(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 527 390**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011** **E 11764289 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 2560613**

(54) Título: **Composición basada en fexofenadina y procedimiento de preparación para la misma**

(30) Prioridad:

21.04.2010 FR 1053034

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2015

(73) Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR

(72) Inventor/es:

LESOT, AXELLE y
LAMOUREUX, GAËL

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 390 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición basada en fexofenadina y procedimiento de preparación para la misma

Campo de la invención

La presente invención se refiere a gránulos de fexofenadina, a una composición que los contiene y a un procedimiento de revestimiento por fusión en caliente de fexofenadina. La invención también se refiere a una formulación que comprende una composición de fexofenadina.

Técnica anterior y problema previo

La fexofenadina se caracteriza por las propiedades organolépticas o fisicoquímicas, en particular su fuerte amargor que es deseable enmascarar. El procedimiento de revestimiento por fusión en caliente de fexofenadina permite así el enmascaramiento eficaz de su sabor amargo sin, sin embargo, frenar inaceptablemente su disolución.

En el campo del enmascaramiento del sabor de los principios activos que tienen un sabor inaceptable se han realizado muchas pruebas, que usan tecnologías convencionales: granulación, revestimiento en un lecho de aire fluidizado, etc. Los excipientes probados estaban compuestos por polímeros: principalmente derivados de celulosa (HPC, HPMC, EC) y derivados de ácido metacrílico (gama Eudragit) y derivados de poli(acetato de vinilo). Estas pruebas tropiezan a menudo con un enmascaramiento del sabor insuficiente.

A este respecto, la patente EP 1458387 describe comprimidos bucodispersables que comprenden gránulos de fexofenadina que comprenden una mezcla de excipientes particulares. Los gránulos descritos son gránulos revestidos que contienen microcristales de fexofenadina y aglutinantes. Estos gránulos se obtienen mediante granulación simple del principio activo con aglutinantes, tales como derivados de ácido metacrílico.

La Patente US 6113942 describe comprimidos que comprenden fexofenadina en forma de gránulos. Los gránulos se obtienen mezclando diversos componentes, seguido por granulación simple.

Por otra parte, también se han usado tecnologías más innovadoras en el contexto del enmascaramiento del sabor, tales como microencapsulación a través de un procedimiento en una fase de CO_2 supercrítica o a través de un método de coacervación simple o complejo. Se encuentran así los mismos polímeros de enmascaramiento mencionados anteriormente, junto con excipientes menos convencionales tales como quitosano, alginatos y gelatina. Las principales desventajas encontradas en estas tecnologías son la implantación y la viabilidad industriales.

En el mismo enfoque, se probaron procedimientos de secado por pulverización y enfriamiento por pulverización.

Esta última técnica, de "enfriamiento por pulverización", descrita en el documento WO 2004/058 137 consiste en fundir una matriz grasa y en incorporar el principio activo en la misma. Este principio activo bien se disuelve o bien se dispersa en la fase grasa, compuesta por ácidos grasos, una mezcla de ésteres de ácidos grasos, por alcoholes grasos o por ceras.

A continuación, la masa fundida se transporta, a través de una bomba peristáltica, a una tobera para dos fluidos en la que se pulveriza como gotículas más o menos finas (dependiendo de los parámetros aplicados). Finalmente, las gotículas se enfrían con una corriente de aire frío en la cámara de pulverización y se convierten en gránulos sólidos que contienen el principio activo dispersado a través de la matriz grasa.

Aunque este procedimiento de enfriamiento por pulverización hace posible obtener formulaciones farmacéuticas con un enmascaramiento del sabor satisfactorio, mientras que al mismo tiempo asegura que la disolución del principio activo no se ralentice en medio ácido, sin embargo sigue habiendo un problema sin resolver de termoestabilidad física del producto obtenido. De forma similar, este procedimiento sigue siendo incompatible con principios activos que son termosensibles por naturaleza.

Además, en el contexto de este procedimiento de enfriamiento por pulverización, la concentración de principio activo en la composición está limitada por la viscosidad de la solución o suspensión que se va a pulverizar, lo que reduce mucho el contenido de principio activo de la composición final. Solo se pueden obtener composiciones con una dosis baja de principio activo, es decir composiciones que comprenden una cantidad de principio activo que no supera 30% en peso en la composición final.

Por otra parte, el uso de un procedimiento de revestimiento por fusión en caliente se describió en el documento WO 02/07706. Dicho documento describe el uso de esta tecnología para revestir principios activos termosensibles en la forma de partículas sólidas que no se granulan de antemano. Las cantidades de revestimiento buscadas son bajas y no permiten un enmascaramiento satisfactorio del sabor de principios activos muy desagradables.

Como resultado, el uso del procedimiento de revestimiento por fusión en caliente descrito en dicho documento no es adecuado para obtener un enmascaramiento suficientemente eficaz del sabor y el olor de un principio activo caracterizado por un fuerte amargor y un fuerte olor, especialmente un enmascaramiento que sea suficiente para permitir la ingestión del medicamente por un niño.

El Solicitante ha encontrado ahora un nuevo procedimiento mejorado para resolver estas desventajas y en particular para obtener una composición de fexofenadina en la forma de gránulos revestidos que enmascaran el sabor amargo de la fexofenadina.

Sumario de la invención

El objetivo de la invención es proponer una composición de fexofenadina en la forma de gránulos revestidos y un procedimiento para preparar dicha composición, que resuelvan las desventajas mencionadas anteriormente.

El problema resuelto por este método de fabricación, que comprende la formulación con la ayuda de matrices grasas, es el del enmascaramiento del sabor de la fexofenadina, mientras que al mismo tiempo se obtiene una liberación in vitro de fexofenadina relativamente rápida (por ejemplo una liberación mínima de 70% del principio activo en 60 minutos).

Además, la concentración máxima de principio activo que se puede usar en este procedimiento no está limitada, el producto así obtenido puede así ser altamente dosificado, es decir se pueden obtener composiciones que pueden comprender una cantidad de principio activo que supera 30% en peso en la composición final. Esto hace posible reducir apreciablemente las dosis de productos que se van a administrar al paciente, en particular a niños pequeños o a ancianos.

