

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 056**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2009 E 09792203 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2344137**

54 Título: **Método para hacer pastillas de cetirizina**

30 Prioridad:

05.09.2008 US 94605 P

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

17.03.2016

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**DAY, KENNETH;
XIAO, KANGPING;
KAMATH, SATISH y
SHAH, INDU**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 564 056 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

Método para hacer pastillas de cetirizina.

Antecedentes de la invención

5 Los polioles, como ciclodextrinas, azúcares y otros carbohidratos se usan en pastillas que contienen agentes farmacéuticamente activos para varios fines, tales como para fines de enmascaramiento de sabor en pastillas masticables o para fines de relleno de volumen en pastillas de rápida disolución. Sin embargo, el agente farmacéuticamente activo cetirizina, es amargo y muy susceptible a la degradación mediante esterificación con polioles. La solicitud de patente PCT WO 03/059328 desvela que la esterificación de cetirizina puede controlarse creando un ambiente muy seco y/o mediante separación física de cetirizina y polioles en la pastilla. Sin embargo, tal proceso falla al crear un ambiente efectivo para fines enmascaradores de sabores, y la pastilla resultante tendrá un sabor inicial amargo ya que la cetirizina debe disolverse inicialmente en la boca antes de la iniciación del efecto enmascarador de sabor "in-situ" del poliol en la pastilla.

15 Sin embargo, los solicitantes han descubierto inesperadamente un proceso por el que cetirizina y polioles pueden combinarse físicamente para su uso en una pastilla sin provocar una esterificación significativa a la cetirizina. Específicamente, se ha descubierto inesperadamente que la adición de un agente alcalinizante unido a un proceso de formulación húmeda permite la presencia de cetirizina y polioles juntos en la misma formulación, y además inesperadamente en niveles superiores a diez equivalentes molares como se especifica en la solicitud de patente PCT WO 03/059328. Al combinar cetirizina y polioles en una combinación húmeda, ahora es posible que el complejo cetirizina-poliol ocurra durante el proceso de fabricación de la pastilla, eliminando así los inconvenientes de la formación del complejo in-situ analizado anteriormente.

Resumen de la invención

25 En un aspecto, la presente invención presenta un método para producir una pastilla que incluye cetirizina incluyendo las etapas de: (i) mezcla cetirizina, un poliol y un disolvente para la cetirizina para formar un complejo cetirizina:poliol, donde el disolvente contiene agua y un agente alcalinizante y tiene un pH de desde 2,5 a 4; (ii) aislar partículas del complejo cetirizina:poliol de dicha mezcla; y (iii) formar las partículas en una pastilla donde dicho poliol es una ciclodextrina. En otro aspecto, la presente invención presenta una pastilla que contiene cetirizina que se fabrica mediante este método.

Otras características y ventajas de la presente invención serán aparentes a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

35 Descripción detallada de la invención

40 Se cree que un experto en la técnica, en base a la descripción aquí dada, utilizará la presente invención hasta el máximo alcance. Las siguientes realizaciones específicas pueden construirse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación absolutamente de ninguna manera.

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que el que entendería un experto en la técnica a la que la invención pertenece. También, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias aquí mencionadas se incorporan a modo de referencia. Como aquí se usan, todos los porcentajes son por peso a menos que se especifique lo contrario.

Cetirizina

50 Lo que se entiende por cetirizina es el compuesto [2-[4-[(4-clorofenil)feilmetil]-1-piperazinil] etoxi] ácido acético, que incluye isómeros del mismo (tal como 2-[2-[4-[(R)-(4-clorofenil)-fenil-metil] piperazin-1-il]etoxi] ácido acético conocido como levocetirizina), y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables (tales como dihidrocloruro de cetirizina y dihidrocloruro de levocetirizina).

55 En una realización, las partículas contienen de desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 por ciento por peso de cetirizina, tal como desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento por peso de cetirizina. En una realización, la pastilla contiene de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg de cetirizina, tal como desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de cetirizina.

Poliol

60 Lo que se entiende por poliol es un compuesto que comprende dos o más grupos hidroxilo. Ejemplos de polioles incluyen, aunque no se limitan a, alcoholes de azúcar tales como manitol, xilitol, sorbitol y eritritol; azúcares tales como sacarosa, fructosa, manosa, dextrosa, lactosa tal como monohidrato de lactosa e isomaltosa; ciclodextrinas tale como beta-ciclodextrina y alfa-ciclodextrina.

5 En una realización, las partículas contiene de desde aproximadamente 25 a aproximadamente 95 por peso de uno o más polioles, tal como desde aproximadamente 40 a aproximadamente 90 por ciento por peso de uno o más polioles, tal como desde aproximadamente 45 a aproximadamente 70 por ciento. En una realización, la pastilla contiene desde aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 98 por ciento por peso de uno o más polioles, tal como desde aproximadamente 80 por ciento a aproximadamente 95 por ciento por peso de uno o más polioles.

Disolvente

10 El proceso de la invención incluye disolver la cetirizina en un disolvente que contiene agua. El disolvente puede también contener alcoholes tales como etanol, metanol e isopropanol, y mezclas de los mismos.

15 En una realización, el pH del disolvente es desde aproximadamente 2 a aproximadamente 7, tal como desde aproximadamente 2,4 a aproximadamente 4. Los solicitantes han descubierto que aumentar el pH demasiado puede causar neutralización de los grupos de amina terciaria de cetirizina, haciéndolos susceptibles a oxidación u otras formas de degradación que pueden inhibirse por una sal de amina protonada. Por lo tanto, es importante que el pH (por ejemplo, la cantidad de agente alcalinizante usado) esté equilibrado de tal manera que inhiba la esterificación mientras también mantenga suficiente protonación de los grupos funcionales de amina terciaria de tal manera que su estabilidad no esté comprometida. Además, esta técnica estabiliza cetirizina contra cualquier adición nucleofílica al carbono carbonilo, incluyendo aunque sin limitar las reacciones de amidación.

20 En una realización, un agente alcalinizante se añade al disolvente. Ejemplos de agentes alcalinizantes que pueden usarse para aumentar el pH del disolvente incluyen, aunque no se limitan a, bicarbonato sódico y citrato sódico, ascorbato sódico, sodio u otras sales de fosfato, sulfato, sulfonato, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, carbonato de sales alcalinas tales como carbonato cálcico, hidróxido de magnesios, carbonato de magnesio, carbonato de hidróxido de aluminio y magnesio, trometamol, succinato disódico, fosfato de hidrógeno sódico, fosfato trisódico, fosfato dipotásico y L-arginina.

25 En una realización, la cantidad de agente alcalinizante se añade a la cetirizina y la mezcla de poliol en un nivel suficiente para minimizar la degradación de éster y la degradación oxidativa. La degradación se mide por la cantidad de degradación analizada después de almacenamiento de la pastilla en condiciones aceleradas de 40 °C y 75% de humedad como una función del porcentaje de la cantidad inicial de cetirizina durante un periodo de 3 meses. En una realización, el nivel de degradante éter cetirizina:poliol es inferior a 0,5 por ciento, y el mayor degradante oxidativo de cetirizina es inferior a 0,5 por ciento, tal como inferior a 0,3 por ciento. En una realización, el agente alcalinizante se añade en una cantidad de desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de cetirizina, tal como desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 equivalente molar de cetirizina.

