

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 447**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13814955 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2934491**

54 Título: **Unidad sólida con alto contenido de fexofenadina y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

21.12.2012 FR 1262647

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MERILLON, BAPTISTE;
LANNE, JEAN-YVES y
RENOUARD, MARIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 447 T3

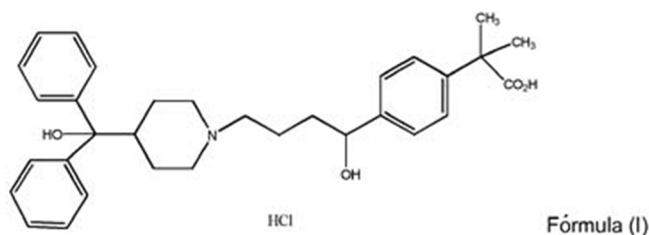
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Unidad sólida con alto contenido de fexofenadina y proceso para la preparación de la misma

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas pretendidas para usarse para administración oral, que comprenden predominantemente fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina y también a unidades sólidas fabricadas a partir de dichas composiciones, preferentemente comprimidos. La presente invención también se refiere a procesos de fusión en caliente para preparar dichas unidades sólidas y también se refiere al uso terapéutico de dichas unidades sólidas.

10 La fexofenadina es un compuesto antihistamínico bien conocido que tiene una actividad antagonista selectiva del receptor H1 periférico. La fexofenadina se usa normalmente como ingrediente activo en forma de clorhidrato de fexofenadina, de fórmula (I) a continuación:



15 El clorhidrato de fexofenadina puede administrarse mediante unidades de dosificación que contienen una cantidad eficaz de dicho ingrediente activo, por ejemplo, 60 mg, 120 mg o 180 mg de clorhidrato de fexofenadina para un adulto, o también 30 mg de clorhidrato de fexofenadina para un niño.

20 Por ejemplo, el clorhidrato de fexofenadina está disponible en el mercado como la marca Allegra®.

25 Para el uso de la misma como medicamento, la fexofenadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como, por ejemplo, el clorhidrato, se formula de forma ventajosa en forma de unidades sólidas administradas por vía oral.

30 La expresión "unidad sólida" pretende indicar en la presente solicitud una forma galénica sólida y unitaria, es decir, no fraccionada, correspondiente a una dosis de medicamentos. Dichas unidades sólidas se pueden administrar por vía oral y son, por ejemplo, comprimidos, píldoras, grajeas (también conocidas como "comprimidos recubiertos de azúcar"), gomas de mascar, pastillas, cápsulas o cápsulas de gel. En particular, los polvos y gránulos no son unidades sólidas para los propósitos de la presente solicitud. Preferentemente, dichas unidades sólidas son comprimidos. Los comprimidos de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente recubiertos. El término "recubrir" pretende indicar cualquier tratamiento a depositar al menos una capa sobre el comprimido. A modo de ejemplos particulares de recubrimiento, puede hacerse mención de recubrimiento con película o recubrimiento con azúcar.

35 El documento WO2011/151733 describe gránulos de fexofenadina.

40 Actualmente, la fabricación de un comprimido de clorhidrato de fexofenadina implica una etapa de granulación en húmedo del clorhidrato de fexofenadina. La patente de Estados Unidos 6 113 942 describe dicho proceso. La adición de los excipientes requeridos para la compresión de estos granos produce un peso final de 600 mg por unidad.

45 Las características del clorhidrato de fexofenadina están entre los factores que limitan las posibilidades de aumentar su concentración dentro de las unidades sólidas. El comprimido de clorhidrato de fexofenadina en el mercado comprende un máximo de un 30% en peso de clorhidrato de fexofenadina respecto al peso total de dicho comprimido.

50 Además, la granulación en húmedo produce niveles insatisfactorios de emisión de polvo durante la fabricación de formas galénicas sólidas, siendo la emisión del polvo posterior a una fase de secado que es esencial en dicho proceso.

55 El solicitante ha establecido, sorprendentemente, que es posible preparar una composición farmacéutica con un alto contenido de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, que hace posible formar unidades sólidas que se pueden administrar por vía oral. Esta capacidad de aumentar el contenido de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, dentro de una unidad sólida, hace posible reducir el tamaño de dicha unidad sólida, de forma ventajosa un comprimido, respecto a la forma galénica actualmente en el mercado. También se ha desarrollado un proceso de fusión en caliente para fabricar una unidad sólida o unidades sólidas que tienen la ventaja de permitir un aumento en la concentración de ingrediente activo.

Este proceso a través de granulación de fusión en caliente tiene la ventaja, además, de superar los problemas normalmente encontrados en el contexto de un proceso a través de granulación en húmedo. De hecho, este proceso hace posible tener un contenido de agua significativamente reducido en la forma galénica en comparación con el uso de un proceso convencional, evitándose de este modo la etapa de secado. La eliminación de esta etapa de secado hace posible no solamente simplificar el proceso, sino especialmente hacer que consuma menos energía. Esto provoca ahorrar tiempo y una reducción en los costes.