Según un primer aspecto, esta invención se refiere a una composición de fexofenadina que comprende (a) un centro granular formado por granos de fexofenadina agregados en presencia de un aglutinante y opcionalmente de un diluyente o lubricante, y (b) una capa para revestir dicho centro granular formado por una matriz grasa, composición en la que:

- la fexofenadina representa al menos 10%, preferiblemente 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición; la fexofenadina representa no más de 90%, preferiblemente no más de 60% o 50% en peso con relación al peso de la composición, o incluso menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, preferiblemente la fexofenadina representa de 20% a 40% con relación al peso de la composición;

- la matriz grasa representa más de 10% en peso, preferiblemente de 50% (inclusive) a 85% (inclusive) en peso de la composición, comprendiendo la matriz grasa opcionalmente un adyuvante, preferiblemente elegido de agentes hidrófilos, tensioactivos o mezclas de los mismos, y representando estos adyuvantes menos de 10% en peso de la composición y preferiblemente de 1% a 3% en peso con relación al peso de la composición;

- el aglutinante, preferiblemente un agente hidrófilo elegido de polímeros hidrófilos y agentes de fusión en caliente, representa de 0,2% a 18% en peso con relación al peso de la composición, preferiblemente el aglutinante representa menos de 18% en peso para un agente de fusión en caliente, o incluso, preferiblemente, el aglutinante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo con relación al peso de la composición;

- el diluyente, si es necesario, como material de relleno representa un contenido de 0 a 78,8%, preferiblemente de 0 a 39% y preferiblemente de 5% a 15% en peso con relación al peso de la composición;

- el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa un contenido de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición.

El porcentaje en peso se expresa con relación al peso de la composición de fexofenadina en forma de gránulos revestidos, a menos que se mencione otra cosa.

Preferiblemente, el aglutinante es un polímero hidrófilo, preferiblemente elegido del grupo de derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona o PVP), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles) y mezclas de los mismos.

Según otro modo, el aglutinante es un agente de fusión en caliente elegido de Macrogols (PEG), ésteres de sacarosa o poloxámeros, y representa aproximadamente de 0,2% a 20% y preferiblemente de 1% a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).

Un polímero hidrófilo y en particular povidona se usa preferiblemente como aglutinante.

Según una realización particular, el diluyente se elige de polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos cálcicos, carbonatos cálcicos o magnésicos, o derivados de los mismos. Según una realización particular, el diluyente se elige de almidones, por ejemplo almidón de maíz. Este diluyente representa aproximadamente de 0 a 39% y preferiblemente de 5% a 15% en peso de la composición. Dicho diluyente puede actuar opcionalmente como un permeabilizante, facilitando así la disolución de la fexofenadina.

Preferiblemente, en la composición según la invención, dicha matriz grasa está formada por ácidos grasos saturados de cadena de carbonos larga C14 a C22 y preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos, y el aglutinante se elige de polímeros hidrófilos.

Preferiblemente, la matriz grasa está formada por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos. Según un aspecto particular, la matriz grasa está formada por ácido esteárico.

Preferiblemente, dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos) puros o como mezclas, preferiblemente fosfolípidos. Preferiblemente, el adyuvante es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

Preferiblemente, el adyuvante es un tensioactivo que representa menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente de 1% a 3%, o incluso de 1% a 2%, en peso con relación al peso de la composición.

Preferiblemente, en la composición según la invención, el aglutinante es povidona y el diluyente se elige de almidones y en particular almidón de maíz.

Preferiblemente, en la composición según la invención, la matriz grasa es ácido esteárico y el adyuvante es lecitina de soja. Se prefiere particularmente una composición según la invención en la que el aglutinante es povidona, el diluyente se elige de almidones, y en particular almidón de maíz, la matriz grasa es ácido esteárico y el adyuvante es lecitina de soja.

Preferiblemente, la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso y varía hasta 90% en peso con relación al peso de la composición.

Preferiblemente, la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso de la composición y la matriz grasa comprende un adyuvante.

Preferiblemente, la cantidad de fexofenadina representa de 20% a menos de 40% en peso de la composición y la matriz grasa comprende al menos un adyuvante.

Preferiblemente, la composición de fexofenadina según la invención se obtiene a través del procedimiento descrito posteriormente.

Según otro punto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de fexofenadina que se describe anteriormente o que se puede preparar según el procedimiento descrito posteriormente.

Según un punto particular, la invención se refiere a una bolsita para una suspensión bebible o una bolsita que comprende una composición de gránulos para ser tragados (también denominada polvos para ser tragados), y en particular una bolsita de una sola dosis que comprende una composición de gránulos para ser tragados, comprendiendo dicha bolsita la composición de fexofenadina que se define anteriormente en presencia de un excipiente, elegido en particular de diluyentes, modificadores de la viscosidad, secuestradores, tampones, agentes conservantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes de salivación, saborizantes, y una mezcla de los mismos.

Según otro punto, la invención se refiere a comprimidos, para ser masticados, tragados o chupados, o comprimidos bucodispersables con sabor enmascarado que comprenden la composición de fexofenadina que se define anteriormente en presencia de un excipiente, en particular elegido de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de salivación, anestésicos, agentes humectantes, agentes conservantes, desintegrantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes, y una mezcla de los mismos.

Según otro punto, la invención se refiere al uso de la composición de fexofenadina que se define anteriormente para la preparación de bolsitas para una suspensión bebible, bolsitas que comprenden una composición de gránulos para ser tragados, y en particular bolsitas de una sola dosis que comprenden una composición de gránulos para ser tragados, comprimidos para ser masticados, comprimidos para ser tragados, comprimidos para ser chupados, comprimidos bucodispersables con sabor enmascarado.

Los comprimidos o las bolsitas según la invención comprenden la composición según la invención y más específicamente los gránulos de fexofenadina revestidos que se definen anteriormente, y un excipiente, en particular como el definido anteriormente.

Según una realización particular, la formulación final, por ejemplo en forma de comprimidos o bolsitas, puede contener cantidades de fexofenadina que varían de 20 a 200 mg (por ejemplo 30, 60, 120 o 180 mg). La relación en peso de gránulos revestidos con relación a la cantidad en peso de excipiente en la formulación final puede variar dentro de un amplio intervalo, por ejemplo de 0,2 a 0,8.

Según otro punto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición de fexofenadina como la definida anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

E1) preparación del centro granular pulverizando una solución acuosa, una solución orgánica (por ejemplo un alcohol C1-C4) o una mezcla de las mismas (por ejemplo un solución acuoso-orgánica) que comprende un aglutinante o pulverizando un aglutinante fundido sobre la fexofenadina sola o como una mezcla con un lubricante y/o preferiblemente un diluyente;

E2) revestir por pulverización sobre los gránulos dicha matriz grasa fundida de antemano en un recipiente de fusión a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión;

E3) enfriar la composición obtenida.

Según un modo preferido, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que la fexofenadina representa al menos 10% y no más de 90% y preferiblemente de 20% a 50%, y la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 10% en peso y preferiblemente de 50% y hasta 85% en peso de la composición.

Según una realización preferida, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que la fexofenadina representa menos de 40% en peso, preferiblemente de 20% a 40%, ventajosamente de 30% a 40%, con relación al peso de la composición, y la matriz grasa representa más de 10% en peso, preferiblemente de 50% y hasta 85% en peso de la composición, ventajosamente de 50% a 60% (inclusive) en peso de la composición.