Fabricación de partículas que contienen complejo cetirizina:poliol

30 Las partículas que contienen el complejo cetirizina:poliol pueden prepararse y aislarse (por ejemplo, eliminando el disolvente mediante secado) en una variedad de métodos, incluyendo secado con pulverización y granulación húmeda. Las técnicas de secado con pulverización incluyen mezclar el disolvente con la cetirizina, el poliol y el agente alcalinizante en un lodo líquido o suspensión donde el lodo líquido o suspensión se pulveriza y seca en una única etapa que da como resultado un gránulo o partícula uniforme que contiene estos materiales.

35 40 45 50 55 La granulación húmeda implica varios métodos que incluyen mezcladoras de bajo corte (por ejemplo, mezcladoras planetarias), granulación de alto corte y granulación en lecho fluido. En estos procesos, el disolvente se añade al poliol y cetirizina, y el complejo combinado posteriormente se seca en una bandeja de horno o en una unidad de procesamiento de lecho fluido. En una realización de granulación húmeda de alto corte, el agente alcalinizante se añade al líquido granulador que contiene el disolvente, y se pulveriza o distribuye al lecho que contiene cetirizina y el poliol, y la mezcla posteriormente se seca. En otra realización de granulación húmeda de alto corte, el agente alcalinizante y la cetirizina se añaden al líquido granulador que contiene el disolvente y posteriormente se distribuyen en el lecho que contiene el poliol, y después la mezcla posteriormente se seca. En otra realización de granulación húmeda de alto corte, el poliol, cetirizina y agente alcalinizante se mezclan en el granulador de alto corte, el líquido granulador que contiene el disolvente se distribuye en la mezcla, y la mezcla resultante posteriormente se seca. En otra realización más, un aglutinante separado se añade al líquido granulador o al lecho con el fin de facilitar la unión física de los materiales en la granulación. Los aglutinantes húmedos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, hipromelosa, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, almidón cocinado e hidroxipropilcelulosa.

60 65 En una realización de granulación en lecho fluido, el poliol y cetirizina se añaden al lecho, y el agente alcalinizante se añade al líquido granulador que contiene el disolvente y se pulveriza en el lecho, y después la mezcla posteriormente se seca. En otra realización de granulación en lecho fluido, el poliol y agente alcalinizante se añaden al lecho, y la cetirizina se añade al líquido granulador que contiene el disolvente y se pulveriza en el lecho, y después la mezcla resultante posteriormente se seca. En otra realización de granulación en lecho fluido, el poliol, agente alcalinizante y cetirizina se añaden al lecho y al líquido granulador que contiene el disolvente y se pulveriza en el lecho, y después la mezcla resultante posteriormente se seca. En otra realización de granulación en lecho

5 fluido, el poliol se añade al lecho y la cetirizina y agente alcalinizante se añaden al líquido granulador que contiene el disolvente y se pulveriza en el lecho, y después la mezcla resultante posteriormente se seca. En los casos de granulación en lecho fluido donde la cetirizina se disuelve en el líquido granulador y se pulveriza en el sustrato de poliol o poliol y sustrato de agente alcalinizante, esto proceso es también aquí conocido como formación de capas en fármacos. En una realización, el poliol también puede combinarse con un sustrato inerte tal como celulosa microcristalina.

10 En una realización, el material granulado resultante puede después secarse, y opcionalmente mezclarse en seco con más ingredientes (por ejemplo, excipientes tales como lubricantes y colorantes). La mezcla seca final es después adecuada para compresión. Los métodos para procesos de compresión directa y granulación húmeda son bien conocidos en la técnica. En una realización, la matriz de pastilla incluye una granulación húmeda, que se formula para tener propiedades de liberación modificadas. Como aquí se usa, el término matriz se define como la parte de la pastilla que no contiene la granulación o partícula en capas que contiene la cetirizina o poliol.

15 En una realización el complejo que contiene la cetirizina y poliol también contiene un segundo principio activo. En una realización el segundo principio activo es para el tratamiento de un trastorno respiratorio superior, tal como un agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo de fenilefrina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedianol y pseudoefedrina.

20 En una realización el segundo principio activo en el complejo cetirizina:poliol o en la matriz es un analgésico, antiinflamatorios o antipiréticos. Los ejemplos de tales analgésicos, antiinflamatorios o antipiréticos incluyen, aunque no se limitan a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno y suprofeno), e inhibidores de COX tales como celecoxib; acetaminofeno; ácido acetil salicílico; derivados de ácido acético tales como indometacina, diclofenaco, sulindac y tometina, derivados de ácido fenámico tales como ácido mefanámico, ácido meclofenámico y ácido flufenámico; derivados de ácido bifencilcarbodílico tale como diflunisal y flufenisal; y oxicams tales como piroxicam, sudoxicam, isoxicam y meloxicam; isómeros de los mismos y sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

30

Fabricación de pastillas

35 En una realización de la invención, las partículas que contienen la cetirizina y un poliol se mezclan con una matriz de pastilla. En una realización, el transportador tiene un tamaño medio de partícula de desde aproximadamente 50 micrones a aproximadamente 500 micrones, tal como entre 50 micrones y 300 micrones. Las partículas en este intervalo de tamaño son particularmente útiles para procesos de compresión directa.

40 En una realización, los componentes del transportador y las partículas se mezclan juntas, por ejemplo como polvos secos, para formar una matriz de pastilla y se introducen en una cavidad de troquel de un aparato que aplica presión para formar una pastilla. Puede usarse cualquier aparato adecuado para compactación, incluyendo, aunque sin limitar, prensa para pastillas unitaria o giratoria convencional. En una realización, la pastilla puede formarse mediante compactación usando una prensa giratoria para pastillas (por ejemplo, como aquellas disponibles en el mercado de Fette America Inc., Rockaway, N. J. o Manesty Machines LTD, Liverpool, GB). En general, un volumen medido de la matriz de pastilla se llena en una cavidad de troquel, donde la matriz de pastilla se introduce por gravedad o se introduce mecánicamente desde un alimentador de la prensa giratoria para pastillas, y la cavidad gira como parte de una "mesa de troquel" desde una posición de llenado a una posición de compactación. En la posición de compactación, la matriz de pastilla se compacta entre una perforadora superior y una inferior, después la perforadora inferior empuja la pastilla resultante desde la cavidad de troquel y después la guía a un conducto de inyección por una barra estática de "despegue". Ventajosamente, cuando se utiliza, un proceso de compresión directa puede permitir la minimización o eliminación de aglutinante poliméricos no-sacáridos solubles en agua tales como polivinilpirrolidona, alginatos, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa que podrían tener un efecto negativo en la disolución.

55 En otra realización, la pastilla puede prepararse mediante los métodos y aparatos de compresión descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos con N° de publicación 20040156902. Específicamente, la pastilla puede hacerse usando un módulo giratorio de compresión que incluye un zona de llenado, una zona de inserción, una zona de compresión, una zona de expulsión y una zona de purga en un único aparato que tiene una construcción con un troquel de doble fila. Los troqueles del módulo de compresión pueden después llenarse usando la ayuda de un vacío, con filtros situados en o cerca de cada troquel. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema opcional de recuperación de matriz de pastilla para recuperar el exceso de matriz de pastilla de los filtros y devolver la matriz de la pastilla a los troqueles.

