

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
23 de mayo de 2019 (23.05.2019)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2019/097309 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/136 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2018/052699

(22) Fecha de presentación internacional:

19 de abril de 2018 (19.04.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2017/014725

16 de noviembre de 2017 (16.11.2017) MX

(71) Solicitante: **PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Lago Tangañica 18, Colonia Granada, Delegación Miguel Hidalgo., Ciudad De México, 11520 (MX).

(72) Inventor: **ESPINO VÁZQUEZ, Jorge Luis**; Lago Tangañica 18, Colonio Granada, Delegación Miguel Hidalgo., Ciudad De México, 11520 (MX).

(74) Mandatario: **MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge**; Insurgentes Sur 1605, Piso 20, Colonia San José Insurgentes, Delegación Benito Juárez., Ciudad De México, 03900 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL,

ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre divulgaciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad (Regla 4.17(v))

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- en blanco y negro; la solicitud internacional se presentó en colores o en escala de grises y puede descargarse de PATENTSCOPE.

(54) Title: DROPROPIZINE IN COMBINATION WITH AMBROXOL IN THE DOSAGE FORM OF SYRUP OR TABLETS

(54) Título: DROPROPIZINA EN COMBINACIÓN CON AMBROXOL EN LA FORMA FARMACÉUTICA DE JARABE Y TABLETAS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical combination of ambroxol, or a pharmaceutically acceptable salt of same, and dropropizine. The invention also relates to a pharmaceutical composition, preferably in an oral administration form, which contains said active ingredients together with one or more pharmaceutically acceptable additives. The invention further relates to methods for preparing and using the pharmaceutical combination or the pharmaceutical composition of the present invention.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. Asimismo, se refiere a una composición farmacéutica, preferentemente en una forma de administración oral, que contiene dichos ingredientes activos, junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a los procesos de preparación y los procesos de uso de la combinación farmacéutica o la composición farmacéutica de la presente invención.



WO 2019/097309 A1

DROPROPIZINA EN COMBINACIÓN CON AMBROXOL EN LA FORMA
FARMACÉUTICA DE JARABE Y TABLETAS

5 **CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION**

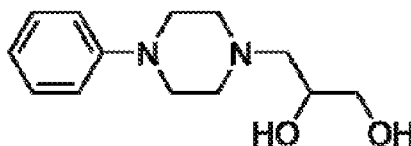
La presente invención está relacionada con el campo de los medicamentos, preferentemente de administración oral, destinados al tratamiento inhibitorio y/o supresor de la tos
10 de cualquier etiología y, al mismo tiempo, a mantener las vías respiratorias libres de secreciones en procesos broncopulmonares, en donde aumenta la viscosidad y la adherencia del moco.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La tos es un mecanismo de protección de las vías aéreas y también el síntoma respiratorio más común en niños y adultos. Puede originarse de innumerables causas infecciosas
20 y no infecciosas, caracterizarse como productiva o seca (no productiva), y clasificarse, de acuerdo con la duración, en aguda (menos de 3 semanas), subaguda (3-8 semanas) o crónica (más de 8 semanas).

25 Cuando la tos no es productiva y la secreción es muy viscosa o está muy adherida en la parte inferior del tracto respiratorio, deben tomarse medidas para hacerla productiva. La tos debe evitarse cuando no es productiva o cuando su intensidad es un problema para el descanso de la persona o
30 puede originar complicaciones.

El compuesto conocido bajo el nombre genérico de **dropropizina**, fue divulgado como principio activo en la solicitud de patente belga número **BE 601,394**, la cual fue presentada el 16 de marzo de 1961. Su fórmula química es $C_{13}H_{20}N_2O_2$ y, de acuerdo con la nomenclatura IUPAC la dropropizina corresponde al compuesto de nombre *(R,S)-3-(4-fenilpiperazin-1-il) propano-1,2-diol*, y está representado por la siguiente Fórmula estructural (I):



Fórmula (I)

Este principio activo es una sustancia sintética que ha demostrado tener eficaz acción antitusígena, actúa como sedante de acción periférica de la tos, no narcótico y, a diferencia de los sedantes de tipo codeína, carece de acción depresora del sistema nervioso central (SNC).

Existe como mezcla racémica de enantiómeros *levo* y *dextro*-rotatorios. Estudios con animales con levodropropizina muestran que inhibe la estimulación directa de las fibras aferentes C del nervio vago, con la liberación de neuropéptidos que actúan en estas fibras nerviosas y participan en el desarrollo del reflejo de la tos.

Asimismo, se ha demostrado que la actividad antitusígena de la dropropizina y de su enantiómero *levógiro* es

comparable; sin embargo, la dropropizina racémica muestra un mayor efecto depresor del SNC a las dosis estudiadas.

Los efectos depresores del SNC de la dropropizina quizá
5 estén relacionados con su afinidad por los receptores
histaminérgicos H1, alfa-adrenérgicos, serotoninérgicos y
dopaminérgicos (Giani R. et al. Synthesis and pharmacological
screening of new phenylpiperazinepropane derivatives and
their enantiomers". *Arzeimittelforschung*. 1988;38(8):1139-
10 41); Noel PRB. Dropropizine (UCB 1967), an Antitussive: Oral
Toxicity Study in pure breed dogs. *Arzeimittelforschung*.
1969;19:1246-49; Gatii G., Barzaghi N. et al.
Enantioselective effects of levodropropizine and dropropizine
on psychomotor functions in normal volunteers: a placebo-
15 controlled, double-blind comparative study. *Drugs Exp Clin
Res*. 1993;19(1):33-9; Banderali G. et al. Efficacy and
tolerability of levodropropizine and dropropizine in children
with non-productive cough. *J Int Med Res*. 1995;23(3):175-83;
Kotlar W. et al. A double-blind, cross-over study of a new
20 antitussive agent versus dropropizine and placebo. *Geriatric
Hospital*. Havré. Belgium. Pp.121-129).

La dropropizina muestra considerablemente menos efectos
depresores de SNC que la codeína, pero la actividad
25 antitusígena entre ambos es comparable. Cuando en los
pacientes se presenta insomnio secundario a la tos, la
dropropizina es superior a la levodropropizina por su mayor
efecto sedante. La dropropizina racémica ha sido
comercializada para el tratamiento sintomático de la tos por
30 muchos años. Sin embargo, se dispone de muy poca información
sobre su farmacocinética como racemato.

La dropropizina se absorbe a partir del tracto gastrointestinal y se distribuye por todo el organismo, su vida media de eliminación es 4 horas, mientras que la supresión de la tos se alcanza 1 hora después de la administración del medicamento y el efecto persiste por un lapso de 6 horas. La aparición del efecto antitusígeno y la duración del mismo es semejante tanto para la dropropizina como para la levodropropizina (Fumagalli G. et. al. A comparative study of antitussive activity of levodropropizine and dropropizine in the citric acid-induced cough model in normal subjects. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(7):303-09).