Preferiblemente, el tamaño de los gránulos revestidos obtenidos después de la etapa E3) es menor de 500 µm, preferiblemente menor de 350 µm, variando preferiblemente de 50 a 350 µm.

Preferiblemente, el tamaño de partícula del producto final obtenido después de la etapa E3) se distribuye según el siguiente intervalo:

- menos de 15% en peso de los gránulos revestidos son mayores de 500 µm;
- más de 80% en peso, preferiblemente más de 90% en peso de los gránulos revestidos están entre 350 y 50 µm; y
- menos de 20% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso de los gránulos revestidos son menores de 50 µm.

Preferiblemente, la solución acuosa u orgánica usada en la etapa E1 comprende, como aglutinante, un polímero hidrófilo elegido preferiblemente del grupo de derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona o PVP), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles), que representa aproximadamente de 15% a 45% y preferiblemente de 20% a 40% en peso de dicha solución.

Preferiblemente, el aglutinante usado en la etapa E1 para la granulación es un agente de fusión en caliente elegido de Macrogols (PEG), ésteres de sacarosa o poloxámeros, y representa aproximadamente de 0,2% a 20% y preferiblemente de 1% a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).

Un polímero hidrófilo y en particular povidona se usa preferiblemente como aglutinante.

Según una realización particular, la solución acuosa u orgánica usada en la etapa E1 se pulveriza sobre la fexofenadina mezclada con un diluyente (material de relleno). Los diluyentes usados en la granulación para incrementar la carga que se va a granular se eligen preferiblemente de polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos cálcicos, carbonatos cálcicos o magnésicos o derivados de los mismos. Según una realización particular, el diluyente se elige de almidones, por ejemplo almidón de maíz. Este diluyente representa aproximadamente de 0 a 39% y preferiblemente de 3% a 15% en peso de la composición. Dicho diluyente puede actuar opcionalmente como un permeabilizante, facilitando así la disolución de la fexofenadina.

Preferiblemente, la matriz grasa está formada por ácidos grasos saturados de cadena de carbonos larga C14 a C22 y preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos.

Preferiblemente, la matriz grasa está formada por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos. Según un aspecto particular, la matriz grasa está formada por ácido esteárico.

Preferiblemente, el adyuvante mezclado con la matriz grasa se elige del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos) puros o como mezclas, preferiblemente fosfolípidos. Preferiblemente, el adyuvante usado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

Preferiblemente, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la sustancia grasa en la etapa E2 es menor de 10% en peso, preferiblemente menor de 5% en peso, variando preferiblemente de 1% a 3%, o incluso de 1% a 2%, en peso con relación al peso de la composición.

Preferiblemente, el porcentaje en peso del aglutinante que constituye el revestimiento para el gránulo obtenido en la etapa E1 representa de 1% a 7% (o de 1% a 5%), más particularmente de 4% a 7%, en peso con relación al peso de la composición para un polímero hidrófilo. Según una realización particular, el porcentaje en peso del aglutinante que constituye el revestimiento para el gránulo obtenido en la etapa E1 representa de 0,2% a 18% para un agente de fusión en caliente.

Preferiblemente, el procedimiento es seguido por una etapa E4 de formulación de los gránulos revestidos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, materiales de relleno, modificadores de la viscosidad, desintegrantes, colorantes, edulcorantes, agentes de salivación, saborizantes, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, lubricantes, tampones o secuestradores, para la fabricación de una formulación oral en la forma de una composición de gránulos para ser tragados para bolsitas, gránulos para una suspensión bebible, gránulos para comprimidos o gránulos para comprimidos bucodispersables.

Descripción detallada de realizaciones de la invención

Procedimiento para preparar la composición de fexofenadina

1) Etapa de granulación

En una primera etapa del procedimiento, una solución humectante acuosa u orgánica que comprende un aglutinante, preferiblemente de tipo polímero hidrófilo, se pulveriza sobre la fexofenadina en forma bruta o sobre una mezcla de fexofenadina/diluyente (material de relleno) o sobre una mezcla de fexofenadina/lubricante o una mezcla de fexofenadina/diluyente/lubricante, preferiblemente sobre una mezcla de fexofenadina/diluyente.

Preferiblemente, la solución acuosa u orgánica contiene aproximadamente de 10% a 45% en peso, preferiblemente de 15% a 40% en peso y ventajosamente 15% de aglutinante, preferiblemente de tipo polímero hidrófilo, en dicha solución.

Los parámetros usados para esta etapa de granulación se adaptan a las propiedades de la fexofenadina y al equipo usado.

Esta etapa hace posible obtener fexofenadina finamente granulada mediante homogeneización y recentrado de la distribución del tamaño de partícula de la fexofenadina, con el propósito de mejorar la calidad de la segunda etapa de revestimiento.

Según una variante, también se puede realizar la calibración de la fexofenadina en forma de gránulos obtenidos en la etapa anterior para seleccionar los gránulos con un diámetro de menos de 500 µm.

2) Etapa de revestimiento a través del procedimiento de fusión en caliente

En una segunda etapa, la fexofenadina en forma granulada se fluidiza preferiblemente en un lecho de aire fluidizado.

La matriz grasa que se describe anteriormente se funde, con agitación, en un recipiente de fusión a una temperatura aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión.

Los puntos de fusión de las sustancias grasas usadas están en la región de aproximadamente 50 a 80°C, preferentemente de 55 a 65°C o preferiblemente aproximadamente 60°C. Se elegía preferentemente este intervalo de fusión, por una parte por una cuestión de estabilidad física de la composición así formulada, y por otra parte con el objeto de tener finalmente la liberación más rápida posible de fexofenadina.

Según una realización preferida, un adyuvante (excipiente hidrófilo o tensioactivo) como el descrito anteriormente se añade a la matriz grasa fundida, opcionalmente con un agente conservante. Este adyuvante promueve la generación de un perfil de liberación rápida para la composición.

A continuación, la mezcla fundida se pulveriza sobre la fexofenadina a fin de producir un revestimiento a través del procedimiento de revestimiento por fusión en caliente. Los parámetros aplicados durante el procedimiento de revestimiento se resumen posteriormente.

El procedimiento de revestimiento se puede realizar en un aparato de lecho de aire fluidizado.

Las toberas son alimentadas, por una parte, con la mezcla fundida que circula a través de una bomba en un circuito totalmente aislado y recorridas, por otra parte, con aire comprimido caliente alimentado a través de un calentador de aire.