60 En una realización, la pastilla se preparar mediante los métodos y aparatos de compresión descritos en la patente de Estados Unidos publicada N° 6.767.200, cuya divulgación aquí se incorpora únicamente como referencia. Específicamente, la pastilla se hace usando un módulo giratorio de compresión que incluye una zona de llenado, una zona de compresión y una zona de expulsión en un único aparato que una construcción con un troquel de doble fila

65

como el mostrado aquí en la FIG. 6. Los troqueles del módulo de compresión se llenan preferentemente usando la ayuda de un vacío, con filtros situados en o cerca de cada troquel.

5 En una realización de la invención, la pastilla puede ser una pastilla directamente comprimida hecha a partir de una matriz que está sustancialmente libre de aglutinantes poliméricos solubles en agua y polímeros hidratados. Como aquí se usa, lo que se entiende con “sustancialmente libre” es menos del 5 por ciento, tal como menos del 1 por ciento, tal como menos del 0,1 por ciento, tal como completamente libre (por ejemplo, 0 por ciento). Esta composición es ventajosa para mantener un perfil de disolución de liberación inmediata, minimizar los costes de procesamiento y material y proporcionar estabilidad física y química óptima de la pastilla. En una realización la densidad de la pastilla es superior a aproximadamente 0,9 g/cc.

10 La pastilla puede tener una de una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, la pastilla puede tener la forma de un poliedro, tal como un cubo, pirámide, prisma o similar; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tal como un cono, cono truncado, cilindro, esfera, anillo o similares. En ciertas realizaciones, una pastilla puede tener una o más caras principales. Por ejemplo, la superficie de la pastilla tiene típicamente una cara superior y una cara inferior formadas por contacto con la cara superior e inferior de la perforadora en la máquina de compresión. En tales realizaciones la superficie de la pastilla típicamente incluye una “cinta de vientre” situada entre la cara superior e inferior, y formada por contacto con las paredes del troquel en la máquina de compresión. Una pastilla también puede ser una pastilla con múltiples capas. Alternativamente, si las pastillas de la misma composición se van a usar en formas de dosis, el módulo de compresión puede estar equipado con herramientas de compresión con múltiples puntas. Por ejemplo, puede usarse una herramienta de compresión de cuatro puntas para hacer cuatro pastillas dentro de un troquel. Las pastillas pueden contener una única capa o múltiples capas.

25 En una realización, la matriz de pastilla contiene un segundo principio activo. En una realización el segundo principio activo es para el tratamiento de un trastorno respiratorio superior, donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo de de fenilefrina, loratadina, fexofenadina, difenhidramina, dextrometorfano, clorfeniramina, clofedianol y pseudoefedrina.

30 En ciertas realizaciones, las pastillas con múltiples capas pueden producirse con la invención aquí descrita (por ejemplo, pueden producirse pastillas con dos o tres capas). En una realización, el troquel de la pastilla está lleno con una primera parte de la matriz de pastilla, la base de la matriz de pastilla se comprime opcionalmente una primera vez, una segunda parte de la matriz de pastilla se añade, la pastilla se comprime, y la pastilla se expulsa del troquel. En una realización, la segunda parte de la matriz de pastilla tiene la misma composición mezcla que la primera parte de la matriz de pastilla. En otra realización, la segunda parte de la matriz de pastilla tiene una composición diferente a la primera parte de la matriz de pastilla. En una realización la primera parte de la matriz de pastilla contiene un agente farmacéuticamente activo (por ejemplo, la granulación de cetirizina y poliol de la presente invención) y la segunda parte de la matriz de pastilla contiene un agente farmacéuticamente activo diferente. En una realización, la primera parte es para liberación inmediata y la segunda parte es para liberación modificada. En una realización, la primera parte contiene una dosis de liberación inmediata del primer y segundo agente farmacéuticamente activo, y la segunda parte contiene una parte del primer agente farmacéuticamente activo cubierto con los baños de la presente invención y una matriz de pastilla de liberación modificada que contiene el segundo agente farmacéuticamente activo.

45 En otra realización, la pastilla se prepara como una pastilla oralmente desintegrante. En tales realizaciones, el complejo de cetirizina-poliol de la presente invención se mezcla con un transportador y se forma en tales pastillas. En una realización, la pastilla oralmente desintegrante cumple los criterios para pastillas oralmente desintegrantes como lo define la guía del borrador de Administración de Alimentos y Fármacos, como se publicó en abril del 2007, incorporado aquí a modo de referencia. En una realización la pastilla oralmente desintegrante cumple una definición doble para pastillas oralmente desintegrantes que cumple los siguientes criterios: 1) que la pastilla sea una que contenga sustancias medicinales y que se desintegre rápidamente, normalmente en cuestión de segundos, cuando se coloque sobre la lengua y 2) se considere una preparación sólida oral que se desintegra rápidamente en la cavidad oral, con un tiempo de desintegración in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, cuando se basa en el método de prueba de desintegración de Farmacopea de Estados Unidos par la sustancia o sustancias medicinales específicas.

50 En realizaciones donde se preparan pastillas oralmente desintegrantes, la matriz de pastilla que contiene un transportador y el complejo cetirizina:poliol se configuran en un molde o blíster pre-formado. En una realización, las pastillas oralmente desintegrantes se preparan mediante un proceso de liofilización. Los transportadores adecuados para una pastilla preparada por medio de un proceso de liofilización incluyen, aunque no se limitan a, lactosa tal como monohidrato de lactosa y dextrosa tal como monohidrato de dextrosa. También pueden añadirse a la matriz gomas o agentes modificadores de viscosidad (tales como goma xantana, hipromelosa, goma de algarrobo, alginato sódico y carragenano). Otros materiales tales como aglutinantes, edulcorantes y acidulantes también pueden añadirse a la matriz. En una realización de preparación de tal pastilla que utiliza liofilización, el gránulo cetirizina:poliol se mezcla con los materiales transportadores de la matriz y un disolvente de liofilización, introducido en un molde o blíster y se deshidrata por congelación y se empaqueta o sella.

65

Matriz de pastilla

Como se ha analizado anteriormente, en una realización, la pastilla se fabrica mezclando las partículas con una matriz de pastilla. El transportador puede contener uno o más excipientes adecuados para la formulación de pastillas. Ejemplos de excipientes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, rellenos, adsorbentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, fluidificantes, excipientes modificadores de liberación, edulcorantes, superdesintegrantes, agentes de sabor y aroma, antioxidantes, potenciadores de textura, y mezclas de los mismos.

Los rellenos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, carbohidratos compresibles solubles en agua tales como azúcares (por ejemplo, dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolisados de almidón (por ejemplo, dextrinas y maltodextrinas), y materiales deformantes plásticamente insolubles en agua (por ejemplo, celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos) y mezclas de los mismos. En una realización el gránulo pre-complejo que contiene el poliol, cetirizina y agente alcalinizante se mezcla con un relleno adecuado que no contenga cetirizina y después se comprime en la matriz de pastilla. En una realización la matriz que contiene el relleno está sustancialmente libre de agente alcalinizante. Como aquí se usa, sustancialmente libre se define como menos de aproximadamente 0,5 por ciento, por ejemplo, 0,1 por ciento por peso de la matriz. En una realización que utiliza una pastilla con múltiples capas la segunda capa no contiene cetirizina y está sustancialmente libre de un agente alcalinizante.

