporciona un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1, que comprende una capa de liberación inmediata que contiene levodropropizina y una capa de liberación sostenida que contiene levodropropizina y un polímero que controla la liberación.

#### **Efectos ventajosos**

- 10 Además de exhibir la expectoración antitusiva inmediatamente después de la administración oral, el comprimido de liberación sostenida de dos capas de levodropropizina que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida puede mantener un cierto nivel sérico de levodropropizina durante un período sostenido de tiempo y, por lo tanto, puede administrarse a una frecuencia reducida, lo que a su vez conduce a una mejora en la adaptabilidad del fármaco y la conformidad del fármaco en los pacientes.
- 15 Por lo tanto, el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina de acuerdo con la presente invención supera el problema de tres dosis por día y es ventajosa en la administración y eficacia terapéutica.

#### **Descripción de los dibujos**

FIG. 1: muestra perfiles de disolución de levodropropizina de formulaciones de liberación inmediata.

FIG. 2: muestra perfiles de disolución de levodropropizina de formulaciones de liberación sostenida.

- 20 FIG. 3: muestra perfiles de disolución de levodropropizina del comprimido de liberación sostenida de la presente invención.

FIGS. 4 y 5: muestran perfiles de disolución de levodropropizina del comprimido de liberación sostenida de la presente invención en comparación con aquellos de un comprimido de control.

- 25 FIG. 6: muestra niveles séricos de levodropropizina después de la administración oral del comprimido de 'dropizina' y 'UI04LDP090CT' con la composición del Ejemplo 3 a perros Beagle.

#### **Mejor modo**

A continuación, se dará una descripción detallada de la presente invención.

- 30 La presente invención se dirige a un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1, que comprende una capa de liberación inmediata que contiene levodropropizina y una capa de liberación sostenida que contiene levodropropizina y un polímero que controla la liberación.

En la presente memoria se describe un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina, en el que el contenido de levodropropizina es del orden de 10 a 70 mg en la capa de liberación inmediata y del orden de 20 a 80 mg en la capa sostenida. Más particularmente, la levodropropizina está contenida en una cantidad de 30 a 60 mg en cada una de la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida.

- 35 La capa de liberación sostenida dentro del comprimido de liberación sostenida de levodropropizina contiene un polímero que controla la liberación. Si es farmacéuticamente aceptable, se puede emplear cualquier polímero que controle la liberación. El polímero puede seleccionarse del grupo que consiste en un derivado de celulosa, tal como: hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; óxido de propileno y sus derivados; polivinilpirrolidona (PM 90, nombre de marca Povidone K-90); polietilenglicol, poli(alcoholes vinílicos); acetato de polivinilo, ftalato-acetato de polivinilo; polimetacrilato, polímeros de polimetacrilato (disponible en comercios como Eudragit), ácido poliacrílico, derivados de polimetacrilato (carbómero, etc.); monoestearato de glicerol; Poloxámero; y una combinación de ellos.
- 40

Es preferible al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico.

- 45 En este documento se describe un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina, en el que el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina contiene el polímero que controla la liberación en una cantidad del 10 al 80% en peso en base al peso total de ella. Más preferiblemente, el contenido del polímero de control de liberación es del orden del 10 al 60% en peso.

Preferiblemente, el polímero de control de liberación tiene una viscosidad de 60,000 a 140,000 cps.

- 50 Para la hidroxipropilmetilcelulosa, se conocen productos disponibles en comercios con diversas viscosidades. La

velocidad de disolución del comprimido de liberación sostenida de levodropropizina se puede regular ajustando la viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa.

5 La hidroxipropilmetilcelulosa puede ser de alta viscosidad. Preferiblemente, tiene una viscosidad de 60,000 cps a 140,000 cps. Por ejemplo, una viscosidad inferior a 60,000 cps requiere una gran cantidad de hidroxipropilmetilcelulosa, lo que lleva a un aumento del tamaño del comprimido. Por otro lado, la hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad superior a 140,000 cps es difícil de mezclar homogéneamente con el medicamento.

10 Cada una de la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida en el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1 puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable además de levodropropizina o una combinación de levodropropizina y el polímero que controla la liberación. Por ejemplo, cada capa puede comprender además al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un disgregante, un lubricante, un aditivo soluble en agua, un excipiente de acción rápida, un filtro y un aglutinante.