Particularmente, la levodropropizina muestra un comportamiento farmacocinético (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) semejante en animales y en el hombre, se estima que la biodisponibilidad por vía oral de la levodropropizina es mayor al 75% y que su unión a proteínas plasmáticas es de alrededor de 11-14%. Después de una administración oral, el $T_{\text{máx}}$ se alcanza alrededor de 0.6 a 1 hora. Las concentraciones plasmáticas declinan de manera mono-exponencial una vez que se alcanza la $C_{\text{máx}}$ y pueden detectarse en plasma hasta 10 horas después de su administración y presenta una vida media $t_{1/2} = 2$ horas (Yan L. et al. HPLC Determination and steady-state Bioavailability Study of Levodropropizine sustained-release tablets in dogs. *Arch Pharm Res.* 2006;29 (6):514-519; Jeon S., Lee J., Houg T., et al. Pharmacokinetics and Safety of Levodropropizine Controlled Release Tablet after Repeated Dosing in Healthy Male Volunteers. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther.* 2013;21(2): 113-119; Jang J., Seo-Ji., Jo Min-Ho., et. al.

Relative bioavailability of levodropropizine 60 mg capsule and syrup formulations in healthy male Korean volunteers: a single dose, randomized-sequence, open label, two-way crossover study. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013;6 (2): 152-160).

La dropropizina no tiene efecto depresivo en la función respiratoria o en los mecanismos de depuración de las vías aéreas. Tampoco modifica las propiedades reológicas del moco o la actividad ciliar del epitelio bronquial. Carece de efectos a nivel cardiovascular y su uso no induce dependencia física. Se indica como antitusígeno no narcótico de acción periférica, en el tratamiento de tos de cualquier etiología, aun en presencia de broncoespasmos e insuficiencia respiratoria; faringitis, laringitis, traqueítis aguda o crónica, tos irritativa y afecciones en general.

Generalmente, se administra por la vía oral y rectal, en las formas farmacéuticas de jarabe, tableta o supositorio. En adultos y mayores de 12 años, la administración por vía oral en la forma de jarabe y tabletas es de 30 mg de dropropizina cada 8 horas y, en niños, la dosis varía de 7.5 mg a 15 mg cada 8 horas, en la forma de jarabe. La dosis por vía rectal es de 20 mg cada 8 horas.

Sin embargo, en el tratamiento con dropropizina se han observado efectos adversos en tracto gastrointestinal, por ejemplo: náusea y vómito; además pudieran presentarse otros efectos como por ejemplo dolor de cabeza, somnolencia y reacciones alérgicas.

Aunado a lo anterior, la presente invención también está dirigida a resolver el problema de mantener las vías respiratorias libres de secreciones en procesos broncopulmonares, en donde aumenta la viscosidad y la adherencia del moco.

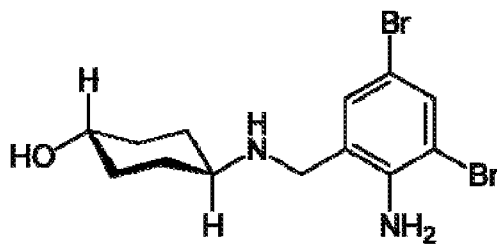
Es conocido que la secreción de las vías respiratorias junto al componente ciliar, constituyen el sistema más importante de protección de la mucosa frente a agentes infecciosos, partículas en suspensión en el aire inspirado, y las variaciones extremas de humedad y temperatura. El moco atrapa las partículas y las depura mediante un proceso coordinado entre los cilios, que se baten rítmicamente, y la capa de moco.

La secreción se debe básicamente a las glándulas mucosas y serosas de la submucosa, y a las células caliciformes de la mucosa. La secreción de las glándulas submucosas está influida por estímulos nerviosos, químicos y mecánicos, mientras que la de las células caliciformes no responde a los estímulos nerviosos. Los principales constituyentes de esta secreción forman una mezcla compleja, compuesta en su mayor parte por agua (95%), glucoproteínas ácidas (2%), lípidos (0,5-1%) y otras proteínas en menor proporción.

Se ha descubierto que estas moléculas se agregan y se entrecruzan para formar una matriz tridimensional mediante diversas fuerzas: puentes de hidrógeno, enlaces iónicos y enlaces covalentes. Los puentes de hidrógeno (débiles) determinan las propiedades viscosas; los enlaces iónicos y covalentes (más fuertes) determinan la elasticidad y la

viscosidad. Así, cuanto más ácida es la secreción, mayor es su viscoelasticidad.

El compuesto conocido bajo el nombre de **ambroxol** fue
5 divulgado el 26 de abril de 1968 como principio activo en la
solicitud de patente francesa número **FR 1,522,709** con fecha
de presentación del 10 de mayo de 1967. Su Fórmula química es
 $C_{13}H_{18}Br_2N_2O$, su nombre químico IUPAC es trans-4-[(2-amino-3,5-
dibromofenil)metilamino]ciclohexan-1-ol y está representado
10 por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

15

Esta molécula actúa intracelularmente promoviendo la
síntesis y secreción de surfactante alveolar y bronquial,
formando una película a través de todo el epitelio
respiratorio. Además, posee acción mucolítica-expectorante e
20 incrementa la potencia vibratoria del epitelio ciliar. Todas
estas modificaciones reducen la adhesividad del moco,
facilitando el deslizamiento y transporte de las secreciones
bronquiales hacia el exterior evitando obstrucciones
concomitantes.

25

La absorción de todas las formas orales no retardadas de
ambroxol es rápida y casi completa, la linealidad de la dosis

se encuentra en el rango terapéutico. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 0.5 y 3 horas, y después de 6.5 ± 2.2 horas para la formulación de liberación lenta. Las cápsulas de liberación prolongada muestran una disponibilidad
5 relativa del 95% en comparación con los comprimidos de 30 mg.

A dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 90%. La distribución del ambroxol administrado por vía oral, de la sangre al tejido es rápida y
10 pronunciada, la concentración más alta de la sustancia activa se ha encontrado en los pulmones. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada oralmente se elimina por la vía del primer paso. Los estudios en microsomas hepáticos humanos muestran que la CYP3A4 es la isoforma responsable
15 predominantemente del metabolismo del ambroxol. Se metaboliza primeramente en el hígado por conjugación. La vida media de eliminación terminal es de 10 horas. La depuración renal representa 8% de la depuración total (Wen A. et al. Simultaneous determination of amoxicillin and ambroxol in
20 human plasma by LC- MS/MS: Validation and application to pharmacokinetics study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2008 (48) 829-834; Lee HJ et al. Bioequivalence assessment of ambroxol hydrochloride tablets after single oral dose administration to healthy male
25 volunteers. *Pharmacological Research*. 2004, 49(1):93-98).

El ambroxol se indica como mucolítico con acción expectorante y surfactante, como coadyuvante en procesos broncopulmonares, donde aumenta la viscosidad y adherencia
30 del moco, en los procesos en los que es necesario mantener libre de secreciones las vías respiratorias como: rinitis,

sinusitis, bronquitis, bronquiectasia y atelectasias por obstrucción mucosa; durante el uso de traqueotomías, y en el pre y postoperatorio de los pacientes geriátricos que pueden desarrollar neumonía hipostática.