Además, hace posible obtener granos basados en una composición rica en fexofenadina y/o en al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina. Estos gránulos son directamente comprimibles, además, después de haberse obtenido, lo que permite la implementación de un proceso continuo para fabricación industrial de unidades sólidas, en particular comprimidos, que permiten ahorrar en términos de tiempo y de costes a un nivel de producción industrial.

La reducción en el tamaño de la unidad sólida como forma galénica tiene varias ventajas:

- hace posible mejorar significativamente el bienestar del paciente y la adherencia al tratamiento; esto es porque la unidad sólida, tal como, por ejemplo, un comprimido, se ingiere más fácilmente por el paciente,
- hace posible reducir los costes de producción industrial, en particular en virtud de la disminución en la cantidad de excipientes usados y de la disminución en las cajas y envases y, por lo tanto, en la cantidad de palés de transporte.

Un objetivo de la invención es una unidad sólida que comprende una dosis de 5 a 500 mg de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuya composición es la siguiente:

- de un 45% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,
- de un 4% a un 20% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y
- de un 4% a un 50% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad (o mezcla) de excipientes adicionales,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

Se aprecia que, en el contexto de la presente solicitud, y salvo que se estipule de otro modo, los intervalos de valores se entienden indicados con los límites incluidos.

Preferentemente, la unidad sólida comprende una dosis de 25 a 300 mg de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferentemente, en particular, una dosis de 30, 60, 120 o 180 mg.

De forma ventajosa, la fexofenadina está presente en la composición en forma de una sal, concretamente clorhidrato de fexofenadina como se presenta en la fórmula (I) anterior. Esta sal existe en tres formas diferentes dependiendo del grado de hidratación de dicha sal. Preferentemente, el clorhidrato de fexofenadina está en forma I, es decir, en forma anhidra.

Preferentemente, el porcentaje en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, es entre un 65% y un 92%, más preferentemente entre un 68% y un 92% en peso e incluso más preferentemente entre un 70% y un 92% en peso. De acuerdo con una realización preferente alternativa, el porcentaje en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, es entre un 50% y un 92%, más preferentemente entre un 55% y un 92% e incluso más preferentemente entre un 60% y un 92%.

El término "excipiente" cubre, en la presente solicitud, una sustancia inactiva o inerte que facilita la preparación y la administración de un medicamento.

En la presente solicitud, se distingue dos tipos principales de excipientes: los excipientes de fusión en caliente, usados para formar granos de ingredientes activos a través de la ruta de fusión en caliente, y el excipiente o excipientes adicionales usados para mejorar las propiedades de la unidad sólida o para facilitar la implementación del proceso para fabricar la misma.

La expresión "de un 4% a un 50% en peso de la pluralidad (o mezcla) de excipientes adicionales" pretende indicar que el contenido de un 4% a un 50% es el contenido para la totalidad de los excipientes adicionales.

5 La expresión "ingrediente activo que puede combinarse con fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma" cubre más particularmente:

- descongestivos tales como efedrina, pseudoefedrina y/o fenilefedrina, y/o

10 - antiinflamatorios, preferentemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) de la clase de derivados de ácido propiónico, tal como naproxeno, ibuprofeno y/o ketoprofeno.

De forma ventajosa, el clorhidrato de fexofenadina puede combinarse con fenilefrina, con pseudoefedrina o con pseudoefedrina y naproxeno.

15 Preferentemente, el porcentaje en peso del excipiente o de los excipientes de fusión en caliente que tienen un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea mayor de o igual a 35°C y menor de o igual a 115°C se incluye en el intervalo de un 4% a un 17% en peso, más preferentemente de un 4% a un 15% en peso e incluso más preferentemente de un 4% a un 10%. Este intervalo porcentual del excipiente de fusión en caliente es particularmente ventajoso ya que permite la compresión de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma usando una pequeña cantidad de excipiente o excipientes adicionales manteniendo al mismo una disolución aceptable de la unidad sólida. Por lo tanto, es importante que el contenido total del excipiente o excipientes usados como excipiente de fusión en caliente no sea mayor de un 20%, preferentemente no mayor de un 17% y más preferentemente no mayor de un 15%.

20 Además, el porcentaje en peso del excipiente o excipientes adicionales se incluye preferentemente en el intervalo de un 4% a un 15%. De acuerdo con una realización preferente alternativa, el porcentaje en peso del excipiente o excipientes adicionales se incluye preferentemente en el intervalo de un 4% a un 35% y más preferentemente en el intervalo de un 4% a un 30%.