15 Un disgregante actúa absorbiendo agua para hacer que la formulación se descomponga rápidamente en fragmentos más pequeños, facilitando la disolución. Los ejemplos del disgregante útil en el comprimido de la presente invención incluyen: croscamelosa sódica; glicolato de almidón sódico; almidón pregelatinizado [almidón 1500 o Prejel]; celulosa microcristalina; crospovidona (povidona reticulada); polivinilpirrolidona (PVP, povidona); hidroxipropilcelulosa, poco sustituida; ácido algínico; carboximetilcelulosa, sales de calcio y sales de sodio; sílice, sílice pirógena, sílice coloidal; goma guar; silicato de aluminio y magnesio; metilcelulosa, celulosa en polvo; almidón; alginato de sodio; y una combinación de los mismos.

20 Preferiblemente, el disgregante puede ser croscamelosa sódica, almidón glicolato sódico, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, crospovidona y/o polivinilpirrolidona. Más preferiblemente, se puede usar crospovidona, glicolato de almidón sódico o celulosa microcristalina como disgregante. Una combinación de dos o más de los disgregantes es más preferible. El disgregante se puede agregar a una formulación sólida oral de una manera farmacéuticamente aceptable. Se puede emplear un disgregante secundario para facilitar aún más la rápida liberación.

25 El disgregante puede estar contenido en una cantidad de 10 - 60% en peso, en base al peso total de la capa de liberación inmediata o la capa de liberación sostenida.

30 Además, la presente invención puede emplear un lubricante para mejorar la formabilidad del comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1. Los ejemplos del lubricante incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, sílice (SiO<sub>2</sub>, sílice coloidal (Cabo-SIL) y talco. El lubricante puede estar contenido en una cantidad del 0,25 al 2% en peso, en base al peso total de la capa de liberación inmediata o la capa de liberación sostenida.

35 El comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1 puede comprender, además, un aditivo soluble en agua farmacéuticamente aceptable, como se ejemplifica por medio de lactosa, azúcar, manitol, lactosa, sorbitol, etc.

El aditivo soluble en agua puede estar contenido en una cantidad del 10 - 60% en peso en base al peso total de la capa de liberación inmediata o la capa de liberación sostenida.

40 Según sea necesario, el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina como se define en la reivindicación 1 puede comprender además un conservante y/o un estabilizante.

El comprimido de liberación sostenida de levodropropizina de acuerdo con la presente invención se prepara combinando una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida en un comprimido de pellets o un comprimido de múltiples capas.

45 En el presente documento se describe además un método para preparar un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina, que comprende:

a) mezclar levodropropizina, un polímero que controla la liberación y un aditivo en los gránulos de liberación sostenida en forma de granulación húmeda o seca; y

b) posmezclar los gránulos de liberación sostenida y una mezcla de levodropropizina con un lubricante, y comprimirlos.

50 En la etapa de granulación húmeda a), se agrega un solvente a una mezcla en polvo de levodropropizina, un polímero que controla la liberación y un aditivo. El disolvente puede seleccionarse del grupo que consiste en: agua, etanol, alcohol isopropílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y una combinación de ellos, prefiriéndose el agua.

En la etapa b) de preparación de comprimidos, se puede usar una máquina de prensa de comprimidos compleja, una máquina de prensa de comprimidos multicapa o una máquina de prensa de comprimidos de doble capa.

5 Como ejemplo representativo de la presente invención, se puede preparar una tableta de dos capas de levodropropizina que consiste en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida comprimiendo los gránulos en una capa de liberación sostenida, seguido de la aplicación de una capa de liberación inmediata para la capa de liberación sostenida y presionando la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida en un comprimido. Debe entenderse que no es necesario comprimir la capa de liberación inmediata después de comprimir la capa de liberación sostenida. Es posible comprimir la capa de liberación inmediata antes de la formación de la capa de liberación sostenida. Además, los gránulos de la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida se pueden rellenar en el orden indicado en este documento o en orden inverso, seguido de una sola ronda de prensado.

10 En una realización, el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina de acuerdo con la presente invención puede estar en forma de un comprimido de dos capas que consiste en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación sostenida o un comprimido de múltiples capas que comprende un núcleo de liberación sostenida rodeado por una capa de liberación inmediata.

15 Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a través de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar, pero que no deben interpretarse como limitantes de la presente invención.