5

Este principio activo puede ser administrado por la vía oral, encontrándose disponible en las formas farmacéuticas de cápsula, jarabe, solución, solución gotas y comprimidos, a una dosis de 30 mg cada 8 horas en adultos y niños mayores de 12 años y, en niños menores de 12 años la dosis ponderal es de 1.5 a 2 mg/kg/día. La edad y el género no afectan las propiedades farmacocinéticas del ambroxol a un grado clínico relevante y no se requiere ningún ajuste de la dosis.

El ambroxol generalmente es bien tolerado. Sin embargo, se han reportado trastornos gastrointestinales como pirosis, dispepsia, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal; rash, urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico) y otras reacciones alérgicas.

20

En la literatura existen diversos documentos que divulgan la farmacología de los fármacos dropropizina y el ambroxol, pero como fármacos individuales (por ejemplo, E. Fatma et al. *"Effects of safety warnings on prescription rates of cough and cold medicines in children below 2 years of age"* (2011), Br. J. Clin Pharmacol. 71:6, 943-950; o Aracy Pereira Silveira Balbani *"Cough: neurophysiology, methods of research, pharmacological therapy and phonoaudiology"*. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2012;16(2):259-268).

30

La solicitud de patente internacional con número de publicación WO 2013/154347 publicada el 17 de octubre de 2013, divulga una formulación líquida oral que comprende la combinación de principios activos ambroxol y levodropropizina, junto con un agente amortiguador, entre otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. En esta solicitud se reporta que el ambroxol y la levodropropizina se han empleado de manera separada en preparaciones en la forma de jarabes. No obstante, este documento no describe una la combinación de ambroxol y dropropizina, ni una formulación que contiene dicha combinación de principios activos.

Adicionalmente, el documento WO 2013/154347 reporta que, cuando el ambroxol y la levodropropizina se encuentran en una formulación líquida juntos, se ha observado un incremento en la cantidad de sustancias relacionadas con estos principios activos, por lo que se intentó subsanar esta problemática empleando un agente amortiguador que controla el pH.

De acuerdo con lo anterior, es esperado que cuando el ambroxol y la dropropizina se encuentran en la misma forma farmacéutica, también se presente el problema de la producción de las sustancias relacionadas con ambroxol, debido a que, por un lado, la mezcla racémica incluye levodropropizina y, por otro lado, a que una vez administrada la formulación, los principios activos se encuentran en el pH del estómago que oscila en el rango de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3, en donde se producen las impurezas no deseadas relacionadas con ambroxol.

Más aún, es bien conocido que, en la absorción de una forma farmacéutica de administración oral influyen diversos factores (el pH, la cantidad y tipo de alimentos, la solubilidad del fármaco). Pero también existen otras
5 características del individuo (por ejemplo, la superficie de absorción, la velocidad de tránsito intestinal, así como algunos procesos patológicos), que pueden modificar sustancialmente el proceso de absorción.

10 Además, algunos fármacos pueden ser irritantes de las mucosas, originando efectos adversos y el consiguiente incumplimiento terapéutico. Por otra parte, muchos fármacos administrados por vía oral sufren un importante metabolismo hepático (Efecto de Primer Paso), lo que limita
15 sustancialmente su administración por esta vía.

De acuerdo con lo anterior, a pesar de todos los esfuerzos, ha persistido la necesidad de encontrar alternativas de composiciones farmacéuticas estables que
20 puedan administrarse preferentemente por la vía de administración oral y que proporcionen simultáneamente una actividad mucolítica-expectorante, una actividad antitusiva periférica y también que presenten menores efectos adversos.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Como resultado de un extenso trabajo de investigación y desarrollo, el inventor de la presente solicitud de patente ha encontrado experimentalmente y de manera inesperada que
30 una combinación farmacéutica de dropropizina y ambroxol, y/o una composición farmacéutica, preferentemente adecuada para

ser administrada por la vía oral, conteniendo como principios activos dropropizina y ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona una actividad mucolítica-expectorante y antitusiva periférica, además es estable tanto
5 en las formas farmacéuticas líquidas como las formas sólidas y, no presenta los efectos adversos de la dropropizina, ni los efectos adversos que pueden derivarse de impurezas de ambroxol producidas cuando el ambroxol y la levodropropizina de la mezcla racémica se encuentran en una misma composición
10 farmacéutica.

La combinación farmacéutica de dropropizina y ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que comprende dichos ingredientes
15 activos de acuerdo con la presente invención, tiene la ventaja adicional de que puede adecuarse para ser administrada por la vía oral en una forma farmacéutica líquida o sólida, lo cual permite mejorar el cumplimiento al tratamiento por parte de los pacientes, al ser formas simples
20 y fáciles de usar y proporcionan una dosis medida de ingredientes activos en un envase portátil cómodo.

En un primer aspecto, la presente invención consiste en una combinación farmacéutica que contiene como ingredientes
25 activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina.

También se refiere en una modalidad a una composición farmacéutica, preferentemente en una forma de administración
30 oral, que contiene como ingredientes activos: ambroxol o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina, y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto, la presente invención consiste en un proceso de preparación de la composición farmacéutica en una forma de administración oral que contiene como ingredientes activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a una combinación farmacéutica de ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. También se refiere a una composición farmacéutica, preferentemente de administración oral, que contiene ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina, para su uso en el tratamiento inhibitorio y/o supresor de tos de cualquier etiología, aun en presencia de broncoespasmos e insuficiencia respiratoria; faringitis, laringitis, traqueítis aguda o crónica, tos irritativa; y como mucolítico con acción expectorante y surfactante, como coadyuvante en procesos broncopulmonares, cuando aumenta la viscosidad y adherencia del moco, en los procesos en los que es necesario mantener libre de secreciones las vías respiratorias como rinitis, sinusitis, bronquitis, bronquiectasia y atelectasias por obstrucción mucosa; durante el uso de traqueotomías, y en el pre y postoperatorio de los pacientes geriátricos que pueden desarrollar neumonía hipostática; dicha composición farmacéutica contiene como ingredientes activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el primer aspecto, la presente invención consiste en una combinación farmacéutica de ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina.

Asimismo, en una modalidad de la invención, consiste en una composición farmacéutica, preferentemente en una forma de administración oral, que contiene como ingredientes activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina, y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

La forma farmacéutica de administración oral de acuerdo con la composición farmacéutica de la presente invención puede ser elegida entre formas sólidas y formas líquidas.

Algunas ventajas de las formas de administración oral sólidas es que pueden llegar a resolver problemas de incompatibilidades, enmascarar sabores desagradables e incluso regular la liberación de los principios activos.

Las formas farmacéuticas de administración oral sólidas de acuerdo con la composición farmacéutica de la invención pueden ser particularmente seleccionadas del grupo que comprende: comprimidos no recubiertos, los cuales son obtenidos por simple compresión y están compuestos por los principios activos dropropizina y ambroxol junto con uno o más aditivos, tales como diluyentes, aglutinantes,

disgregantes, lubricantes; comprimidos de capas múltiples, los cuales son obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos; comprimidos recubiertos o grageas, en donde el recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago; comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica, que resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado; comprimidos de liberación controlada, que ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo; y comprimidos efervescentes, los cuales se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico), que en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando los principios activos de la invención.