Los adsorbentes adecuados (por ejemplo, para adsorber la composición de fármaco líquido) incluyen, aunque no se limitan a, adsorbentes insolubles en agua tales como fosfato dicalcio, fosfato tricalcio, celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, como la distribuida bajo la marca PROSOLV (PenWest Pharmaceuticals, Pateson, NY)), silicato de magnesio y aluminio (por ejemplo, como el distribuido bajo la marca NEUSILIN™ (Fuji Chemical Industries (USA) Inc., Robbinsville, NJ), arcillas, sílices, bentonita, zeolitas, silicatos de magnesio, hidrotalcita, veegum y mezclas de los mismos.

Los aglutinantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, aglutinantes secos tales como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa; aglutinantes húmedos tales como polímeros solubles en agua, que incluyen hidrocoloides tales como acacia, alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenano, carboximetilcelulosa, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, xantana, goma gellan, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pusstulan, laminarina, escleroglucano, inulina, whlan, goma rhamosan, zooglan, methylan, quitina, ciclodextrina, quitosano, polivinilpirrolidona, celulósicos, sacarosa y almidones; y mezclas de los mismos.

Los desintegrantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada, almidones, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los lubricantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, ceras de glicérido y mezclas de los mismos.

Los fluidificantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los excipientes modificadores de liberación incluyen, aunque no se limitan a, materiales hidrofílicos erosionables hinchables, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes de pH y mezclas de los mismos.

Los materiales hidrofílicos erosionables hinchables adecuados para su uso como excipientes modificadores de liberación incluyen, aunque no se limitan a, derivados de celulosa hinchables en agua, glicoles de polialquileno, óxidos de polialquileno termoplásticos, polímeros acrílicos, hidrocoloides, arcillas, almidones gelificantes, polímeros entrecruzados hinchables y mezclas de los mismos. Los ejemplos de derivados de celulosa hinchables en agua adecuados incluyen, aunque no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa entrecruzada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCI, hidroxiisopropilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, hidroxifenilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipentilcelulosa, hidroxiprepiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropiletilcelulosa y mezclas de los mismos.

Ejemplos de glicoles de polialquileno adecuados incluyen, aunque no se limitan a, glicol de polietileno. Ejemplos de óxidos de polialquileno termoplásticos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, poli(etileno óxido). Ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, copolímero de metacrilatodivinilbenceno de potasio, polimetilmetacrilato, homopolímeros y copolímeros de ácido acrílico entrecruzados de alto peso molecular disponibles en el mercado en Noveon Chemicals bajo la marca CARBOPOL™ (por ejemplo, con una viscosidad superior a 50.000 centipoise cuando se prueba usando un viscosímetro Brookfield RVT a 25 °C, usando el huso #7, cuando se dispersa en una solución básica). Los ejemplos de hidrocoloides adecuados incluyen, aunque no se limitan a, alginatos, agar, goma guar, goma de algarrobo, carragenano kappa, carragenano iota, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, goma xantana, goma gellan, maltodextrina, galactomanano, pusstulan, laminarina, escleroglucano, goma arábiga, inulina, pectina, gelatina, whelan, goma

5 rhamosan, zooglan, metylan, quitina, ciclodextrina, quitosano y mezclas de los mismos. Los ejemplos de arcillas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, esmectitas tales como butonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio; silicato de magnesio y aluminio; y mezclas de los mismos. Los ejemplos de almidones gelificantes incluyen, aunque no se limitan a, almidones hidrolizados ácidos, almidones hinchables tales como glicolato de almidón de sodio y derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros entrecruzados hinchables adecuados incluyen, aunque no se limitan a, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar entrecruzado y carboximetilcelulosa sódica entrecruzada y mezclas de los mismos.

10 Los materiales comestibles insolubles adecuados para su uso como excipientes modificadores de liberación incluyen, aunque no se limitan a, polímeros insolubles en agua y materiales hidrofóbicos de baja fusión, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen, aunque no se limitan a, etilcelulosa, alcoholes de polivinilo, acetato de polivinilo, policaprolactonas, acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Los materiales hidrofóbicos de baja fusión incluyen, aunque no se limitan a, grasas, ésteres ácidos grasos, fosfolípidos, ceras y mezclas de los mismos. Los ejemplos de grasas adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, aceites vegetales hidrogenados tales como mantequilla de coco, aceite de nuez de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado y aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos libres y sus sales y mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres ácidos grasos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, mono-, di- y tri-glicéridos, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilaurilato de glicerilo, miristarato de glicerilo, Glyco-Wax-932, glicéridos lauroil macrogol-32, glicéridos estearoil macrogol-32 y mezclas de los mismos. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfotidilcolina, fosfotidilserina, fosfotidilinositol, ácido fosfotídico y mezclas de los mismos. Los ejemplos de ceras adecuadas incluyen, aunque no se limitan a, cera de carnauba, cera de espermaceti, cera de abeja, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasa tales como chocolate y mezclas de los mismos.

20 Los polímeros dependientes de pH adecuados para su uso como excipientes modificadores de liberación adecuados incluyen, aunque no se limitan a, derivados de celulosa entérica tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa; resinas naturales tales como goma laca y zeína; derivados de acetato entérico tales como ftalato de polivinilacetato, acetato ftalato de celulosa, acetato acetaldehído de dimetilcelulosa; y derivados de acrilato entérico tales como polímeros basados en polimetacrilato tales como ácido poli(metacrílico, metil metacrilato) 1:2 (que está disponible en el mercado bajo el nombre comercial EUDRAGIT S™), y ácido poli(metacrílico, metil metacrilato) 1:1 (que está disponible en el mercado bajo el nombre comercial EUDRAGRIT L™), y mezclas de los mismos.

30 Los ejemplos de edulcorantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, azúcares sintéticos o naturales y edulcorantes de alta intensidad tales como sucralosa, sacarina, sacarina sódica, aspartamo, acesulfamo K o acesulfamo, acesulfamo potásico, taumatina, glicirricina, dihidrochalcona, alitame, miraculina, monelina y esteviósido y mezclas de los mismos. En una realización un edulcorante de alta intensidad se añade a la granulación pre-complejo que contiene cetirizina, un poliol y el agente alcalinizante. En una realización un edulcorante de alta intensidad se añade a la matriz de pastilla.

35 Los ejemplos de superdesintegrantes incluyen, aunque no se limitan a, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico y povidona entrecruzada (crospovidona). En una realización la pastilla contiene hasta 5 por ciento por peso de tal superdesintegrante.

40 Los ejemplos de agentes de sabor y aroma adecuados incluyen, aunque no se limitan a, aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones de disolvente o expresiones frías de flores cortadas, hojas, piel o pulpa de fruta entera que contiene mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas; esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales, o mezclas de sustancias químicas sintéticas mezcladas para igualar el sabor natural de la fruta (por ejemplo, fresa, frambuesa y grosella negra); sabores artificiales y naturales de infusiones y licores (por ejemplo, coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, oporto y vino); tabaco, café, té, cacao y menta; zumos de frutas que incluyen zumo expulsado de frutas lavadas y fregadas tales como limón, naranja y lima; menta; jengibre; canela; cacao; vainilla; regaliz; mentol; eucalipto; frutos secos de anís (por ejemplo, cacahuets, cocos, avellanas, castañas, nueces y nueces de cola); almendras; pasas; y polvo, harina o partes de material vegetal que incluyen partes de planta del tabaco (por ejemplo, Genus Nicotiana en cantidades que no contribuyen de manera significativa a un nivel de nicotina terapéutica) y mezclas de los mismos.