**Modo de la invención**

**Ejemplos**

1. Ensayo para determinar las cantidades de los productos farmacéuticos en bruto

1) Examinación de la interacción y la compatibilidad de la levodropropizina con el excipiente

20 <Método de ensayo>

Después de mezclarse con 90 mg de levodropropizina, los excipientes mostrados en la Tabla 1 se analizaron cuantitativamente para determinar su contenido temprano, y luego se examinaron para determinar la interacción y compatibilidad con levodropropizina mediante un ensayo de aceleración (temperatura 45 °C, humedad 75%, duración 1 mes).

25 <Criterio>

95-105%

Tabla 1

Aditivo	Contenido temprano (%)			Contenido después del ensayo de aceleración (%)		
	Criterio	Resultado	Decisión	Criterio	Resultado	Decisión
Celulosa microcristalina	95-105	100,5	Pasó	95-105	100,3	Pasó
Lactosa monohidrato	95-105	100,1	Pasó	95-105	99,8	Pasó
Hidroxipropilcelulosa	95-105	99,3	Pasó	95-105	99,2	Pasó
Ftalato de hidromelosa	95-105	99,9	Pasó	95-105	99,2	Pasó
Carboximetilcelulosa sódica	95-105	99,9	Pasó	95-105	100	Pasó
Carboximetilcelulosa cálcica	95-105	100,2	Pasó	95-105	99,8	Pasó
Copovidona	95-105	99,3	Pasó	95-105	99,3	Pasó
Aerosil	95-105	99,5	Pasó	95-105	99,4	Pasó
Poloxámero	95-105	99,4	Pasó	95-105	99,4	Pasó
*PVP K-30	95-105	99,3	Pasó	95-105	100	Pasó
*PVP K-90	95-105	99,8	Pasó	95-105	99,8	Pasó
*HPMC2208 (100.000 cp)	95-105	100,3	Pasó	95-105	99,4	Pasó
*HPMC2910 (4000 cp)	95-105	99,7	Pasó	95-105	99,3	Pasó

ES 2 693 156 T3

Crospovidona	95-105	99,7	Pasó	95-105	99,2	Pasó
Estearato de magnesio	95-105	99,9	Pasó	95-105	99,3	Pasó
Croscamelosa sódica	95-105	99,8	Pasó	95-105	99,7	Pasó
Almidón sódico (pregelatinizado)	95-105	99,4	Pasó	95-105	100	Pasó
Hidroxipropilcelulosa, baja sustitución	95-105	99,6	Pasó	95-105	99,5	Pasó
Manitol	95-105	99,5	Pasó	95-105	99,6	Pasó
Glicolato de almidón sódico	95-105	100,4	Pasó	95-105	99,8	Pasó
Sacarosa	95-105	99,5	Pasó	95-105	99,5	Pasó
Alcohol polivinílico	95-105	99,5	Pasó	95-105	100	Pasó
Hidroxietilcelulosa	95-105	99,6	Pasó	95-105	100,3	Pasó
Alginato sódico	95-105	99,5	Pasó	95-105	99,8	Pasó

\*PVP: polivinilpirrolidona

\*HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa

2) Establecimiento de formulación de liberación inmediata

<Método de ensayo >

- 5 Los comprimidos fabricados prensando gránulos en los que se mezcló levodropropizina con excipientes como se muestra en la Tabla 2 se analizaron para determinar la fluidez, dureza, friabilidad, desintegración y disolución. Sobre la base de los resultados de la prueba, se establecieron composiciones adecuadas para la capa de liberación inmediata.

<Criterios>

- 10 Friabilidad: 40 comprimidos, 100 rotaciones, 1 % o menos

Fluidez: ángulo de reposo, 40 °C o menos

Dureza: 4~5 kg/cm<sup>2</sup>

Desintegración: examinado a simple vista (desintegración dentro de los 5 min), seis especímenes de ensayo para cada uno

- 15 Disolución: 30 min-80% o más

Tabla 2

Formulación inmediata		Friabilidad	Dureza	Fluidez	Desintegración	Disolución
1a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (50 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-
2a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (60 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-
3a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (80 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-
4a	levodropropizina (45 mg) D-mannitol (50 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-

ES 2 693 156 T3

	estearato de magnesio (1,9 mg)					
5a	levodropropizina (45 mg) D-mannitol (60 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-
6a	levodropropizina (45 mg) D-mannitol (80 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	No pasó	Pasó	-	-	-
7a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) almidón de maíz (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
8a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) almidón de maíz (40 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
9a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) almidón de maíz (60 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
10a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) *MCC pH102 (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
11a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) *MCC pH102 (40 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
12a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (60 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	No pasó	-	-
13a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (5 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó
14a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó

ES 2 693 156 T3

15a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
16a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) CL-PVP (5 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
17a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) CL-PVP (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
18a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) CL-PVP (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
19a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) croscamelosa sódica (5 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó
20a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) croscamelosa sódica (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
21a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) croscarmelosa sódica (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó
22a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) almidón 1500 (5 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó	No pasó
23a	levodropropizina (45 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó

	Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) almidón 1500 (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)					
24a	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) almidón 1500 (20 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	Pasó	Pasó	Pasó	Pasó	No pasó

\*MCC: celulosa microcristalina

Los perfiles de disolución de las formulaciones 13a (F-13 (inmediata)), 14a (F=14 (inmediata)) y 19a (F-19 (inmediata)) están representados en la FIG. 1.

5 Para mejorar la eficacia farmacéutica, es importante controlar el comportamiento de disolución del resto de liberación inmediata. Una alta velocidad de disolución del resto de liberación inmediata dificulta que el fármaco ejerza suficientemente la actividad farmacéutica porque el ingrediente activo tiene una vida media de tan solo 1 hora. Por lo tanto, la Formulación 14a con una velocidad de disolución relativamente baja entre 5 min y 15 min después de la administración se determinó como la formulación de liberación inmediata más adecuada, según los datos del ensayo.

10 Al preparar la capa de liberación inmediata del comprimido de liberación sostenida de levodropropizina de acuerdo con la presente invención, se determinó emplear, por lo tanto, en combinación: Flowlac, un producto de Meggle, para mejorar la fluidez; celulosa microcristalina PH102 como relleno; estearato de magnesio para evitar que se pegue; y glicolato de almidón sódico para aumentar una velocidad de disolución temprana, en combinación.

3) Establecimiento de la formulación de liberación sostenida

15 <Método de ensayo>

Junto con la capa de liberación inmediata de la Formulación 14a, las capas de liberación sostenida preparadas a partir de gránulos húmedos de las formulaciones dadas en la Tabla 3 se comprimieron en comprimidos de dos capas. Estos comprimidos se analizaron para determinar la fluidez, dureza y disolución para establecer formulaciones adecuadas para el resto de liberación sostenida.

20 <Criterios>

Fluidez: ángulo de reposo, 40 °C o menos

Dureza: 4-5 kg/cm<sup>2</sup>

Disolución: 30 min-40~60%, 180 min-60~80%, 720 min-85% o más

Tabla 3

Formulación		Dureza	Fluidez	Disolución	
	Capa de liberación inmediata				Capa de liberación sostenida
1b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) *MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) Kolidon SR (10 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	
2b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg)	levodropropizina (45 mg) Kolidon SR (30 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	

ES 2 693 156 T3

	estearato de magnesio (1,9 mg)				
3b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) Kolidon SR (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	
4b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (10 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	
5b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (30 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	
6b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	No pasó	
7b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) lactosa (5 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
8b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) lactosa (10 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	Fox1sd
9b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) lactosa (15 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
10b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (5 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó

ES 2 693 156 T3

11b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (10 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
12b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (15 mg) HPMC2208 (100.000 cps; (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
13b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (3 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
14b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (6 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
15b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (9 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
16b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (9 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (60 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
17b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (9 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (80 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	Pasó
18b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-30 (9 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (100 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	Pasó

19b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (3 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	Pasó
20b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (6 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	Pasó
21b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (9 mg) HPMC2208 (100.000 cps) (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
22b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (9 mg) HPMC 2910 (50 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
23b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (9 mg) HPMC 2910 (80 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó
24b	levodropropizina (45 mg) Flowlac (67 mg) MCC pH102 (67 mg) glicolato de almidón sódico (10 mg) estearato de magnesio (1,9 mg)	levodropropizina (45 mg) MCC pH 101 (7 mg) PVP K-90 (9 mg) HPMC 2910 (100 mg) estearato de magnesio (1,7 mg)	Pasó	Pasó	No pasó

\*MCC: celulosa microcristalina

Los perfiles de disolución de las formulaciones 17b (F-14 (inmediata)/F-17 (sostenida)), 18b (F-14 (inmediata)/F-18 (sostenida), 19b (F-14 (inmediata)/F-19 (sostenida)), 20b (F-14 (inmediata)/F-20 (sostenida)) están representados en la FIG. 2

- 5) Teniendo en cuenta el hecho de que es importante disolver el ingrediente farmacológico eficaz a una velocidad elevada en las primeras etapas de la administración y mantener un nivel sérico efectivo constante del medicamento hasta 12 horas después de la administración, se determinó que la Formulación 19b era la formulación más ideal porque exhibía la mayor velocidad de disolución temprana y mantuvo un nivel sérico estable del fármaco.