Las formas farmacéuticas preferidas de administración oral sólida de acuerdo con la presente invención son entre otros polvos, granulados, comprimidos (efervescentes, masticables, grageas), cápsulas (duras, blandas o perlas, de cubierta gastrorresistente o de liberación modificada), sellos, píldoras, tabletas y pastillas oficinales.

25

La forma farmacéutica más preferida de administración oral sólida de acuerdo con la presente invención es la forma de tabletas.

30

Además, la forma farmacéutica de administración oral de la composición farmacéutica de la invención puede

seleccionarse de una forma de liberación inmediata o de liberación modificada.

Ejemplos de formas de liberación modificada son los sistemas de liberación diferida retardadas, las cuales están diseñadas para salvar el pH gástrico o para evitar gastrolesividad de alguno o ambos fármacos; sistemas de liberación diferida pulsátil, los cuales son de liberación secuencial del medicamento; sistemas de liberación prolongada, diseñados para prolongar la concentración plasmática de alguno o ambos fármacos, para mejorar las características farmacocinéticas del medicamento o para reducir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos; o sistemas flotantes y bioadhesivos diseñados para aumentar el periodo de residencia gástrico.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una forma de administración oral sólida, el contenido por unidad de dosis de dropropizina se encuentra en el rango de entre aproximadamente 12.73 % m/m a aproximadamente 14.73 % m/m, preferentemente en el rango de entre aproximadamente 13.22 % m/m a aproximadamente 14.18 % m/m y más preferentemente a aproximadamente 13.7 % m/m. Por su parte, el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol se encuentra en el rango de entre aproximadamente 12.74 % m/m a aproximadamente 14.73 % m/m, preferentemente en el rango de aproximadamente 13.22 % m/m a aproximadamente 14.18 % m/m y más preferentemente aproximadamente a 13.7 % m/m.

Los uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica de administración oral sólida elegida.

5

Para fines de la presente solicitud de patente, el término "aditivos" se refiere a toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad. Este término incluye indistintamente los excipientes, los vehículos o los portadores farmacéuticamente aceptables que puedan estar contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención.

15

En el caso de que la forma de la composición farmacéutica de la presente invención sea una tableta, el uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse preferentemente del grupo que consiste en: celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y/o estearato de magnesio.

20

El contenido por unidad de dosis de aditivos, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una forma de administración oral sólida, se encuentra en el rango de entre aproximadamente de 70.53 % m/m a aproximadamente 74.52 % m/m, preferentemente en el rango de aproximadamente 71.52 % m/m a aproximadamente 73.52 % m/m y más preferentemente a aproximadamente 72.52 % m/m.

30

Por su parte, las formas de administración oral líquidas en general se eligen porque presentan las ventajas de que no plantean problemas de disgregación o de disolución en el tubo digestivo, lo que condiciona una acción terapéutica más rápida. Sin embargo, no se encuentran protegidas en caso de reactividad frente a los jugos digestivos. Frecuentemente resultan de elección, particularmente en niños o en adultos incapaces de deglutir comprimidos o cápsulas.

Los aditivos empleados en las formas orales líquidas pueden ser acuosos, mucílagos o hidroalcohólicos. Los aditivos acuosos sirven para disolver principios activos hidrosolubles. Los más comunes son los jarabes (que contienen una alta concentración de azúcar, hasta un 64% en peso). Los mucílagos son líquidos viscosos resultantes de la dispersión de sustancias gomosas (goma arábiga, tragacanto, agar, metilcelulosa) en agua, estos vehículos son útiles para preparar suspensiones y emulsiones. Los vehículos hidroalcohólicos o elixires son soluciones hidroalcohólicas (25% alcohol) edulcoradas utilizadas para disolver sustancias solubles en agua y alcohol.

Las formas farmacéuticas preferidas de administración oral líquida de acuerdo con la composición farmacéutica de la invención son jarabes (solución), elixires (solución), suspensiones, suspensión extemporánea (aquella que se prepara en el momento de ser administrada), gotas y emulsiones.

La forma más preferida de administración oral líquida de acuerdo con la composición farmacéutica de la invención es la forma de jarabe.

5 Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una forma de administración oral líquida, el contenido por unidad de dosis de dropropizina se encuentra en el rango de entre aproximadamente 0.27 % m/v a aproximadamente 0.33 % m/v, preferentemente en el rango de
10 entre aproximadamente 0.29 % m/v a aproximadamente 0.31 % m/v, y más preferentemente aproximadamente a 0.30 % m/v. Por su parte, el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol se encuentra en el rango de aproximadamente 0.27 % m/v a aproximadamente 0.33 % m/v, preferentemente en el rango
15 de aproximadamente 0.29 % m/v a aproximadamente 0.31 % m/v, y más preferentemente aproximadamente a 0.30 % m/v.

Los uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica
20 de administración oral líquida elegida.

Las formas de administración orales líquidas de la presente invención pueden contener sustancias auxiliares para la conservación, estabilidad o el enmascaramiento del sabor
25 del preparado farmacéutico (conservantes, antimicrobianos, antioxidantes, tampones, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes autorizados).

En una modalidad, en caso de que la forma de
30 administración oral líquida es un jarabe, el uno o más

aditivos farmacéuticamente aceptables preferentemente puede seleccionarse del grupo que consiste en: neohesperidina dihidrochalcona, sacarosa, glicerol, ácido benzoico, ácido cítrico, metabisulfito de sodio, propilenglicol, alcohol etílico, saborizantes y/o agua purificada.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una forma de administración oral líquida, el contenido por unidad de dosis de aditivos se encuentra en el rango de aproximadamente 43.8 % m/v a aproximadamente 48.42 % m/v, preferentemente en el rango de aproximadamente 44.96 % m/v a aproximadamente 47.26 % m/v y más preferentemente a aproximadamente 46.11 % m/v.

Adicionalmente, cuando la composición farmacéutica de la presente invención se encuentra en una forma de administración oral líquida, el pH de la composición debe encontrarse preferentemente en el rango de 4.0 a 5.5, en otra modalidad en el rango de 4.0 a 5.0, en otra modalidad adicional el rango de 4.0 a 4.4 y en otra modalidad más en el rango de 4.5 a 4.7.

El segundo aspecto de la presente invención se refiere a un proceso de preparación de la composición farmacéutica de la invención, preferentemente en una forma de administración oral, que contiene como ingredientes activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina.

Preferentemente, sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

El proceso particular para preparar la composición farmacéutica de la presente invención se selecciona de acuerdo con la forma farmacéutica de administración oral elegida.

5

Si la forma de administración oral de la composición farmacéutica de la invención es una tableta, el proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, puede llevarse a cabo básicamente por tres métodos, a saber:

10 compresión directa, compresión vía seca (granulación seca) y compresión vía húmeda (granulación húmeda).

Preferentemente el proceso para preparar las tabletas de la presente invención es la compresión directa. Dicho proceso involucra el paso de comprimir directamente la mezcla de los

15 fármacos ambroxol y dropropizina, junto con los aditivos, los cuales son sustancias seguras que permiten la fluidez y aumentan la cohesividad, para dar forma de la tableta, además deben tener propiedades de compresibilidad.