Los principales parámetros de operación aplicados, que se adaptan al equipo usado y al tamaño de la partida usada, son como sigue:

- temperatura de la sustancia grasa fundida: de 70 a 95°C, dependiendo de las propiedades y las características de la sustancia grasa;

- temperatura de pulverización del aire comprimido: de 80 a 120°C;
- presión del aire comprimido: de 0,5 a 1,5 bar;
- temperatura de los circuitos de alimentación: entre 80 y 100°C;
- caudal del líquido: de 5 a 30 g/min;
- caudal del aire: este se adapta habitualmente según el tamaño del equipo. Para un aparato con una capacidad de trabajo de 3 kg, se usa generalmente un caudal de aire de 50 a 160 m^3/h, dependiendo de la carga de llenado del equipo;
- temperatura del aire de entrada: de 25 a 50°C, según las propiedades de la sustancia grasa usada.

Después de estas etapas y después del enfriamiento, se obtiene una composición de fexofenadina que comprende un centro granular formado por granos de fexofenadina agregados en presencia de aglutinante y una capa de revestimiento para dicho centro granular, formada por sustancia grasa.

Descripción de la composición de fexofenadina

Fexofenadina

La invención se refiere a cualquier tipo de fexofenadina en forma de partículas sólidas destinadas a ser revestidas para enmascarar sus propiedades organolépticas o fisicoquímicas insatisfactorias, en particular su fuerte amargor.

La fexofenadina (nombre de la IUPAC: ácido (RS)-4-(1-hidroxi-4-(4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidil)butil)-α,α-dimetilbencenoacético) es un metabolito de la terfenadina y es un antihistamínico de acción rápida y prolongada que actúa selectivamente sobre los receptores H1 periféricos. En forma de hidrocloruro, se usa en el tratamiento de la fiebre del heno y rinitis alérgicas similares, y también en el tratamiento de la urticaria idiopática crónica.

Agentes de granulación del principio activo

Los agentes de granulación usados en la primera etapa del procedimiento son aglutinantes elegidos preferiblemente de agentes hidrófilos. Se usan en una proporción de 0,2% (o 1%) a 18% en peso con relación al peso de la composición.

Estos agentes hidrófilos se eligen particularmente del grupo de derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles, ésteres de sacarosa y poloxámeros. Preferiblemente, el aglutinante es un polímero hidrófilo y en particular povidona.

Según una realización se usan especialmente polímeros hidrófilos, preferiblemente PEG o PVP en solución acuosa en una proporción de aproximadamente 10% a 45% en peso en la solución acuosa.

Preferiblemente, cuando el aglutinante es un polímero hidrófilo, el porcentaje en peso del aglutinante es menor de 10% en peso, preferiblemente menor de 7% (o 5%) en peso, variando preferiblemente de 4% a 7% en peso con relación al peso de la composición.

Según otra realización, se usan agentes hidrófilos elegidos de agentes de fusión en caliente (punto de fusión < 85°C), tales como macrogoles (PEG), ésteres de sacarosa o poloxámeros, especialmente durante el uso de principios activos sensibles a la humedad. Las concentraciones de aglutinantes de fusión en caliente usadas son de aproximadamente 0,2% a 20% y preferiblemente de 1% a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular.

Preferiblemente, cuando el aglutinante es un agente de fusión en caliente, el porcentaje en peso del aglutinante es menor de 18% en peso, preferiblemente menor de 13,5% en peso con relación al peso de la composición, y preferiblemente de 0,2% a 13,5% en peso con relación al peso de la composición.

Los diluyentes usados en la granulación para incrementar la carga que se va a granular o para facilitar la disolución del principio se eligen preferiblemente de polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos cálcicos, carbonatos cálcicos o magnésicos, o derivados de los mismos. Según una realización particular, el diluyente se elige de almidones, por ejemplo almidón de maíz. Estos diluyentes están presentes en una proporción de entre 0 y 80% del peso del gránulo, lo que representa de 0 a 78,8% en peso con relación al peso de la composición. Preferiblemente, estos diluyentes están presentes en una proporción de entre 0 y 39% y preferiblemente de 3% a 15% en peso con relación al peso de la composición.

Los lubricantes usados en la granulación para mejorar la fluidización se eligen preferiblemente de sílices y talco. Estos lubricantes están presentes en una proporción de entre 0 y 2% en peso del gránulo, lo que representa de 0 a 1,8% en peso con relación al peso de la composición final.

Características de la fexofenadina en forma de gránulos

El gránulo que comprende fexofenadina, el aglutinante y opcionalmente el diluyente, obtenido después de la primera etapa de granulación tiene un tamaño de partícula medio de menos de 500 µm y preferiblemente de media menos de 200 µm.

Matriz grasa

Las matrices grasas se eligen del grupo de ácidos grasos saturados de cadena de carbonos larga C14 a C18 y preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos y/o los correspondientes ésteres de ácidos y alcoholes grasos. Preferiblemente, la matriz grasa está formada por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos. Según un aspecto particular de la invención, la matriz grasa está formada por ácido esteárico.

Preferiblemente, la matriz grasa representa más de 10% en peso, preferiblemente más de 15% o más de 25% en peso o alternativamente 50% o 60% en peso de la composición y hasta 85% en peso de la composición.

Según una realización preferida, se usa ácido esteárico como matriz grasa en una proporción de 50% o más, tal como 60%, en peso con relación al peso de la composición, para mejorar el enmascaramiento del sabor de las moléculas muy desagradables.

Adyuvantes de la matriz grasa

Los adyuvantes se eligen del grupo de tensioactivos tales como fosfolípidos, polisorbato, laurilsulfato, excipientes hidrófilos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, almidón, povidonas, macrogoles, agentes que son solubles a pH ácido tales como derivados metacrílicos; preferiblemente, se usan fosfolípidos. Preferiblemente, el adyuvante usado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), preferiblemente lecitina de soja.

Preferiblemente, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la sustancia grasa en la etapa de revestimiento es menor de 10% en peso, preferiblemente menor de 5% en peso, variando preferiblemente de 0,5% a 3,5%, o incluso de 1% a 3%, en peso con relación al peso de la composición.

Según una realización preferida, se usan preferiblemente fosfolípidos, preferiblemente lecitina (en particular lecitina de soja) como adyuvante, en una proporción de 1% a 3%, o incluso de 1% a 2%, en peso con relación al peso de la composición, para mejorar su perfil de disolución.

Características de la composición de fexofenadina

Tamaño de partícula

Los tamaños de partícula de los productos resultantes de este procedimiento son del orden de unos pocos cientos de micras (dependiendo de los parámetros aplicados y el tipo de equipo usado).

La distribución del tamaño de partícula del producto obtenido sigue el siguiente perfil:

- menos de 15% en peso de los gránulos revestidos son mayores de 500 µm;

- más de 80% en peso y preferiblemente más de 90% en peso de los gránulos revestidos están entre 350 y 50 µm, y

- menos de 20% en peso y preferiblemente menos de 5% en peso de los gránulos revestidos son menores de 50 µm.