50 Los ejemplos de antioxidantes incluyen, aunque no se limitan a, tocoferoles, ácido ascórbico, piro-sulfito sódico, butilhidroxitolueno, hidroxianisol butilado, ácido edético, y sales de edetato, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de conservantes incluyen, aunque no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de potenciadores de textura incluyen, aunque no se limitan a, pectina, óxido de polietileno y carragenano, y mezclas de los mismos. En una realización los potenciadores de textura se usan en niveles de desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento por peso.

5 En una realización, la matriz de pastilla está sustancialmente libre de agente alcalinizante.

Baños para pastillas

10 En una realización, el método de la presente invención incluye además cubrir la pastilla (por ejemplo, con un baño exterior). En una realización, el método incluye además cubrir la pastilla con un sub-baño antes de aplicar el baño exterior a la pastilla.

Sub-baño

15 En una realización, la pastilla contiene una o más capas sub-baño. En una realización, la capa sub-baño cubre sustancialmente la superficie de la pastilla. El uso de sub-baños es bien conocido en la técnica y se desvela en, por ejemplo, patente de Estados Unidos N° 3.185.626, que aquí se incorpora como referencia. Los ejemplos de sub-baños adecuados se desvelan en las patentes de Estados Unidos N° 4.683.256, N° 4.543.370, N° 4.643.894, N° 4.828.841, N° 4.725.441, N° 4.802.924, N° 5.630.871 y N° 6.274.162, que aquí se incorporan como referencia. Los sub-baños adecuados pueden incluir uno o más de los siguientes ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos tales como goma xantana, almidón y maltodextrina; plastificantes que incluyen, por ejemplo, glicerina, glicol de polietileno, glicol de propileno, sebecato de dibutilo, citrato de trietilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, surfactantes tales como polisorbato-80, lauril sulfato de sodio y sulfosuccinato de diocti-sodio; polícarbonatos; pigmentos; y opacificantes.

20 25 En una realización, el sub-baño incluye, en base al peso total del sub-baño, desde aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 8 por ciento (tal como desde aproximadamente 4 por ciento a aproximadamente 6 por ciento de éter celulosa soluble en agua y desde aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de aceite de ricino), como se desvela en detalle en la patente de Estados Unidos N° 5.658.589, que aquí se incorpora como referencia. En otra realización, el sub-baño incluye, en base al peso total del sub-baño, desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento (tal como desde aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento) de HMPC; desde aproximadamente 45 por ciento a aproximadamente 75 por ciento (tal como desde aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 70 por ciento) de maltodextrina; y desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento (tal como desde aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento) de PEG 400.

30 35 El sub-baño está típicamente presente en una cantidad, en base al peso en seco de la pastilla, de desde aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 5 por ciento. La capa de baño seca está típicamente presente en una cantidad, en base al peso seco de la pastilla y el sub-baño opcional, de desde aproximadamente 1,5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento. En una realización la pastilla está sustancialmente libre de sub-baño. Baño exterior

40 45 Lo que significa baño exterior es el baño sobre la superficie exterior de la pastilla cubierta. En una realización, el baño exterior cubre sustancialmente (por ejemplo, cubre al menos 90 por ciento) la superficie de la pastilla.

50 El grosor medio de la capa bañada seca es típicamente de desde aproximadamente 40 a aproximadamente 400 micrones. Sin embargo, un experto en la técnica apreciará fácilmente sin excesiva experimentación que el grosor del baño puede variar con el fin de proporcionar una pastilla más suave y fácil de tragar o para conseguir un perfil deseado de disolución. Además, el grosor de los baños de película puede variar en diferentes lugares en el sustrato dependiendo de su forma. Por ejemplo, el grosor del baño en un borde o esquina de un sustrato puede ser tanto como 50 por ciento a 70 por ciento menos que el grosor del baño en el centro de la cara principal del sustrato. Esta diferencia puede minimizarse, por ejemplo, usar un sub-baño más grueso, o usar unas composiciones de baño que, como resultado, dan mayores incrementos de peso en el sustrato.

55 60 65 En realizaciones donde se desea un baño más grueso, una cantidad efectiva de un potenciador de peso (por ejemplo, simeticona, polisorbato 80 y mezclas de los mismos) puede añadirse a una película que forma una composición que contiene un formador de película y un grosor opcional tal como un hidrocoloide. El potenciador de peso se usa en una cantidad suficiente para aumentar el peso del líquido del baño, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 por ciento, al menos aproximadamente 20 por ciento, o al menos aproximadamente 30 por ciento en el sustrato cuando se seca. El incremento de aumento de peso porcentual se determina en base a la diferencia entre el peso total del sustrato cubierto con la composición del baño que incluye el potenciador de aumento de peso, y el peso total de un sustrato cubierto equivalente, que se ha cubierto bajo condiciones similares de procesamiento con una composición de baño que no incluye una cantidad efectiva de potenciador de aumento de peso.

En una realización, el método incluye además la creación de una o más aberturas en el sub-baño en la parte de la pastilla que no está cubierto con el baño exterior, para exponer la pastilla sobre la superficie de la pastilla cubierta, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005/0152970.

5 En una realización, el método incluye además la creación de una o más aberturas en el baño exterior para exponer la pastilla, no a través del sub-baño, como se desvela en la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2005/0152970. Ya que la gelatina no es compatible con la perforación con láser, en pastillas con este baño de gelatina es necesario exponer el sub-baño antes de taladrar las aberturas con láser.

10 En una realización el baño exterior cubre solamente una parte de la pastilla tal como solamente la mitad de la pastilla cubierta. La otra mitad de la pastilla puede contener un tipo separado de baño exterior tal como gelatina, o exponer solamente el sub-baño o pastilla.

15 En ciertas realizaciones donde se desea la liberación modificada del agente farmacéuticamente aceptable, el agente farmacéuticamente aceptable o la pastilla pueden cubrirse opcionalmente con un baño modificador de liberación conocido. Esto proporciona ventajosamente una herramienta adicional (por ejemplo, además del baño de liberación modificada en las partículas) para modificar el perfil de liberación del agente farmacéuticamente activo de la pastilla. En una realización, el baño contiene un polímero dependiente de pH formador de película, tal como polímeros entéricos. En una realización, el baño exterior es un baño de liberación modificada y las partículas activas en la pastilla tienen una liberación modificada diferente, de manera que pueden demostrarse velocidades variables de liberación; incluyendo una liberación pulsátil demostrada por el baño de pastilla y una liberación de primer orden demostrada por el agente cubierto farmacéuticamente aceptable. En otra realización, el baño exterior de liberación modificada está colocado en la pastilla para liberar la segunda partícula de agente farmacéuticamente activo no cubierto de la pastilla de una manera de liberación modificada, y la primera partícula de agente farmacéuticamente cubierto de una manera de liberación modificada separada.

25 Como aquí se usa, "sustancialmente cubierto" significará que menos de aproximadamente 20 por ciento, por ejemplo, menos de aproximadamente 15 por ciento, o menos de aproximadamente 1,0 por ciento del área de superficie está expuesto, esto es, no cubierto, con un baño deseado.