Más particularmente, el proceso para preparar la

20 composición farmacéutica de la presente invención inicia con el surtido de materias primas. La producción comienza con la mezcla de materias primas, la cuales se adicionan a un contenedor de preferencia de acero inoxidable, terminando la adición se cierra el contenedor y se coloca en un molino.

25 Durante el proceso se controla el tamaño de partícula final. El polvo granel es recibido en otro contenedor por ejemplo también de acero inoxidable, este contenedor se traslada para la siguiente operación donde se realiza el mezclado. Terminado el tiempo de mezclado se pesa el contenedor con el

30 polvo granel y se calcula el rendimiento. Previo al

tableteado, se ajustan los parámetros críticos: Altura de llenado, Altura de pre-compresión, Altura de compresión y los parámetros de ajuste: Fuerza de pre-compresión, Fuerza de compresión, Velocidad de producción, Velocidad de alimentador 1 y Velocidad de alimentador 2. Realizado el ajuste se comienza con el proceso de tableteado, durante el cual se realizan los muestreos correspondientes para su análisis químico y para los controles en proceso: Peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.

10

En otra modalidad del segundo aspecto de la presente invención, la forma de administración oral de la composición farmacéutica oral de la presente invención se encuentra en la forma de jarabe. El proceso de preparación correspondiente se lleva a cabo preferiblemente por disolución en caliente del azúcar.

15

El proceso de preparación de una composición farmacéutica oral de la presente invención en forma de jarabe involucra a grandes rasgos la disolución y mezcla secuencial de los ingredientes activos con los aditivos farmacéuticamente aceptables.

20

Concretamente, la preparación del jarabe de la presente invención se realiza mezclando el edulcorante, por ejemplo: neohesperidina-dihidrochalcona en agua purificada bajo agitación constante. Luego se adiciona la sacarosa e inicia el calentamiento a una temperatura elevada, por ejemplo, entre aproximadamente 80°C a 85°C. Al finalizar el tiempo calentamiento, se enfría la solución, por ejemplo, a una temperatura por debajo de aproximadamente 40°C. Después

25

30

pueden disolverse y/o agregarse los otros aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como glicerol, alcohol, ácido benzoico y metabisulfito de sodio, manteniendo por un tiempo a agitación constante.

5

La dropropizina se agrega primero en agua purificada, bajo agitación constante a temperatura elevada, por ejemplo, entre 80 y 81 °C, hasta la disolución total. De la misma manera, el ambroxol o clorhidrato de ambroxol puede
10 adicionarse en agua purificada, manteniendo la agitación hasta la disolución total. Estas soluciones se integran posteriormente a la mezcla de jarabe, se ajusta el pH del jarabe enfriando la muestra, por ejemplo, entre aproximadamente 19 y 21°C. El pH del jarabe debe tener
15 preferiblemente un pH aproximado de 4.5 y 4.7, de no ser así, puede ajustarse por ejemplo con una solución de ácido cítrico, manteniendo la agitación constante. Finalmente, el jarabe con todos los ingredientes se afora y se filtra a temperatura ambiente.

20

En el tercer aspecto, la invención se refiere a una combinación farmacéutica y/o una composición farmacéutica, preferentemente en una forma farmacéutica oral, para su uso en el tratamiento inhibitorio y/o supresor de tos de
25 cualquier etiología, aun en presencia de broncoespasmos e insuficiencia respiratoria; faringitis, laringitis, traqueítis aguda o crónica, tos irritativa; y/o como mucolítico con acción expectorante y surfactante, como coadyuvante en procesos broncopulmonares, donde aumenta la
30 viscosidad y adherencia del moco, en los procesos en los que es necesario mantener libre de secreciones las vías

respiratorias como rinitis, sinusitis, bronquitis, bronquiectasia y atelectasias por obstrucción mucosa; durante el uso de traqueotomías, y en el pre y postoperatorio de los pacientes geriátricos que pueden desarrollar neumonía hipostática; en donde la combinación farmacéutica y/o la composición farmacéutica contienen como ingredientes activos: ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. Preferentemente, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

Más particularmente, la invención se refiere a una combinación farmacéutica y/o una composición farmacéutica, preferentemente de administración oral, para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante; como terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas a secreción mucosa anormal y deterioro del transporte mucoso y como antitusígeno no narcótico de acción periférica; indicado en el tratamiento de la tos de cualquier etiología, aun en presencia de broncoespasmos e insuficiencia respiratoria; faringitis, laringitis, traqueítis aguda o crónica, tos irritativa, en donde dicha combinación farmacéutica y/o dicha composición farmacéutica contiene como ingredientes activos ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

En otra modalidad, la combinación farmacéutica y/o la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante. Dicha combinación farmacéutica y/o dicha composición farmacéutica contiene como ingredientes activos ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

También la combinación farmacéutica y/o composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante, en el grupo de pacientes que presentan insomnio secundario a la tos. Dicha combinación farmacéutica y/o dicha composición farmacéutica contiene como ingredientes activos ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de ambroxol.

25

En los siguientes ejemplos que se describen a continuación se muestran dos composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, la primera en una forma de administración oral sólida (una tableta) y, la segunda en una forma de administración oral líquida (un jarabe). También se muestra un estudio de farmacocinética comparada entre tres

30

preparados farmacéuticos, una solución de ambroxol de 300 mg/100 mL, dropropizina jarabe de 300 mg/100 mL, y la combinación fija de dropropizina-ambroxol jarabe de 300-300 mg/100 mL, todo lo cual ejemplifica el mejor método conocido o la mejor manera prevista por el solicitante para realizar o llevar a la práctica la invención reivindicada, así como la aplicación industrial del invento.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1. Tabletas que contienen 30 mg de dropropizina y 30 mg de clorhidrato de ambroxol.

A continuación, se muestra una composición farmacéutica en la forma de administración oral de tableta que contiene dropropizina y clorhidrato de ambroxol como principios activos.

Cada Tableta contiene:

Ingrediente	Cantidad (mg)	Porcentaje usado (% m/m)
Dropropizina	30.000	13.761
Clorhidrato de Ambroxol	30.000	13.761
Celulosa microcristalina	42.800	19.633
Lactosa monohidratada (malla 200)	12.600	5.780
Lactosa monohidratada	93.600	42.936

D.C. (Spray Dried)		
Croscarmelosa de sodio	5.000	2.294
Dióxido de silicio Coloidal U-200	2.200	1.009
Estearato de magnesio	1.800	0.826

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA.

5 La composición farmacéutica en la forma de administración oral de tableta de la invención consiste en un producto con combinación de dosis fija que puede fabricarse mediante compresión directa. Para este método de fabricación, los aditivos o excipientes suelen ser polvos para compresión
10 directa, en ocasiones esféricos, integrados por asociaciones que garanticen un flujo adecuado y unas propiedades de compactación idóneas.