Cantidades y relación preferidas

La composición según la invención se forma a partir de fexofenadina que comprende (a) un centro granular formado por granos de fexofenadina agregados en presencia de aglutinante y (b) una capa de revestimiento para dicho centro granular formada por una matriz grasa.

En esta composición, las cantidades y las relaciones preferidas de las diversas combinaciones de ingredientes se representan posteriormente:

- la fexofenadina representa al menos 10%, preferiblemente 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición; la fexofenadina representa no más de 90% en peso, preferiblemente no más de 60% o incluso no más de 50% en peso con relación al peso de la composición; según una realización, la fexofenadina representa menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, y la fexofenadina preferiblemente representa de 20% a menos de 40% con relación al peso de la composición,

➤ la matriz grasa representa más de 10% en peso, preferiblemente de 50% a 85% en peso de la composición, preferiblemente de 50% a 70% en peso de la composición,

➤ el adyuvante, cuando está presente en la matriz grasa, representa menos de 10% en peso de la composición, preferiblemente de 1% a 3%, o incluso de 1% a 2%, en peso con relación al peso de la composición,

➤ el aglutinante, preferiblemente un polímero hidrófilo o un agente de fusión en caliente, representa menos de 18% (para un agente de fusión en caliente) o incluso menos de 5% (para un polímero) en peso con relación al peso de la composición,

➤ el diluyente, si es necesario, como material de relleno representa una proporción de 0 a 78,8% en peso con relación al peso de la composición,

➤ el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa una proporción de 0 a 1,8% en peso con relación al peso de la composición,

Propiedades

La composición o la formulación final que la contiene permite el enmascaramiento eficaz del sabor y los olores de la fexofenadina, que tiene propiedades organolépticas desagradables. Específicamente, el revestimiento de fexofenadina permite la creación de una barrera alrededor de ella a fin de enmascarar su sabor amargo.

En paralelo, se obtienen productos que muestran una liberación in vitro relativamente rápida de fexofenadina (por ejemplo una liberación mínima de 70% en 60 minutos).

Por otra parte, en virtud del enmascaramiento eficaz del sabor, se pueden obtener productos con una alta dosis de fexofenadina, por ejemplo que contienen más de 30% de fexofenadina, lo que hace posible reducir apreciablemente las dosis de productos que se van a administrar al paciente, en particular a niños pequeños o ancianos.

Evaluación del enmascaramiento del sabor:

El enmascaramiento del sabor realizado por este revestimiento se puede evaluar cualitativamente, por medio de pruebas de sabor realizadas por voluntarios. La prueba consiste en una administración oral del producto (comprimidos o composición de gránulos para ser tragados). Las normas de administración son como sigue: no realizar la prueba después de una comida (espérese al menos una hora), realícese la prueba en un entorno tranquilo y silencioso, bébase agua entre cada prueba, espérense al menos 2 minutos entre cada prueba, rellénese un formulario de evaluación. La evaluación consiste en graduar el tiempo de desintegración en la boca, en especificar la sensación en boca (granular, pastosa, etc.) y en especificar la percepción del amargor y opcionalmente en añadir comentarios.

Disolución/liberación in vitro:

Los perfiles de disolución de la composición obtenida después del procedimiento se determinan según el siguiente método. La disolución se realiza con álabes. Los reactivos usados son: ácido clorhídrico 0,001 M; acetonitrilo e hidrocloruro de fexofenadina: sustancia de referencia.

El procedimiento es como sigue:

➤ Temperatura: 37°C ± 0,5°C

➤ Velocidad de los álabes: 50 rpm

➤ Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,001 M

➤ Volumen de disolución: 900 ml

Se recogen muestras de 1 ml en línea en un vial de HPLC a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Se usan filtros de fibra de vidrio de 2,7 µm. Se preparan dos testigos que pesan 40,1 mg de sustancia de referencia (hidrocloruro de fexofenadina) en un matraz de 200 ml. El principio activo se disuelve con 1 ml de acetonitrilo y el volumen se lleva hasta la marca de graduación con HCl 0,001 N. Los análisis de las muestras de disolución se realizan mediante cromatografía HPLC. Generalmente, la media obtenida corresponde a una media de seis pruebas realizadas. Las muestras de disolución se inyectan a medida que se recogen en un vial.

Las condiciones cromatográficas son como sigue:

➤ Columna: Luna C18 100 x 3,0 mm (diámetro 3 µm)

➤ Caudal: 0,3 ml/minuto

➤ Longitud de onda: 220 nm

- Inyección: 4 µl
- Temperatura de la columna: 30°C
- Fase móvil: 70 V de acetato amónico 10 mM y 30 V de acetonitrilo

Formulación de la fase externa

La composición de fexofenadina basada en gránulos revestidos con una matriz grasa según la invención se puede incorporar a continuación en una formulación externa para la fabricación de una forma oral tal como composiciones de gránulos para una bolsita para poner directamente en la boca y ser tragados con o sin agua, en particular composiciones de gránulos para ser tragados para una bolsita de una sola dosis, gránulos para suspensión, comprimidos para masticar, comprimidos para chupar, comprimidos para tragar o comprimidos bucodispersables.

En el caso de la formulación en bolsitas, la formulación de la fase externa se puede enriquecer con tensioactivos o agentes humectantes a fin de mejorar la resuspensión de los gránulos obtenidos en medio acuoso.

Otros excipientes tales como materiales de relleno o diluyentes, colorantes, edulcorantes, modificadores de la viscosidad o agentes gelificantes, adsorbentes, tampones o saborizantes, agentes efervescentes o agentes de salivación se pueden añadir a la formulación con el propósito de mejorar el aspecto final del producto.

Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención sin, sin embargo, limitar su alcance. Los porcentajes se dan sobre una base en peso, a menos que se mencione otra cosa.

Ejemplos

Preparación de gránulos de fexofenadina revestidos con una matriz grasa

1. Descripción del procedimiento de fusión en caliente para obtener las composiciones según la invención

Se mezclan entre sí fexofenadina y opcionalmente almidón de maíz y se fluidizan en un lecho de aire fluidizado. Después de unos pocos minutos de fluidización a un caudal medio de 80 m^3/h, la pulverización se inicia a un caudal medio de 20 g/min. La solución de granulación está compuesta por agua en la que está dispersada povidona.

La temperatura de entrada se fija a 65°C con un caudal medio de 20 g/min. La pulverización dura aproximadamente 1 hora. A continuación, el grano se seca en un lecho de aire fluidizado con un caudal de aire de entrada de 80-100 m^3/h y una temperatura de entrada de 65°C y una temperatura de salida de aproximadamente 45°C. El grano obtenido se granula finamente y tiene un tamaño de partícula predominantemente menor de 200 µm. La agitación se continúa a lo largo de la pulverización.