30 En una realización, el baño de la pastilla contiene un polímero soluble en agua que forma una película termoplástica, tal como un compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa. Un ejemplo de tal compuesto es "HPMC 291", que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1,9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0,23, y que contiene, en base al peso total del compuesto, desde aproximadamente 29 por ciento a aproximadamente 30 por ciento de grupos de metoxilo y desde aproximadamente 7 por ciento a aproximadamente 35 12 por ciento de grupos de hidroxipropilo. HPMC 2910 está disponible en el mercado en Dow Chemical Company bajo el nombre comercial METHOCEL E™. METHOCEL E5™, que es un grado de HPMC-2910 adecuados para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a 6 cps (de 4 a 6 milipascal-segundos) en 20C en una solución acuosa de 2 por ciento como lo determina el viscosímetro Ubbelohde. Similarmente, 40 METHOCEL E6™, que es otro grado de HPMC-2910 adecuado para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15000 cps (15 milipascal-segundos) en 20C en una solución acuosa de 2 por ciento como lo determina el viscosímetro Ubbelohde. Como aquí se usa, "grado de sustitución" significa el número medio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa, y "sustitución molar de hidroxipropilo" significa el número de moles de hidroxipropilo por mol de anhidroglucosa.

45 En una realización, el baño contiene un copolímero de alcohol de polivinilo y de glicol de polietileno. Un copolímero de alcohol de polivinilo y de glicol de polietileno adecuado para su uso como un baño de pastilla está disponible en el mercado en BASF Corporation bajo el nombre comercial KOLLICOAT IR™.

50 En una realización, el baño contiene un almidón modificado. Como aquí se usa, "almidones modificados" para su uso en el baño de pastilla incluyen almidones que se han modificado mediante enlace cruzado, químicamente modificados para una mejor estabilidad o actuación optimizada, o físicamente modificados para propiedades mejoradas de solubilidad o actuación optimizada. Los ejemplos de almidones químicamente modificados son bien conocidos en la técnica y típicamente incluyen aquellos almidones que se han tratado 55 químicamente para causar sustitución de algunos de sus grupos de hidroxilo por grupos de éster o éter. El enlace cruzado, como aquí se usa, puede ocurrir en almidones modificados cuando dos grupos de hidroxilo en moléculas vecinas de almidón se unen químicamente. Como aquí se usa, "almidones pre-gelatinizados" o "almidones instantáneos" se refiere a almidones modificados que se han pre-humedecido y después secado para mejorar su solubilidad en agua fría.

60 Los almidones modificados adecuados para su uso en el baño de pastillas están disponible en el mercado por parte de varios proveedores, tales como, por ejemplo, A. E. Staley Manufacturing Company, y National Starch & Chemical Company. Un almidón modificado adecuado para formar película incluye el almidón derivado de maíz ceroso pre-gelatinizado que están disponible en el mercado en National Starch & Chemical Company bajo los nombres comerciales PURITY GUM™ y FILMSET™, y mezclas de los mismos. Tales almidones de maíz cerosos típicamente contienen, en base al peso total del almidón, desde aproximadamente 0 por ciento a aproximadamente 65

18 por ciento de amilosa y desde aproximadamente 100 por ciento a aproximadamente 88 por ciento de amilopectina.

5 Otros almidones modificados adecuados para formar película para su uso en el baño de pastilla incluyen los almidones hidroxipropilados, donde algunos de los grupos de hidroxilo del almidón se han eterificado con grupos de hidroxipropilo, normalmente mediante el tratamiento con óxido de propileno. Un ejemplo de un almidón de hidroxipropilo adecuado que posee propiedades para formar película está disponible en Grain Processing Company bajo el nombre comercial PURE-COTE B790™.

10 En una realización, el baño de pastilla contiene una dextrina de tapioca. Las dextrinas de tapioca adecuadas para su uso como formadoras de película como baños de pastilla incluyen, aunque no se limitan a, aquellos disponibles en National Starch & Chemical Company bajo los nombres comerciales CRYSTAL GUM™ o K-4484™, y derivados de los mismos tales como almidón alimenticio modificado derivado de tapioca, que está disponible en National Starch & Chemical bajo el nombre comercial PURITY GUM 40™, y copolímeros y mezclas de los mismos.

15 En una realización, el baño de pastilla contiene un espesante. Los ejemplos de tales espesantes incluyen, aunque no se limitan a, hidrocoloides (también referidos aquí como polímeros gelificantes), arcillas, almidones gelificantes y carbohidratos cristalizables y mezclas de los mismos.

20 Los ejemplos de hidrocoloides adecuados (también referidos aquí como polímeros gelificantes) para su uso como un baño de pastilla incluyen alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenano, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantana, goma gellan, maltodextrina, galactomanano, pusstulan, laminarina, escleroglucano, goma arábica, inulina, pectina, whelan, goma rhamosan, zooglan, methylan, quitina, ciclodextrina, quitosano. Los ejemplos de arcillas adecuadas incluyen esmectitas tales como butonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio; silicato de magnesio y aluminio y mezclas de los mismos. Los ejemplos de almidones gelificantes adecuados incluyen almidones hidrolizados ácidos y mezclas de los mismos. Los hidrocoloides espesantes adecuados adicionales incluyen soluciones de polímero con humedad baja tal como mezcla de gelatina y otros hidrocoloides en contenidos de agua de hasta aproximadamente 30 por ciento, tal como por ejemplo aquellas usadas para hacer formas de confección de "gominolas". Los espesantes adecuados adicionales incluyen, aunque no se limitan a, carbohidratos cristalizables.

35 En una realización de la invención, el baño de pastilla contiene gelatina. La gelatina es un polímero natural termogelificante. Es una mezcla insípida e incolora de proteínas derivadas de la clase albuminosa, que es normalmente soluble en agua templada. Comúnmente se usan dos tipos de gelatina: tipo A y tipo B. La gelatina de tipo A es un derivado de materias primas tratada con ácido. La gelatina de tipo B es un derivado de materias primas tratadas con alcali. El contenido de humedad de gelatina, así como su fuerza de gel (Bloom), la composición y las condiciones de procesamiento de la gelatina original, determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. Bloom es una medida estándar de la fuerza de un gel de gelatina, y está ligeramente relacionado con el peso molecular. Bloom se define como el peso en gramos requerido para mover un émbolo de plástico de media pulgada de diámetro 4 mm en un gel de gelatina de 6,67 por ciento que se ha mantenido a 10C durante 17 horas. En una realización preferente, el material fluido es una solución acuosa que incluye 20 por ciento de gelatina de piel de cerdo 275 Bloom, 20 por ciento de gelatina de hueso 250 Bloom y aproximadamente 60 por ciento de agua.

45 **Uso de pastilla**

En una realización, la presente invención presenta un método para tratar una enfermedad, incluyendo el método la administración de la pastilla anteriormente descrita donde la pastilla incluye una cantidad de cetirizina efectiva para tratar la enfermedad. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, aunque no se limitan a,

50 En esta realización, la "dosis de unidad" está típicamente acompañada por direcciones de dosificación, que instruyen al paciente a tomar una cantidad el agente farmacéuticamente activo que puede ser un múltiplo de la dosis de unidad dependiendo de, por ejemplo, la edad o peso del paciente. Típicamente, el volumen de la dosis de unidad contendrá una cantidad de agente farmacéuticamente activo que es terapéuticamente efectivo para el paciente más pequeño. Por ejemplo, los volúmenes de dosis de unidad adecuada pueden incluir una pastilla.