4) Establecimiento de la formulación final

10 <Método de ensayo>

A partir de los datos de las pruebas anteriores, se determinó que las Formulaciones 14a y 19b son adecuadas para la capa de liberación inmediata y la capa de liberación sostenida, respectivamente. Sin embargo, dado que las tasas de disolución de la Formulación 19b se aproximaron a los límites superior e inferior del criterio, las formulaciones finales se modificaron para tener los contenidos de excipiente que se muestran en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4 \*)

	Formulación final	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Capa de liberación sostenida	levodropropizina	45,0	45,0	45,0
	*MCC 101	7,0	6,8	6,8
	*HPMC 2208	50,0	50,0	50,0
	*PVP K-90	3,0	2,7	2,7
	*s-Mg	1,7	1,7	1,7
	Total (mg)	106,7	106,2	106,2
Capa de liberación inmediata	levodropropizina	45,0	45,0	45,0
	Flowlac	67,0	67,0	67,0
	MCC pH102	67,0	67,0	67,0
	glicolato de almidón sódico	10,0	10,0	7,5
	s-Mg	1,9	1,9	1,9
	Total (mg)	190,9	190,9	188,4
Peso general (mg)		297,6	297,1	294,6

\*MCC: celulosa microcristalina

\*HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa

\*) Los Ej. 1 y Ej. 2 son ejemplos de referencia

5 \*PVP K-90: polivinilpirrolidona K-90

\*s-Mg: estearato de magnesio

Como se puede ver en la FIG. 3, se entendió que la formulación del Ejemplo 3 dada en la Tabla 4 es la más adecuada para el criterio de disolución

2. Prueba no clínica: ensayo farmacocinético en un perro Beagle después de una dosis oral única

10 'UI04LDP090CT' de Korea United Pharm. Inc, que tiene la misma composición que la formulación del Ejemplo 3, se usó como una formulación de prueba, mientras que un comprimido de 'Dropizina', disponible comercialmente de Kolon Pharmaceuticals, Inc., se usó como control. Durante 24 horas, se administraron por vía oral tres comprimidos de control y dos comprimidos de prueba a intervalos regulares de 8 horas y 12 horas, respectivamente, a perros Beagle. Durante la prueba, se monitorizaron los niveles séricos de levodropropizina, y se muestran en la FIG. 6.

15 Se observó que el comprimido de dropizina de control y la formulación de prueba UI04LDP090CT tenían una  $AUC_t$  de 5318,39 y 5722,13 hr\*ng/mL, una  $C_{máx}$  de 1205,72 y 1295,53 ng/mL, una  $T_{máx}$  de 1,08 y 0,83 hrs, un  $t_{1/2}$  de 2,43 y 1,89 hrs, respectivamente, en promedio.

20 A partir de los valores, los porcentajes del grupo administrado con el material de prueba al grupo administrado con control se calcularon en 92,9% para  $AUC_t$  y 93,1% para  $C_{máx}$ . Es decir, el comprimido de prueba no fue significativamente diferente en  $AUC_t$  y  $C_{máx}$  del comprimido de control, aunque la frecuencia de administración se redujo debido a una diferencia en el contenido entre ellas. Se detectó un nivel sérico temprano más alto del fármaco en base a la formulación del mismo en el grupo de control que en el grupo de prueba hasta 1,5 horas después de la administración. Después de ese punto, sin embargo, el grupo de prueba mantuvo un nivel sérico más alto que el grupo de control. Por lo tanto, se encontró que la formulación de prueba exhibía un efecto de liberación sostenida in vivo.