La matriz grasa formada por ácido esteárico se funde a 80°C. Después de la homogeneización de la sustancia grasa, el adyuvante fosfolipídico se añade a la matriz grasa fundida hasta una proporción de 1% a 5% dependiendo de la formulación, hasta que se completa la homogeneización de la masa.

Se fluidizan unos pocos cientos de gramos de granulado en el lecho de aire fluidizado con un caudal de aire de 70 a 90 m^3/h (este caudal se adapta como una función del avance de la etapa, es decir como una función de la carga y de la densidad, adquiridas gradualmente por el grano).

La temperatura del aire de entrada durante el revestimiento se fija a entre 30° y 40°C. A continuación, la mezcla fundida se pulveriza a un caudal de 17 g/min. de media. Una vez fijado, este caudal permanece constante a lo largo de la pulverización. Las presiones de pulverización usadas también se mantienen constantes y están entre 0,5 y 0,9 bar. El aire de pulverización usado se calienta a una temperatura buscada de 90°C. Dependiendo de la fórmula, el tiempo de pulverización varía. Una vez que se completa la pulverización, el gránulo se enfría y a continuación se descarga.

2. Descripción de composiciones según la invención y resultados

La fexofenadina se granula con 15% de PVP y se reviste con una proporción de 50% a 60% de ácido esteárico. Se añade almidón de maíz a ciertas fórmulas y también se modifica la proporción de lecitina de soja.

Fórmula 1: La proporción de lecitina de soja es 5% en la solución de revestimiento. No hay adición de almidón, y la proporción de revestimiento de ácido esteárico es 50%.

Fórmula 2: Se añade almidón hasta 5% en la solución de revestimiento (que corresponde a 10% de la cantidad de ácido esteárico). La proporción de lecitina de soja es 1,5% y la proporción de revestimiento de ácido esteárico es 50%.

Fórmula 3: La proporción de lecitina de soja se incrementa hasta 5% en la solución de revestimiento y el almidón está en un 5% en la solución de revestimiento (que corresponde a 10% de la cantidad de ácido esteárico). La proporción de revestimiento de ácido esteárico es 50%.

Fórmula 4: Se añade almidón hasta 10% en la solución de revestimiento (que corresponde a 20% de la cantidad de ácido esteárico). La proporción de lecitina de soja es 1,5% y la proporción de revestimiento de ácido esteárico es 50%.

Fórmula 5: La proporción de almidón se añade hasta 5% a la fexofenadina para la granulación. La proporción de lecitina de soja es 1,5% y la proporción de revestimiento de ácido esteárico es 50%.

Fórmula 6: La proporción de almidón se añade hasta 5% a la fexofenadina para la granulación. La proporción de lecitina de soja es 1,5% y la proporción de revestimiento de ácido esteárico es 60%.

La Tabla 1 coteja las fórmulas 1-4 y la Tabla 2 presenta las fórmulas 5 y 6.

	COMPONENTES	Fórmula 1 Fórmula en porcentaje (%)	Fórmula 1 Fórmula en porcentaje (%)	Fórmula 1 Fórmula en porcentaje (%)	Fórmula 1 Fórmula en porcentaje (%)	FUNCIÓN
Granulación	HCl de fexofenadina	85,00	85,00	85,00	85,00	Principio activo
	PVP	15,00	15,00	15,00	15,00	Líquido de granulación
	Agua purificada	CS	CS	CS	CS	
	Gránulos de fexofenadina totales	100,00	100,00	100,00	100,00	
Revestimiento	Gránulos de fexofenadina/PVP al	45,00	43,50	40,00	38,50	
	Ácido esteárico	50,00	50,00	50,00	50,00	Agente peliculígeno
	Lecitina de soja	5,00	1,50	5,00	1,50	Agente solubilizante
	Almidón de maíz	NA	5,00	5,00	10,00	Diluyente
	Gránulo de fexofenadina revestido	100,00	100,00	100,00	100,00	
Fórmula granulada revestida	HCl de fexofenadina	38,25	36,98	34,00	32,73	Principio activo
	PVP	6,75	6,53	6,00	5,78	Aglutinante
	Ácido esteárico	50,00	50,00	50,00	50,00	Agente peliculígeno
	Lecitina de soja	5,00	1,50	5,00	1,50	Agente solubilizante
	Almidón de maíz	NA	5,00	5,00	10,00	Diluyente
	Agua purificada	CS	CS	CS	CS	Líquido de granulación
	Gránulo de fexofenadina revestido	100,00	100,00	100,00	100,00	

Tabla 1

COMPONENTES	Fórmula 5	Fórmula 6	FUNCIÓN
	Fórmula en porcentaje (%)	Fórmula en porcentaje (%)	
HCl de fexofenadina	76,24	76,24	Principio activo
PVP	13,45	13,45	Aglutinante
Almidón de maíz	10,31	10,31	Diluyente
Agua purificada	CS	CS	Líquido de granulación
Gránulos de fexofenadina totales	100,00	100,00	
Gránulos de fexofenadina / PVP	48,50	38,50	
Ácido esteárico	50,00	60,00	Agente peliculígeno
Lecitina de soja	1,50	1,50	Agente solubilizante
Gránulo de fexofenadina revestido	100,00	100,00	
HCl de fexofenadina	36,98	29,35	Principio activo
PVP	6,52	5,18	Aglutinante
Ácido esteárico	50,00	60,00	Agente peliculígeno
Lecitina de soja	1,50	1,50	Agente solubilizante
Almidón de maíz	5,00	3,97	Diluyente
Agua purificada	CS	CS	Líquido de granulación
Gránulo de fexofenadina revestido	100,00	100,00	

Tabla 2

3. Composiciones farmacéuticas según la invención

Los porcentajes indicados posteriormente se expresan como peso total de la composición.

a) Preparación de gránulos o de un polvo para ser tragado en una bolsita:

COMPONENTES	PRODUCTO 1					FUNCIÓN
	%	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	
	Fórmula en %	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	
Gránulos de fexofenadina revestidos (fórmula 5)	54	81	162	324	486	Principio activo revestido
Manitol	17	25,5	51	102	153	Diluyente
Xilitol	17	25,5	51	102	153	Diluyente
Edulcorante	2	3	6	12	18	
Agentes efervescentes	7	10,5	21	42	63	
Saborizantes	2	3	6	12	18	
Agente de flujo	1	1,5	3	6	9	
TOTAL	100,0	150,0	300,0	600,0	900,0	