Ejemplos

60 Las realizaciones específicas de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. Esta invención no está restringida a las limitaciones específicas expuestas en estos ejemplos.

Ejemplo 1: Granulación en lecho fluido que contiene cetirizina

Parte A: Preparación de solución en granulación que contiene cetirizina

65

Se prepara una solución en granulación de 10% polivinilpirrolidona (PVP) añadiendo 5400 g de agua purificada a 25 °C a un matraz adecuado. Una mezcladora giratoria de laboratorio se añade al agua y 600 g de PVP se añaden mientras se mezcla a 100 RPM. La velocidad de mezcla después disminuye a **50 RPM y de deja mezclando durante aproximadamente 30 minutos.**

5

Parte B: Preparación de granulación de cetirizina

Como se indica en la Tabla 1, dihidrocloruro de cetirizina, beta-ciclodextrina, succinato sódico y almidón de maíz se cargan en un granulador de lecho fluido. Después se pulverizan aproximadamente 3000 g de agua purificada en el lecho a aproximadamente 75-125 g/minuto y una temperatura de aire de entrada de aproximadamente 55 °C, usando una presión de aire de atomización de 2 bares. Aproximadamente 5680 g de la solución preparada en la Etapa A se pulveriza después en la granulación a aproximadamente 75 a 125 g/minuto, usando una temperatura de aire de entrada de aproximadamente 55 °C, usando una presión de aire de atomización de 2 bares. Después de la pulverización, la granulación se seca a una temperatura final de producto de aproximadamente 30 °C, o una pérdida en análisis de secado (PAS) de aproximadamente 7,5%.

10

15

Tabla 1: Formulación de granulación de cetirizina

Material	g/lote
Dihidrocloruro de cetirizina	1000
Beta-ciclodextrina (12,5% humedad)	8428
Succinato sódico (anhidro)	175,5
Almidón de maíz	4214
PVP	568
TOTAL	14385,5

20

25

30

Ejemplo 2: Preparación de solución de secado en pulverización que contiene cetirizina

Parte A: Preparación de lodo de secado en pulverización

35

Se prepara un lodo de los materiales presentados en la Tabla 2 cargando un matraz adecuado de acero inoxidable con 3000 g de agua. Mientras se mezcla usando una mezcladora de laboratorio a 50 RPM, el dihidrocloruro de cetirizina y succinato sódico se disuelven en el agua. Después se añade beta-ciclodextrina a la mezcla y se dispersa mientras se mezcla para formar el lodo.

40

Tabla 2: Formación de lodo de secado en pulverización para secado con pulverización

Material	g/lote
Dihidrocloruro de cetirizina	1000
Succinato sódico (anhidro)	175,4
Agua	3000
Beta-ciclodextrina	4214

45

50

Parte B: Proceso de secado con pulverización

El lodo de la parte A se bombea y se seca con pulverización en un secador pulverizador de laboratorio disponible en el mercado en Niro Systems (modelo PSD-1) a una velocidad de pulverización de aproximadamente 100 g/minuto y una presión de atomización de aproximadamente 1,0 bar, y una temperatura de gas de salida de 90 °C. Después se recogen las partículas resultantes.

55

Ejemplo 3: Proceso de granulación de alto corte usando cetirizina

Se usa un granulador de alto corte A 65 L TK Fielder equipado con una cuchilla para granulación de alto corte. El dihidrocloruro de cetirizina, beta-ciclodextrina, PVP y succinato sódico se cargan en el granulador y se mezclan durante aproximadamente 1 minuto mientras está la cuchilla activa. 1000 g de agua purificada se añaden lentamente durante 2 minutos mientras se mezcla y con la cuchilla activa. Después se añade almidón de maíz y se deja mezclar durante 1 minutos. La granulación después se seca en una unidad de secado Glatt GCPG de 15 kg hasta una PAS de aproximadamente 7%.

60

65

Tabla 3: Granulación de alto corte que contiene mezcla de cetirizina

Material	g/lote
Cetirizina HCl	1000
Beta-ciclodextrina (12,5% humedad)	8428
Succinato sódico (anhidro)	175,5
Almidón de maíz	4214
PVP	568
TOTAL	14385,5

15 Ejemplo 4: Pastilla masticables comprimidas de una capa que contienen cetirizina**Parte A: Formulación y mezcla de pastilla masticable**

20 Las partículas granuladas o secada con pulverización de los Ejemplos 1, 2 y 3 se utilizan por separado para producir tres mezclas diferentes para pastilla masticable usando la formulación descrita en la Tabla 4. La crospovidona, sucralosa, ácido succínico, sabores, tintes y lacas se tamizan manualmente a través de un tamiz de malla 14. Aproximadamente la mitad del manitol y la mezcla entera del sabor se añaden a un mezclador en "V". El resto de manitol se añade al mezclador en "V" y se mezcla de manera rotatoria durante aproximadamente 7 minutos. El estearato de magnesio y el ácido esteárico se tamizan manualmente a través de un tamiz con malla 60 y se añaden al mezclador en "V". La mezcla se mezcla de manera rotatoria en el mezclador en "V" durante 2 minutos. Las tres mezclas se descargan individualmente en 3 bolsas de plástico diferentes.

Tabla 4: Formulación de pastilla masticable

Material	Cantidad (g)
Partículas de Ejemplos 1, 2 ó 3	14386
Manitol	29617
Crospovidona	500
Sucralosa	175
Sabor a uva	180
Ácido succínico	90
Sabor dulce	45
Color a carmín	54
Color azul	54
Ácido esteárico	450
Estearato de magnesio	225
TOTAL	45000

Parte B: Procedimiento de compresión

55 Las mezclas secas resultantes de la Parte A de este Ejemplo se comprimen en pastillas en una módulo giratorio de compresión de pastillas como el descrito en col. 12, líneas 14-20 de la patente de Estados Unidos N° 6.767.200 usando una herramienta para pastillas extra profunda y cóncava. El módulo de compresión es un aparato giratorio con doble fila, que comprende una zona de llenado, una zona de inserción, una zona de compresión, una zona de expulsión y una zona de purga como se muestra en la Figura 6 de la patente de Estados Unidos N° 6.767.200. Los troqueles del modulo de compresión se llenan usando la ayuda de vacío, con filtros de tamices con malla situados en los puertos de la pared de troquel de cada troquel. Las pastillas resultantes tienen un peso medio de 450 mg, un grosor de 0,306 pulgadas y una dureza de 3,2 kp.

65 Se entiende que mientras la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definida por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están incluidos en las reivindicaciones.

Las pastillas comprimidas que utilizan las muestras del complejo preparado de cetirizina-poliol de los Ejemplos 1, 2 y 3 se analizaron para estabilidad de cetirizina en condiciones aceleradas. Los datos para la degradación de cetirizina se muestran en la Tabla 6 y Tabla 8.

5 Ejemplo 5: Granulaciones de alto corte en mezcladora Hobart usando beta-ciclodextrina

Los materiales secos descritos en la Tabla 5 más abajo (excepto cetirizina, citrato sódico, succinato sódico y almidón de maíz) primero se combinaron en un mezclador Hobart a una velocidad baja. En las muestras B, el citrato sódico, y en la muestra C, el succinato sódico, también se añadieron a los ingredientes secos. Después se mezcló dihidrocloruro de cetirizina en una solución acuosa en 9,09% sólidos peso/peso usando agua purificada. En las muestras D y E, el succinato sódico se añadió a esta solución.