25 3. Comparación con el fármaco actualmente comercializado

30 El comprimido que tiene la composición del Ejemplo 3 en la Tabla 4 y el comprimido de 60 mg de levodropropizina comercializada actualmente se examinaron para determinar el comportamiento de disolución de la levodropropizina. Como puede verse en las Figs. 4 y 5, se encontró que la levodropropizina 60 mg comercializada actualmente libera 60 mg de levodropropizina en los 30 minutos posteriores a la administración, mientras que la formulación del Ejemplo 3 disuelve 60 mg de levodropropizina en 1 hora, y aumentó gradualmente la disolución hasta un total de 90 mg hasta la marca de 12 horas, con el mantenimiento de una velocidad de liberación constante de levodropropizina.

Teniendo la ventaja de alcanzar un nivel en suero terapéuticamente eficaz en una etapa temprana y mantener el nivel en suero efectivo durante un período prolongado, la formulación del Ejemplo 3 se puede administrar dos veces al día en base a una dosis de 60 mg en contraste con el comprimido convencional administrado tres veces al día, lo que lleva a mejorar la conveniencia de los pacientes y el cumplimiento de los medicamentos.

5 A partir de los datos sobre la cantidad de disolución temprana en la prueba in vitro, se anticipó una diferencia en el efecto entre el comprimido y la levodropropizina 60 mg comercializada actualmente, pero según lo medido por la prueba in vivo con perros Beagle, el comprimido de prueba mostró una diferencia en  $T_{m\acute{a}x}$  de 15 min o menos de la levodropropizina 60 mg, y una  $C_{m\acute{a}x}$  correspondiente al 90% de aquella de la levodropropizina 60 mg.

10 Esto se debe a que la vida media de la levodropropizina en sí es corta, lo que hace que los valores de  $T_{m\acute{a}x}$  sean similares. Por lo tanto, aunque su tiempo de reacción inicial se retrasa 60 min en comparación con los 60 mg de levodropropizina comercializados actualmente in vitro, el comprimido de liberación sostenida de levodropropizina según la presente invención exhibe  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  similares a los de la levodropropizina 60 mg comercializada actualmente in vivo. Cuando se administra a seres humanos, se espera que la tableta de la presente invención tenga el mismo efecto y eficacia que la levodropropizina 60 mg comercializada actualmente.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Un comprimido de liberación sostenida de levodropropizina, que comprende:

una capa de liberación inmediata que contiene levodropropizina; y

5 una capa de liberación sostenida que contiene levodropropizina y un polímero que controla la liberación, en donde la capa de liberación sostenida contiene 45,0 mg de levodropropizina, 6,8 mg de celulosa microcristalina (MCC), 50,0 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 2,7 mg de polivinilpirrolidona (PVP) y 1,7 mg de estearato de magnesio, y

en la que la capa de liberación inmediata contiene 45,0 mg de levodropropizina, 67,0 mg de lactosa, 67,0 mg de celulosa microcristalina (MCC), 7,5 mg glicolato de almidón sódico, y 1,9 mg de estearato de magnesio.