COMPONENTES	PRODUCTO 2					FUNCIÓN
	%	30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	
	Fórmula en porcentaje (%)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	Fórmula unitaria (mg)	
Gránulos de fexofenadina revestidos (fórmula 6)	68	102	204	408	612	Principio activo revestido
Manitol	10,5	15,75	31,5	63	94,5	Diluyente
Xilitol	10,5	15,75	31,5	63	94,5	Diluyente
Edulcorante	2	3	6	12	18	
Agentes efervescentes	6,5	9,75	19,5	39	58,5	
Saborizantes	1,5	2,25	4,5	9	13,5	
Agente de flujo	1	1,5	3	6	9	
TOTAL	100,0	150,00	300,0	600,0	900,0	

La formulación de la fase externa puede variar especialmente del siguiente modo:

- Diluyentes: de 5% a 90%
- Agentes de flujo: de 0% a 3%

- Modificadores de la viscosidad: de 0% a 10%
- Agentes efervescentes: de 1% a 16%
- Edulcorantes: de 0,5% a 5%
- Saborizantes: de 0% a 5%
- Colorantes: de 0% a 3%
- Tampones: de 0% a 3%
- Secuestradores: de 0% a 10%

La fase externa se añade a los gránulos revestidos fabricados según la invención hasta una proporción de 20% a 80%.

Todos excipientes de la fase externa, con la excepción de los lubricantes, se mezclan con los gránulos revestidos. A continuación, se prepara opcionalmente una fase de lubricación antes de introducir en la bolsita.

b) Preparación de bolsitas para masticar, tragar o chupar:

La formulación de la fase externa es como sigue:

- Diluyentes: de 5% a 90%
- Lubricantes: de 0,25% a 5%
- Edulcorantes: de 0,2% a 5%
- Saborizantes: de 0% a 5%
- Colorantes: de 0% a 3%

La fase externa se añade a los gránulos revestidos fabricados según la invención hasta una proporción de 20% a 80%.

Todos los excipientes de la fase externa se mezclan con los gránulos revestidos. A continuación, el total se forma como comprimidos.

c) Preparación de comprimidos bucodispersables:

La formulación de la fase externa es como sigue:

- Diluyentes: de 5% a 90%
- Desintegrantes: de 2% a 20%
- Agentes de salivación: de 0% a 5%
- Lubricantes o agentes de flujo: de 0,25% a 5%
- Edulcorantes: de 0,2% a 5%
- Saborizantes: de 0% a 5%
- Colorantes: de 0% a 3%

La fase externa se añade a los gránulos revestidos fabricados según la invención hasta una proporción de 20% a 80%.

Todos los excipientes de la fase externa se mezclan con los gránulos revestidos. A continuación, el total se forma como comprimidos.

d) Ejemplo de fórmulas de comprimidos de fexofenadina bucodispersables:

COMPONENTES	Fórmula en porcentaje (%)
Gránulo de fexofenadina revestido (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Aspartamo	1,5
Celulosa microcristalina	10
Lubricante	1,5
TOTAL	100,0

COMPONENTES	Fórmula en porcentaje (%)
Gránulo de fexofenadina revestido (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Edulcorante	1,5
Agentes efervescentes	5
Celulosa microcristalina	5,0
Lubricante	1,50
TOTAL	100,00

COMPONENTES	Fórmula en porcentaje (%)
Gránulo de fexofenadina revestido (fórmula 5)	54
Manitol	28
Crospovidona (Kollidon CL)	5
Edulcorante	1,5
Agentes efervescentes	5
Saborizantes	0,5
Celulosa microcristalina	4,5
Lubricante	1,5
TOTAL	100,0

Para estas tres fórmulas, todos los excipientes de la fase externa se mezclan con los gránulos revestidos. A continuación, el total se forma como comprimidos.

4. Resultados de las pruebas realizadas

Los protocolos usados para obtener los resultados posteriores son como se describe previamente.

Fórmula	Tiempo de desintegración (s)	Sensación en boca	Observaciones
Fórmula 1	NA	Granular	Amargor ligero
Fórmula 2	NA	Granular	Amargor ligero
Fórmula 3	NA	Granular	Amargor ligero
Fórmula 4	NA	Granular	Amargor ligero
Fórmula 5	NA	Granular	Amargor ligero
Fórmula 6	NA	Granular	Sin amargor
Producto 1	NA	Humedecimiento rápido, granular	Sabor agradable fresco y persistente*
Producto 2	NA	Humedecimiento rápido, granular	Sabor fresco muy agradable y persistente*
*: Percepción variable del sabor según el tipo de saborizantes usados			

- Los perfiles de disolución de los productos 1, 2 y los comprimidos Telfast® (Allegra®) 180 mg se cotejan en las siguientes tablas.

Producto 2		
Tiempo (min.)	Media	CV
0	0	0
5	43	18,5
10	58	11,6
15	65	9,5
30	74	6,1
45	78	4,7
60	80	4,5

PRODUCTO 1		
Tiempo (min.)	Media	CV
0	0	NA
5	66	2,5
10	80	1,2
15	87	1,2
30	93	1,3
45	95	1,2
60	96	0,9

Telfast (o Allegra) ® 180 mg		
Tiempo (min.)	Media	CV
0	0	NA
5	71	4,1
10	85	2,5
15	90	2,4
30	95	0,9
45	97	1,3
60	97	1,6

"CV": representa el Coeficiente de Variación, que es la relación de la desviación estándar a la media obtenida.

Conclusiones

Se puede apuntar que la adición de un adyuvante a la formulación en la matriz grasa, tal como un fosfolípido (lecitina), añadido hasta una proporción de un porcentaje en peso bajo, por ejemplo de 1% a 3%, hace posible acelerar la disolución.

En ausencia de lecitina, se observa un perfil de disolución ralentizado, la presencia de 1,5% hace posible mejorar la cinética de disolución e incrementar la proporción hasta 5% no produce ninguna mejora. La proporción óptima en el ejemplo específico estudiado es del orden de 1,5%.

También se puede apuntar que la adición de un diluyente que también actúa como permeabilizante a la formulación durante la granulación (etapa E1), añadido hasta una proporción de un porcentaje en peso bajo, por ejemplo de 3% a 10%, hace posible acelerar la disolución. La adición de almidón de maíz como diluyente o permeabilizante mejora así la cinética de disolución. La adición de 10% de almidón no proporciona un resultado mejor que el 5%. La adición de este agente es preferible durante la etapa E1 (granulación) en comparación con la introducción de este adyuvante a la solución de revestimiento.