ETAPA DE PRODUCCIÓN DE POLVO GRANEL

15

El proceso inicia con el surtido de materias primas. En el área de mezclado, la producción comienza con la mezcla, bajo el principio de operación de mezclado por difusión (*Difusion Mixers*), de las materias primas, las cuales se
20 adicionan a un contenedor de acero inoxidable en el siguiente orden: Lactosa monohidratada D.C. "Spray Dried" (42.936 %), lactosa monohidratada malla 200 (5.780 %), dropropizina (13.761 %), dióxido de silicio coloidal U-200 (1.009 %), clorhidrato de ambroxol (13.761 %), croscarmelosa de sodio
25 (2.294 %) y celulosa microcristalina pH 102 (19.633 %),

terminando la adición se cierra el contenedor y se realiza un tamizado por molino (*screening mill*) con malla de aproximadamente 850 μm . El tamizado se realiza a una velocidad de aproximadamente 2000 rpm del molino y
5 aproximadamente 50 rpm del tornillo sin fin, con la finalidad de controlar el tamaño de partícula final. El polvo granel es recibido en otro contenedor de preferencia de acero inoxidable, este contenedor se traslada para la siguiente operación donde se mezcla durante aproximadamente 7 minutos a
10 aproximadamente 9 rpm.

Terminando el tiempo de mezclado, se adiciona el estearato de magnesio, el cual se puede hacer pasar por un tamiz No. 20, y se realiza un mezclado final para incorporar
15 el lubricante, mezclando durante aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 9 rpm. Terminado el tiempo de mezclado se pesa el contenedor con el polvo granel y se obtiene el rendimiento.

20 ETAPA DE PRODUCCIÓN DE TABLETAS GRANEL

El proceso de producción de dropropizina-ambroxol Tabletetas Granel se realiza en un área de tableteado, iniciando el proceso con la alimentación del polvo abriendo
25 la válvula de descarga y se comienza con el ajuste de la tableteadora, de acuerdo con los parámetros críticos: Altura de llenado, Altura de pre-compresión, Altura de compresión y los parámetros de ajuste: Fuerza de pre-compresión, Fuerza de compresión, Velocidad de producción, Velocidad de alimentador
30 1 y Velocidad de alimentador 2.

Realizado el ajuste se comienza con el proceso de tableteado donde las tabletas son recibidas en cuñetes con doble bolsa de polietileno. Durante el proceso de tableteado de realizan los muestreos correspondientes para su análisis químico y para los controles en proceso: Peso, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración.

EJEMPLO 2. Jarabe que contiene 7.5 mg dropropizina y 7.5 mg de ambroxol.

10 A continuación, se describe una composición farmacéutica en la forma de administración oral de jarabe que contiene dropropizina y clorhidrato de ambroxol como principios activos.

15 Cada 2.5 mL de Jarabe contienen:

Ingrediente	Cantidad	Porcentaje usado (%)
DL-Dropropizina	7.500 mg	0.300 m/v
Clorhidrato de Ambroxol	7.500 mg	0.300 m/v
Neohesperidina Dihidrochalcona	0.125 mg	0.005 m/v
Sacarosa	1000.000 mg	40.000 m/v
Glicerol	125.000 mg	5.000 m/v
Ácido Benzoico	2.250 mg	0.090 m/v
Ácido Cítrico Anhidro*	c.s. mg	c.s. m/v
Metabisulfito de Sodio	0.500 mg	0.020 m/v

Propilenglicol	25.000 mg	1.000 m/v
Alcohol Etílico 96° G.L.	0.025 mL	1.000 v/v
Sabor Mandarina	0.005 mL	0.200 v/v
Agua Purificada	2.500 mL	100.00 v/v

* cantidad suficiente para ajuste de pH de entre 4.0 a 5.5, preferentemente entre 4.0 y 5.0.

5 ETAPA DE PRODUCCIÓN DE JARABE A GRANEL

El proceso de producción de dropropizina-ambroxol Jarabe inicia con el surtido de las materias primas. Posteriormente se prepara el jarabe de azúcar, cargando aproximadamente 3000 L de agua purificada a un tanque de preferencia de acero inoxidable, se ajusta la velocidad de agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz; se adiciona 0.005 % m/v de neohesperidina-dihidrochalcona, agitando por un periodo entre aproximadamente 10 a 12 minutos.

15

Con agitación continua entre aproximadamente 30 y 50 Hz, se adiciona a la solución del tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) 40.000 % m/v de sacarosa, después de la adición se inicia el calentamiento a una temperatura entre aproximadamente 80°C a 85 °C. Alcanzada la temperatura se mantiene entre aproximadamente 20 y 30 minutos. Al finalizar el tiempo calentamiento, se enfría la solución del tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) a una temperatura por debajo de los 40 ° C.

25

Manteniendo la velocidad de agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz en el tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000L) se adiciona 5.000 % m/v de glicerol y se agita entre aproximadamente 10 y 15 minutos. En un tanque de disolución por ejemplo de acero inoxidable se colocan 1.000 % v/v de alcohol etílico y se adiciona 0.090 % m/v de ácido benzoico, se agita a una velocidad entre aproximadamente 30 y 50 Hz hasta total disolución. Posteriormente se transfiere la solución de ácido benzoico al tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) donde se mantiene la agitación a una velocidad entre aproximadamente 30 y 50 Hz y se agita entre aproximadamente 10 y 12 min.

En un tanque de disolución preferentemente de acero inoxidable se agregan 100.00 % v/v de agua purificada, se ajusta la velocidad de agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz a temperatura entre aproximadamente 80 y 81 °C, posteriormente se adiciona 0.300 % m/v de dropropizina agitando hasta disolución total.

20

Después de la disolución de la dropropizina, esta solución se transfiere a un tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) donde se mantiene la agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz durante aproximadamente 15 y 20 minutos. Terminado el tiempo de agitación se procede al ajuste de pH del jarabe enfriando la muestra entre aproximadamente 19 y 21°C. El pH del jarabe debe encontrarse en el rango de 4.0 a 5.5 y, preferiblemente un pH entre aproximadamente 4.5 y 4.7, si no es así, puede ajustarse con una solución de ácido cítrico al 10 % m/v, manteniendo la agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz durante el ajuste.

Posteriormente en un tanque de disolución por ejemplo de acero inoxidable se adicionan aproximadamente 1000 litros de agua, se inicia agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz, se adiciona 0.300 m/v de clorhidrato de ambroxol manteniendo la agitación hasta disolución total.

La solución de clorhidrato de ambroxol es transferida al tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) mediante el uso de una bomba de trasvase, después de la transferencia se mantiene la agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz de aproximadamente 10 a 15 minutos.

En otro tanque de disolución se adicionan aproximadamente 80 L de agua purificada ajustando la agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz, posteriormente se adicionan 0.020 m/v de metabisulfito de sodio manteniendo la agitación hasta total disolución. La solución de metabisulfito de sodio se transfiere al tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L), agitando entre aproximadamente 30 y 50 Hz de aproximadamente 10 a 15 min. En este punto se verifica si se tiene un pH en el rango de 4.0 a 5.5 y, preferiblemente un pH entre aproximadamente 4.5 y 4.7, de ser necesario puede ajustarse con una solución de ácido cítrico al 10 % m/v.

25

Verificado el pH, se adiciona al tanque de fabricación (por ejemplo, de 6000 L) 1.000 % m/v de propilenglicol manteniendo la agitación entre aproximadamente 30 y 50 Hz, se agita entre 10 a 15 minutos. Posteriormente puede adicionarse 0.200 v/v de saborizante y se agita entre aproximadamente 10 y 15 minutos.