10

Fig. 1

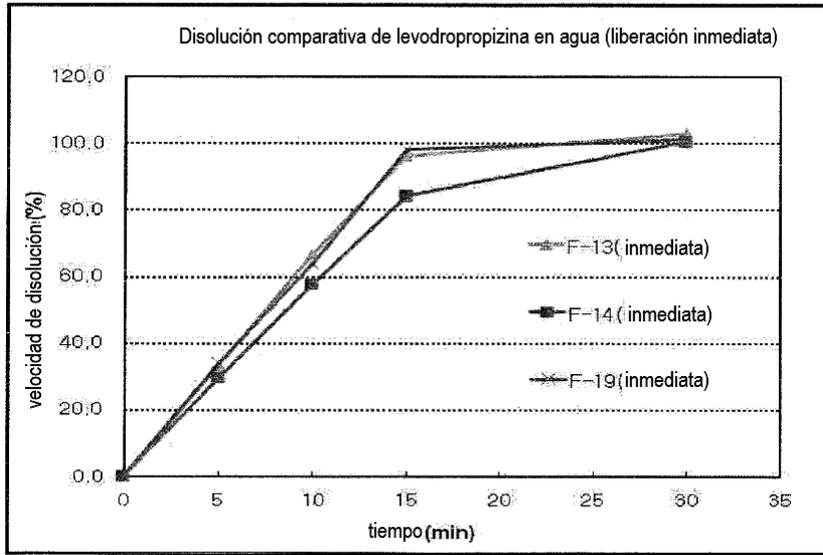


Fig. 2

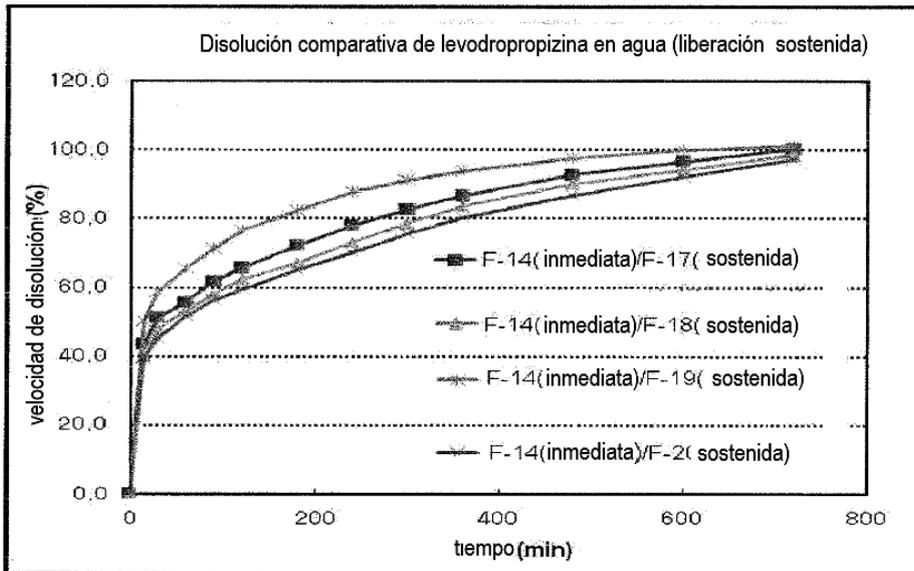


Fig. 3