La solución después se pulverizó en los materiales secos mientras se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. El almidón de maíz después se añadió durante 2 minutos mientras se continuaba mezclando. La granulación se secó en bandeja a 50 °C durante aproximadamente 2 horas. La granulación después se añadió de vuelta a la mezcladora y se añadió croscarmelosa de sodio y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos. Después se añadieron estearato de magnesio y ácido esteárico y se mezclaron durante 1 minuto adicional.

Tabla 5: Formulación de granulaciones de alto corte

Material (peso)	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E
Cetirizina HCl	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Beta-ciclodextrina	42,14 g	42,14 g	42,14 g	42,14 g	42,14 g
Succinato sódico	0,00 g	0,00 g	4,39 g	4,39 g	0,73 g
Citrato sódico	0,00 g	12,75 g	0,00 g	0,00 g	0,00 g
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30-LP™)	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Avicel pH102 (Celulosa microcristalina)	119,10 g	107,90 g	116,40 g	116,40 g	118,60 g
Almidón de maíz	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
Croscarmelosa sódica	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Estearato de magnesio	1,30 g	1,30 g	1,30 g	1,30 g	1,30 g
Ácido esteárico	2,50 g	2,50 g	2,50 g	2,50 g	2,50 g

Estas muestras se colocaron después en una botella de polietileno cerrada de alta densidad y se analizaron para degradación en forma del éter de beta-ciclodextrina y el degradante oxidativo en 1 mes, 40 °C y 75% de humedad relativa. Los resultados, como se muestran en la Tabla 6, muestran entre 0,25 y 5 equivalentes molares en relación con cetirizina, el nivel de éter es entre 0,36% y “No detectado” cuando no se añade sal, el nivel de éter está presente en 0,60%.

Tabla 6: Degradación

	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E
Tipo de muestra	Sin sal añadida	Sal como sólido	Sal como sólido	Sal en solución	Sal en solución
% Sal equiv. molar	0,00	5,00	1,50	1,50	0,25
% Éter beta-ciclodextrina	0,60	ND	ND	ND	0,36
% Degradante oxidativo	0,02	0,04	0,05	0,04	0,02
ND-No Detectado					

Ejemplo 6: Granulaciones de alto corte en mezcladora Hobart usando lactosa

Los materiales secos descritos en la Tabla 7 más abajo (excepto cetirizina, citrato sódico, succinato sódico y almidón de maíz) primero se combinaron en una mezcladora Hobart a una velocidad baja. En las muestras B, el citrato sódico, y en la muestra C, el succinato sódico, también se añadieron a los ingredientes secos. Después se mezcló dihidrocloruro de cetirizina en una solución acuosa en 9,09% sólidos peso/peso usando agua purificada. En las muestras D y E, el succinato sódico se añadió a esta solución.

La solución después se pulverizó en los materiales secos mientras se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. El almidón de maíz después se añadió durante 2 minutos mientras se continuaba mezclando. La granulación se secó en bandeja a 50 °C durante aproximadamente 2 horas. La granulación después se añadió de vuelta a la mezcladora y se añadió croscarmelosa de sodio y se mezcló durante aproximadamente 2 minutos. Después se añadieron estearato de magnesio y ácido esteárico y se mezclaron durante 1 minuto adicional.

Tabla 7: Formulación de granulaciones de alto corte

Material (peso)	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E
Dihidrocloruro de cetirizina	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Monohidrato de lactosa	41,05 g	41,05 g	41,05 g	41,05 g	41,05 g
Succinato sódico	0,00 g	0,00 g	4,39 g	4,39 g	0,73 g
Citrato sódico	0,00 g	12,75 g	0,00 g	0,00 g	0,00 g
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30-LP)	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Avicel pH102 (Celulosa microcristalina)	120,10 g	108,90 g	117,50 g	117,50 g	119,70 g
Almidón de maíz	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g	20,00 g
Croscarmelosa sódica	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g	5,00 g
Estearato de magnesio	1,30 g	1,30 g	1,30 g	1,30 g	1,30 g
Ácido esteárico	2,50 g	2,50 g	2,50 g	2,50 g	2,50 g

Estas muestras se colocaron después en una botella de polietileno cerrada de alta densidad y se analizaron para éster de lactosa y el degradante oxidativo en 1 mes, 40 °C y 75% de humedad relativa. Los resultados muestran entre 0,25 y 5 equivalentes molares de sal de cetirizina, el nivel de éster es entre 0,32% y 0,06%. Cuando no se añade sal, el nivel de éster está presente en 0,63%. Cuando se añade el citrato sódico en 5 equivalentes molares, el degradante oxidativo está presente en 0,24 por ciento. Cuando el succinato sódico está presente en 0,25 y 1,5 equivalentes molares, el degradante oxidativo está presente entre 0,04 y 0,09 por ciento.

Tabla 8: Degradación

	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E
Tipo de muestra	Sin sal añadida	Sal como sólido	Sal como sólido	Sal en solución	Sal en solución
% Sal equiv. molar	0,00	5,00	1,50	1,50	0,25
% Éster beta-ciclodextrina	0,63	0,06	0,10	0,08	0,32
% Degradante oxidativo	0,02	0,24	0,09	0,09	0,04

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un método para producir una pastilla que comprende cetirizina, comprendiendo dicho método las etapas de:
(i) mezclar cetirizina, un poliol y un disolvente para dicha cetirizina para formar un complejo cetirizina:poliol, donde dicho disolvente comprende agua y un agente alcalinizante y dicha mezcla tiene un pH de 2,5 a 4;
(ii) aislar las partículas de dicho complejo cetirizina:poliol de dicha mezcla; y
(iii) formar dichas partícula en una pastilla;
donde dicho poliol es una ciclodextrina.
- 10 **2.** Un método de la reivindicación 1, donde dicho poliol es beta-ciclodextrina.
- 3.** Un método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, donde dicho agente alcalinizante se selecciona del grupo consistente en bicarbonato sódico y citrato sódico.
- 15 **4.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha cetirizina es dihidrocloruro de cetirizina.
- 5.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicha cetirizina es dihidrocloruro de levocetirizina.
- 20 **6.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho poliol y cetirizina se mezclan juntos antes de mezclarse con dicho disolvente.
- 7.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dicho poliol, cetirizina y agente alcalinizante se mezclan juntos antes de mezclarse con dicho disolvente.
- 25 **8.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho poliol, cetirizina y disolvente se mezclan por medio de un proceso de lecho fluidizado, un proceso de granulación de alto corte o un proceso de secado con pulverización.
- 30 **9.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho método comprende además la etapa de mezclar dichas partículas con una matriz de pastilla antes de formar dicha pastilla.
- 10.** Un método de la reivindicación 9, donde dicha matriz de pastilla comprende un poliol.
- 35 **11.** Un método de la reivindicación 10, donde dicho poliol comprendido dentro de dicha matriz de pastilla se selecciona del grupo consistente en manitol, sacarosa, sorbitol, xilitol, eritritol y dextrosa.
- 12.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde dicha pastilla es una matriz de pastilla oralmente desintegrante.
- 40 **13.** Un método de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde dicha pastilla está formada comprimiendo dichas partículas.
- 45 **14.** Un método de la reivindicación 12, donde dicha pastilla está formada liofilizando dichas partículas.