30

Se detiene la agitación del tanque de fabricación y se procede a aforar a un volumen de por ejemplo 6000 L. Luego, se reanuda la agitación a una velocidad entre aproximadamente 5 30 y 50 Hz entre aproximadamente 10 y 15 minutos.

Transcurrido el tiempo de agitación, es filtrada la solución mediante un filtro de por ejemplo 5 micras (de polipropileno), revisando que la presión del filtro se 10 encuentre entre aproximadamente 1.1 a 1.4 kg/cm².

El granel se mantiene en el tanque de fabricación cerrado a temperatura ambiente, hasta su liberación.

15 **EJEMPLO 3. Estudio de farmacocinética comparada.**

Se realizó un estudio abierto, diseño Williams, cruzado 3x6x3, aleatorizado, a dosis única, en tres tratamientos, tres periodos y seis secuencias en condiciones de ayuno, en 20 población mexicana sana. Para ello participaron 42 sujetos de investigación sanos de ambos sexos. La edad cronológica fluctuó entre los 18 y los 55 años, con un IMC (Índice de Masa Corporal) entre 18.0 a 27.0 kg/m².

25 El tamaño de muestra estimado de 42 sujetos contempló un 18% de abandonos necesario para realizar el estudio. Se asumió que la distribución de la variable respuesta es Normal y que la prueba estadística para rechazar la hipótesis nula fue la prueba t-Student unilateral de no-inferioridad para 30 dos muestras relacionadas. Se consideró que, si la variable respuesta no cumplía con el requisito de Normalidad, sería

necesario que el tamaño de muestra fuera suficientemente grande para que los resultados fueran buenas aproximaciones ($N > 30$).

5 Este estudio de farmacocinética comparada se llevó a cabo con tres preparados farmacéuticos: una solución de ambroxol de 300 mg/100 mL (0.3 % m/v de ambroxol), un jarabe de dropropizina de 300 mg/100 mL (0.3 % m/v de dropropizina) de conformidad con el Ejemplo 2 pero sin ambroxol, y una
10 combinación fija de dropropizina-ambroxol en la forma de jarabe de 300-300 mg/100 mL (0.3 % m/v de dropropizina y 0.3 % m/v de ambroxol), de acuerdo con la formulación de jarabe del Ejemplo 2.

15 Por métodos estadísticos, se determinó la semejanza entre los parámetros farmacocinéticos (ABC_{0-1} , $ABC_{0-\infty}$, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, V_d/F , Cl/F , $T_{1/2}$) al administrar el medicamento en combinación fija en comparación con la administración de los medicamentos en forma individual. Adicionalmente con la
20 información obtenida se comparó la biodisponibilidad de los componentes de las formulaciones y se evaluó la no interacción de los medicamentos.

La etapa clínica del estudio estuvo conformada por tres
25 fases: pre experimental (selección de sujetos de investigación), experimental (tres periodos), y la post-experimental (alta de sujetos de investigación). Posterior a la finalización de la etapa clínica, se pasó a la etapa analítica.

Para la administración del medicamento, se obtuvo la muestra del tiempo cero luego de un ayuno previo de por lo menos 10 horas, posteriormente se administraron 10 mL de una solución/jarabe de 300 mg/100 mL (equivalente a 30 mg de
5 ambroxol y/o dropropizina) de los medicamentos correspondientes según aleatorización previa, por vía oral. En todos los casos el medicamento se administró con un volumen de agua de 250 mL a temperatura ambiente.

10 El estudio concluyó en tiempo y forma con 41 voluntarios (19 de sexo femenino y 22 de sexo masculino) que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión establecidos. Todos los voluntarios participantes fueron debidamente informados de la naturaleza, los alcances
15 y los riesgos del estudio y otorgaron libremente por escrito su consentimiento informado.

Durante el desarrollo del presente estudio se presentaron tres eventos adversos con la administración de
20 dropropizina formulación individual; dos voluntarias presentaron cefalea y otra voluntaria presentó dermatitis, todos los eventos adversos fueron de intensidad moderada. Al transcurrir la primera semana posterior a la última muestra del segundo periodo, se realizó una entrevista clínica dando
25 seguimiento a posibles eventos adversos de los voluntarios, los 41 voluntarios se encontraron clínicamente asintomáticos.

Sin embargo, la combinación fija de dropropizina-clorhidrato de ambroxol en la forma de jarabe de 300-300
30 mg/100 mL, de acuerdo con la formulación del Ejemplo 2, no presentó efectos adversos en los sujetos de investigación, lo

cual es inesperado, pues la combinación fija del presente estudio debió presentar al menos el perfil de efectos adversos que se observaron en este estudio con la formulación de jarabe de dropropizina de 300 mg/100 mL.

5

Este estudio demuestra que los efectos adversos que se observan cuando la dropropizina es formulada como único principio activo desaparecen cuando la dropropizina se formula en combinación con ambroxol.

10

Adicionalmente, los intervalos de confianza al 90% de los parámetros farmacocinéticos $\ln(ABC_{0-1})$, $\ln(ABC_{0-\infty})$ y $\ln(C_{m\acute{a}x})$ en la prueba de biodisponibilidad comparativa cayeron en el rango 80-125%, por lo que pudo concluirse que la combinación fija constituida por dropropizina y clorhidrato de ambroxol, muestra una biodisponibilidad comparativa equivalente de los fármacos que la componen respecto a la de sus componentes por separado.

15

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende ambroxol
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
dropropizina.

2. Una composición farmacéutica que comprende ambroxol
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
dropropizina, y uno o más aditivos farmacéuticamente
10 aceptables.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 2, caracterizada porque se encuentra en una
forma de administración oral.

4. La combinación farmacéutica de conformidad con la
15 reivindicación 1 o la composición de conformidad con
cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde sal
farmacéuticamente aceptable de ambroxol es clorhidrato de
ambroxol.

5. La composición de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 3 y 4, en donde la forma de administración
oral es una forma sólida.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 3 a 5, en donde la forma de administración
oral es una tableta.

25 7. La composición de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 3 a 6, en donde el contenido por unidad de
dosis de dropropizina es de entre 12.73 % m/m a 14.73 % m/m y

el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol es de 12.73 % m/m a 14.73 % m/m.

8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en donde el uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en: celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y/o estearato de magnesio.

9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, en donde la forma de administración oral es una forma líquida.

10. La composición de conformidad con la reivindicación anterior, en donde la forma de administración oral líquida es un jarabe.

11. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 9 y 10, en donde el contenido por unidad de dosis de dropropizina es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v y el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v.

12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 9, 10 y 11, en donde el uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en: neohesperidina-dihidrochalcona, sacarosa, glicerol, ácido benzoico, ácido cítrico, metabisulfito de sodio, propilenglicol, alcohol etílico, saborizante y/o agua purificada.

13. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde el proceso comprende
5 mezclar ambroxol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dropropizina, junto con uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.

14. Un proceso para obtener la composición farmacéutica
10 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el proceso se lleva a cabo por compresión directa.