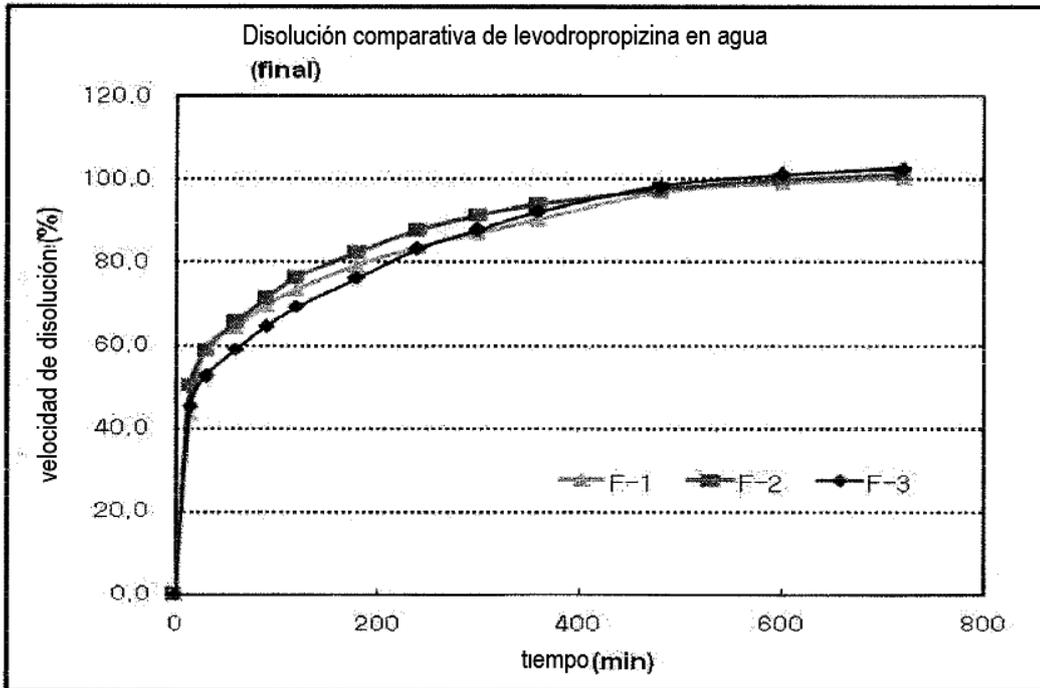


Fig. 4

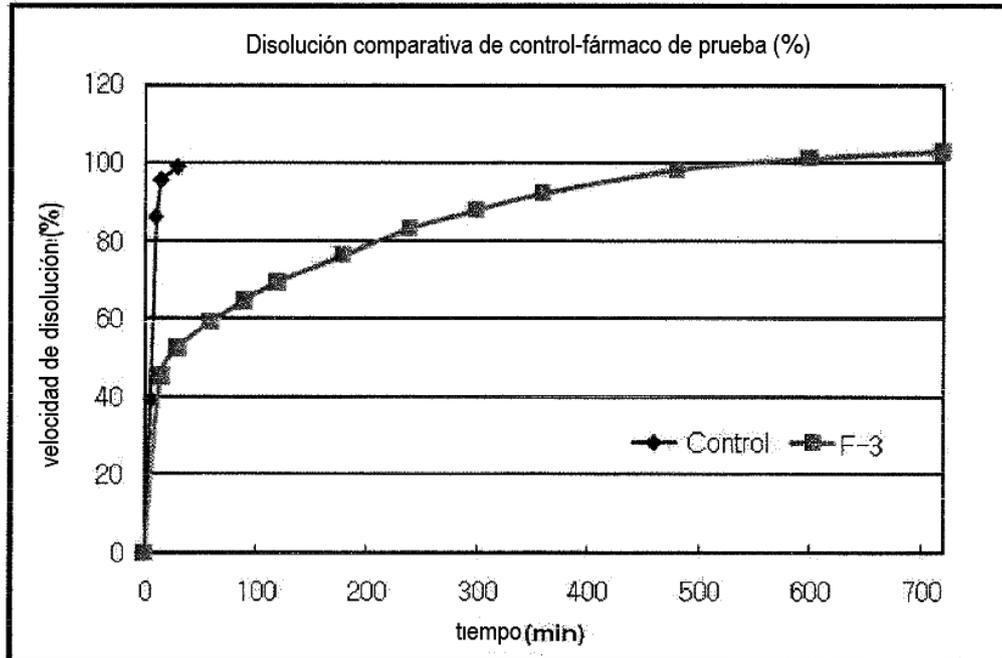


Fig. 5

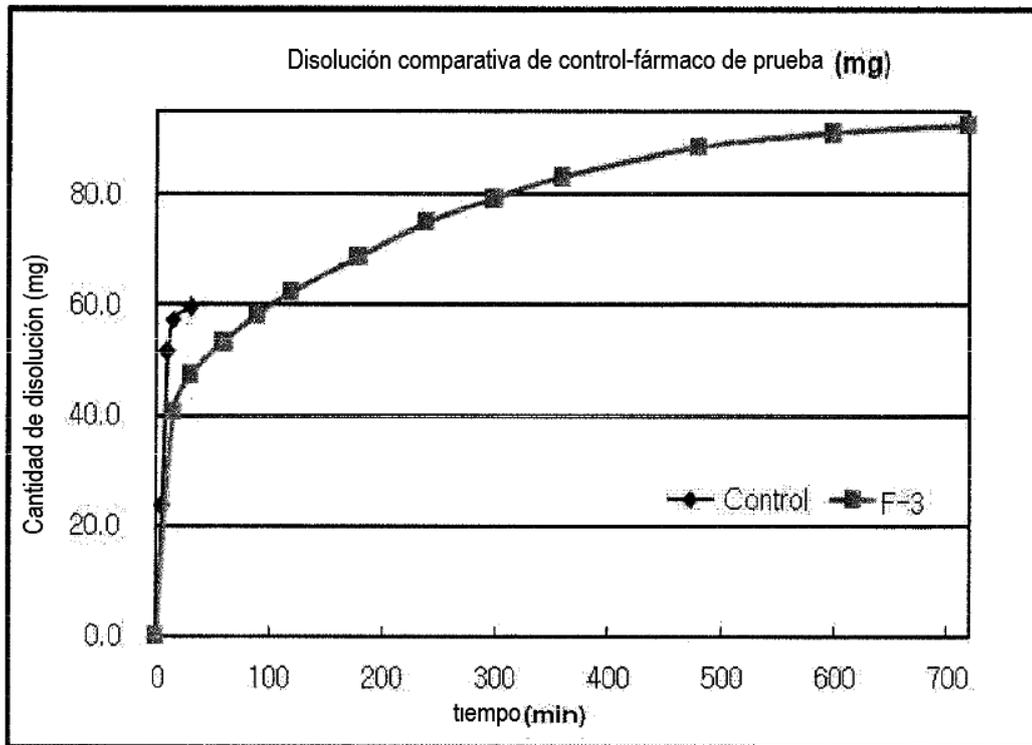


Fig. 6