REIVINDICACIONES

1. Composición de fexofenadina que comprende (a) un centro granular formado por granos de principio activo agregados en presencia de un aglutinante y opcionalmente de un lubricante o preferiblemente de un diluyente, y (b) una capa para revestir dicho centro granular formado por una matriz grasa, composición en la que:

la fexofenadina representa al menos 10%, preferiblemente 15% o incluso 20% en peso con relación al peso de la composición; el principio activo representa no más de 90%, preferiblemente no más de 60% o 50% en peso con relación al peso de la composición, o incluso menos de 40% en peso con relación al peso de la composición, preferiblemente el principio activo representa de 20% a 40% con relación al peso de la composición;

la matriz grasa representa de 50% a 85% en peso de la composición, comprendiendo la matriz grasa opcionalmente un adyuvante, preferiblemente elegido de agentes hidrófilos, tensioactivos o mezclas de los mismos, y representando estos adyuvantes menos de 10% en peso de la composición y preferiblemente de 1% a 3% en peso con relación al peso de la composición;

el aglutinante, preferiblemente un agente hidrófilo elegido de polímeros hidrófilos y agentes de fusión en caliente, representa de 0,2% a 18% en peso con relación al peso de la composición, preferiblemente el aglutinante representa menos de 18% en peso para un agente de fusión en caliente, o incluso, preferiblemente, el aglutinante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo con relación al peso de la composición;

el diluyente, si es necesario, como material de relleno representa un contenido de 0 a 78,8%, preferiblemente de 0 a 39% y preferiblemente de 5% a 15% en peso con relación al peso de la composición;

el lubricante, si es necesario, como agente de flujo representa un contenido de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición.

2. Composición de fexofenadina según la invención 1, en la que dicha matriz grasa está formada por ácidos grasos saturados de cadena de carbonos larga C14 a C22 y preferiblemente C16 a C18, puros o como mezclas, y/o los correspondientes alcoholes grasos de los mismos, y el aglutinante se elige de polímeros hidrófilos.

3. Composición de fexofenadina según la reivindicación 2, en la que dicha matriz grasa está formada por ácido esteárico.

4. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1, 2 y 3, en la que dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes que son solubles a pH ácido (derivados metacrílicos), puros o como mezclas, preferiblemente fosfolípidos.

5. Composición de fexofenadina según la reivindicación 4, en la que el adyuvante es lecitina de soja.

6. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el adyuvante es un tensioactivo que representa menos de 10% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, preferiblemente de 1% a 3%, o incluso de 1% a 2%, en peso con relación al peso de la composición.

7. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el aglutinante es povidona y el diluyente es almidón de maíz.

8. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso y varía hasta 90% en peso con relación al peso de la composición.

9. Composición de fexofenadina según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la cantidad de fexofenadina representa más de 10% en peso de la composición y la matriz grasa comprende un adyuvante.

10. Procedimiento para preparar una composición de fexofenadina como la definida según una de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

E1) preparación del centro granular pulverizando una solución acuosa, una solución orgánica o una mezcla de las mismas que comprende un aglutinante o pulverizando un aglutinante fundido sobre la fexofenadina sola o como una mezcla con un lubricante y/o preferiblemente un diluyente;

E2) revestir por pulverización sobre los gránulos una matriz grasa fundida de antemano en un recipiente de fusión a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C por encima de su punto de fusión;

E3) enfriamiento de la composición obtenida.

11. Procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 10, en el que:

la fexofenadina representa al menos 10% y no más de 90%, preferiblemente de 20% a 50%.

12. Procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 10, en el que:

la fexofenadina representa menos de 40% en peso, preferiblemente de 20% a 40% y ventajosamente de 30% a 40% con relación al peso de la composición, y

la matriz grasa representa de 50% a 60% en peso de la composición.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el tamaño de los gránulos revestidos obtenidos después de la etapa E3) es menor de 500 µm, preferiblemente menor de 350 µm, variando preferiblemente de 50 a 350 µm.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el tamaño de partícula del producto final en la etapa E3) se distribuye según el siguiente intervalo:

menos de 15% en peso de los gránulos revestidos son mayores de 500 µm;

más de 80% en peso, preferiblemente más de 90% en peso, de los gránulos revestidos están entre 350 y 50 µm, y;

menos de 20% en peso, preferiblemente menos de 5% en peso, de los gránulos revestidos son menores de 50 µm.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la solución acuosa u orgánica usada en la etapa E1 comprende, como aglutinante, un polímero hidrófilo, elegido preferiblemente del grupo de derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles), que representan aproximadamente de 15% a 45% y preferiblemente de 20% a 40% en peso de dicha solución.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la solución acuosa u orgánica usada en la etapa E1 pulverizada sobre la fexofenadina se mezcla con almidón de maíz.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 16, en el que el porcentaje en peso del aglutinante que constituye el revestimiento del gránulo obtenido en la etapa E1 representa de 1% a 7% en peso con relación al peso de la composición para un polímero hidrófilo.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 17, seguido por una etapa E4 de formulación de los gránulos revestidos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, materiales de relleno, modificadores de la viscosidad, desintegrantes, colorantes, edulcorantes, agentes de salivación, saborizantes, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, lubricantes, tampones y secuestradores, para la fabricación de una formulación oral en la forma de una composición de gránulos para ser tragados para bolsitas, gránulos para una suspensión bebible, gránulos para comprimidos o gránulos para comprimidos bucodispersables.

19. Composición de fexofenadina que se puede obtener según el procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 10 a 18.

20. Composición farmacéutica que comprende la composición de fexofenadina que se describe en las reivindicaciones 1 a 9 o que se puede preparar según el procedimiento que se describe en las reivindicaciones 10 a 18.

21. Composición según la reivindicación 20, caracterizada porque está en la forma de una bolsita que comprende una composición de gránulos para ser tragados o una bolsita para una suspensión bebible y caracterizada porque contiene uno o más excipientes, preferiblemente elegidos de diluyentes, modificadores de la viscosidad, secuestradores, tampones, agentes conservantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes de salivación y saborizantes, y mezclas de los mismos.

22. Composición según la reivindicación 20, caracterizada porque está en la forma de comprimidos, para ser masticados, tragados o chupados, o comprimidos bucodispersables con sabor enmascarado, y caracterizada porque contiene uno o más excipientes, preferiblemente elegidos de diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de salivación, anestésicos, agentes humectantes, agentes conservantes, desintegrantes, colorantes, edulcorantes, saborizantes, y mezclas de los mismos.

23. Bolsita o comprimido según la reivindicación 21 o 22, caracterizados porque la relación en peso de la composición de fexofenadina que se define según una de las reivindicaciones 1 a 9 con relación a la cantidad en peso de excipiente en la bolsita o el comprimido varía de 0,2 a 0,8.

24. Uso de una composición de fexofenadina como la definida en una de las reivindicaciones 1 a 9 o preparada según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, para la preparación de una composición farmacéutica que está en la forma de bolsitas que comprenden una composición de gránulos para ser tragados o para una suspensión bebible, comprimidos para ser masticados, comprimidos para ser tragados, comprimidos para ser chupados o comprimidos bucodispersables con sabor enmascarado.