15. Una combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, o una composición
15 farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del
20 reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante; como terapia secretolítica en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas a secreción mucosa anormal y deterioro del transporte mucoso y como antitusígeno no narcótico de acción periférica, indicado en el tratamiento de la tos de
25 cualquier etiología, aun en presencia de broncoespasmos e insuficiencia respiratoria; faringitis, laringitis, traqueítis aguda o crónica, tos irritativa.

16. Una combinación farmacéutica de conformidad con
30 cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, o una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 2 a 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del
5 reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante.

17. Una combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4, o una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las
10 reivindicaciones 2 a 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades del aparato respiratorio que cursen simultáneamente con tos irritativa y productiva y en las que estén indicados en forma concomitante la inhibición del reflejo tusígeno y un efecto mucolítico y expectorante, en el
15 grupo de pacientes que presentan insomnio secundario a la tos.

18. Una combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, o la composición
20 farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizada adicionalmente porque presenta menos efectos adversos que sus principios activos por separado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/052699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013154347 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD [KR/KR]) 17/10/2013, the whole document.	1-18
A	US 4699911 (BORSA <i>et al.</i>) 13/10/1987, the whole document.	1-18
A	ES 2173823 T3 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 16/04/2004, the whole document.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26/06/2018

Date of mailing of the international search report
(27/06/2018)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
M. García Grávalos

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493404

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/052699

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2013154347 A1	17.10.2013	TW201345563 A TWI589305B B KR20130114948 A	16.11.2013 01.07.2017 21.10.2013
-----	-----	-----	-----
US4699911 A	13.10.1987	US4764515 A JPS60252474 A JPH058688B B2 JPH05221864 A JPH0662416B B2 JPH05222019 A JPH0670027B B2 IT1203721 B EP0147847 A2 EP0147847 A3 AT50767T T	16.08.1988 13.12.1985 02.02.1993 31.08.1993 17.08.1994 31.08.1993 07.09.1994 23.02.1989 10.07.1985 26.11.1986 15.03.1990
-----	-----	-----	-----
ES2173823T T1	01.11.2002	YU3802 A RS50246 B MEP36808 A IL147261 A BG106316 A BG65503B B1 ZA200200384 B US6663889 B1 UA73313 C2 TR200200106T T2 SK812002 A3 SK284290B B6 SI1200070T T1 PT1200070E E PL352276 A1 PL197175B B1 NZ516987 A NO20020274 A NO331306B B1 MXPA02000546 A JP2003522125 A JP3776041B B2 HU0202021 A2 HU0202021 A3 HRP20020050 A2 HRP20020050 B1 HK1045946 A1 EP1352646 A2 EP1352646 A3 EP1200070 A1 EP1200070 B1 WO0105378 A1 EE200200027 A EE04797 B1	03.09.2004 15.07.2009 10.02.2011 31.12.2006 30.08.2002 31.10.2008 30.10.2002 16.12.2003 15.05.2002 22.07.2002 04.06.2002 03.01.2005 31.12.2003 31.12.2003 11.08.2003 31.03.2008 29.08.2003 13.03.2002 21.11.2011 30.07.2002 22.07.2003 17.05.2006 28.11.2002 28.05.2004 30.06.2003 30.06.2004 28.01.2005 15.10.2003 07.01.2004 02.05.2002 06.08.2003 25.01.2001 15.04.2003 16.04.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/IB2018/052699

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EA200200091 A1	27.06.2002
		EA004044 B1	25.12.2003
		DK1200070T T3	06.10.2003
		DE19933148 A1	25.01.2001
		CZ20014633 A3	13.03.2002
		CZ301981 B6	25.08.2010
		CN1364075 A	14.08.2002
		CN1164263C C	01.09.2004
		CA2379314 A1	25.01.2001
		CA2379314 C	11.09.2007
		BR0012553 A	16.04.2002
		BR0012553 B1	27.05.2014
		AU6269900 A	05.02.2001
		AU776906B B2	23.09.2004
		AT246493T T	15.08.2003
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/052699

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

A61K31/136 (2006.01)

A61P11/14 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2018/052699

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2013154347 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD [KR/KR]) 17/10/2013, todo el documento.	1-18
A	US 4699911 (BORSA <i>et al.</i>) 13/10/1987, todo el documento.	1-18
A	ES 2173823 T3 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 16/04/2004, todo el documento.	1-18

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/06/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
27 de junio de 2018 (27/06/2018)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. García Grávalos

Nº de teléfono 91 3493404

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/IB2018/052699

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2013154347 A1	17.10.2013	TW201345563 A TWI589305B B KR20130114948 A	16.11.2013 01.07.2017 21.10.2013
----- US4699911 A	----- 13.10.1987	----- US4764515 A JPS60252474 A JPH058688B B2 JPH05221864 A JPH0662416B B2 JPH05222019 A JPH0670027B B2 IT1203721 B EP0147847 A2 EP0147847 A3 AT50767T T	----- 16.08.1988 13.12.1985 02.02.1993 31.08.1993 17.08.1994 31.08.1993 07.09.1994 23.02.1989 10.07.1985 26.11.1986 15.03.1990
----- ES2173823T T1	----- 01.11.2002	----- YU3802 A RS50246 B MEP36808 A IL147261 A BG106316 A BG65503B B1 ZA200200384 B US6663889 B1 UA73313 C2 TR200200106T T2 SK812002 A3 SK284290B B6 SI1200070T T1 PT1200070E E PL352276 A1 PL197175B B1 NZ516987 A NO20020274 A NO331306B B1 MXPA02000546 A JP2003522125 A JP3776041B B2 HU0202021 A2 HU0202021 A3 HRP20020050 A2 HRP20020050 B1 HK1045946 A1 EP1352646 A2 EP1352646 A3 EP1200070 A1 EP1200070 B1 WO0105378 A1 EE200200027 A EE04797 B1	----- 03.09.2004 15.07.2009 10.02.2011 31.12.2006 30.08.2002 31.10.2008 30.10.2002 16.12.2003 15.05.2002 22.07.2002 04.06.2002 03.01.2005 31.12.2003 31.12.2003 11.08.2003 31.03.2008 29.08.2003 13.03.2002 21.11.2011 30.07.2002 22.07.2003 17.05.2006 28.11.2002 28.05.2004 30.06.2003 30.06.2004 28.01.2005 15.10.2003 07.01.2004 02.05.2002 06.08.2003 25.01.2001 15.04.2003 16.04.2007

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/IB2018/052699

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		EA200200091 A1	27.06.2002
		EA004044 B1	25.12.2003
		DK1200070T T3	06.10.2003
		DE19933148 A1	25.01.2001
		CZ20014633 A3	13.03.2002
		CZ301981 B6	25.08.2010
		CN1364075 A	14.08.2002
		CN1164263C C	01.09.2004
		CA2379314 A1	25.01.2001
		CA2379314 C	11.09.2007
		BR0012553 A	16.04.2002
		BR0012553 B1	27.05.2014
		AU6269900 A	05.02.2001
		AU776906B B2	23.09.2004
		AT246493T T	15.08.2003
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K9/08 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)

A61K31/136 (2006.01)

A61P11/14 (2006.01)