30 De acuerdo una primera realización preferente, la unidad sólida tiene la siguiente composición específica:

- de un 65% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,

35 - de un 4% a un 20% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y

- de un 4% a un 15% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

40 expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

De acuerdo con una segunda realización preferente, la unidad sólida tiene la siguiente composición específica:

45 - de un 68% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,

50 - de un 4% a un 17% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y

- de un 4% a un 15% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

55 De acuerdo con una tercera realización preferente, la unidad sólida tiene la siguiente composición específica:

- de un 70% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,

5 - de un 4% a un 15% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y

- de un 4% a un 15% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

10 expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

De acuerdo con una cuarta realización preferente, la unidad sólida tiene la siguiente composición específica:

15 - de un 50% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,

20 - de un 4% a un 15% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y

- de un 4% a un 35% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

25 expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

De acuerdo con una quinta realización preferente, la unidad sólida tiene la siguiente composición específica:

- de un 60% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,

30 - de un 4% a un 10% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o temperatura de transición vítrea mayor de o igual a aproximadamente 35°C y menor de o igual a aproximadamente 115°C, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y

- de un 4% a un 30% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

35 expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

40 La fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y también el excipiente o excipientes de fusión en caliente, son los ingredientes principales que harán posible formar granos. Estos granos constituyen la fase "interna" de la unidad sólida. También pueden comprender al menos un excipiente adicional tal como un disgregante y/o el otro u otros ingredientes activos combinados con la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 La expresión "excipiente de fusión en caliente" pretende indicar un excipiente que se ablanda o queda fluido bajo el efecto del calor. Dichos excipientes, para los propósitos de la presente solicitud, tienen un punto de fusión (temperatura a la que coexisten el estado sólido cristalino y el estado líquido del excipiente, medida a presión atmosférica normal de 1 atmósfera) o una temperatura de transición vítrea (temperatura por debajo de la que las moléculas que forman el excipiente tienen una movilidad relativa baja o temperatura a la que el excipiente va del estado sólido amorfo a un estado fluido viscoso) incluida en el intervalo de 35°C a 115°C. Preferentemente, dicho punto o temperatura se incluye en el intervalo de 35°C a 100°C e incluso más preferentemente en el intervalo de 50°C a 100°C.

50 La medición del punto de fusión o de la temperatura de transición vítrea es una medición bien conocida para los expertos en la materia. Habitualmente se realiza por calorimetría de exploración diferencial (DSC), usando un calorímetro de exploración diferencial.

55 Los puntos de fusión (abreviados como Pf) o las temperaturas de transición vítrea (abreviadas como Tv) se dan a

continuación a modo de indicación y no son limitantes. Proviene principalmente del "Handbook of Pharmaceutical Excipients", quinta edición, Pharmaceutical Press.

5 Los excipientes de fusión en caliente pueden prepararse de ácido cítrico monohidrato (Pf±100°C), ácido esteárico (Pf±54-67°C), ácido palmítico (Pf±63-64°C), ácido láurico (Pf±43°C), ácido mirístico (Pf±48-55°C), aceite de ricino hidrogenado (Pf±83-88°C), aceite vegetal hidrogenado (Pf±57-70°C), alcohol estearílico (Pf±57-70°C), alcohol cetoestearílico (Pf±49-56°C), alcohol cetílico (Pf±47-53°C), vainillina (Pf±76-78°C), clorocresol amorfo (Pf±64-67°C), clorhidrato de cetil piridinio (Pf±80-84°C), monoestearato de sorbitán (Pf±43-48°C), monopalmitato de sorbitán (Pf±53-57°C), xilitol (Pf±92-96°C), dextrosa (Pf±83°C), etilmaltol (Pf±89-93°C), hidroxianisol butilado (Pf±47°C), clorhidrato de benzalconio (Pf±40°C), palmitato de ascorbilo (Pf±107-117°C), sorbitol (Pf±93-112°C), rafinosa anhidra (Pf±80-118°C), borato fenilmercúrico (Pf±112-113°C), polietilenglicoles (abreviados como PEG) tales como PEG 3000 (Pf±48-54°C), PEG 4000 (Pf±50-58°C), PEG 6000 (Pf±55-63°C), PEG 8000 (Pf±60-63°C) y PEG 20.000 (Pf±60-63°C), óxidos de polietileno (Pf±65-70°C), copolímeros de polietileno/propilenglicol, tales como poloxámero 188 (Pf±52°C), poloxámero 237 (Pf±50°C), poloxámero 338 (Pf±57°C) o poloxámero 407 (Pf±56°C), monoestearato de glicerilo (Pf±55°C), palmitoestearato de glicerilo (Pf±52-55°C), behenato de glicerilo (Pf±65-77°C), por ejemplo compritol®888 ATO, ceras, por ejemplo cera de carnauba (Pf±80-88°C), cera microcristalina (Pf±54-102°C), cera blanca o cera amarilla (Pf±61-65°C), cera de abejas (Pf±61-65°C), acetato sódico trihidrato (Pf±58°C), polimetacrilatos, en particular Eudragit® E (Tv±48°C), acetato ftalato de polivinilo (Tv±42,5°C), carbómeros (Tv±100-105°C), policarbófilos (Tv±100-105°C), acetato succinato de hipromelosa (Tv±105°C), copovidona (Tv±106°C) y mezclas de los mismos.

Para los propósitos de la presente solicitud, la expresión "aceite vegetal hidrogenado" cubre aceite de soja, aceite de algodón y/o aceite de palma.

25 Los excipientes de fusión en caliente pueden ser ácido esteárico, ácido palmítico, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, alcohol estearílico, vainillina, clorocresol amorfo, clorhidrato de cetil piridinio, monopalmitato de sorbitán, xilitol, dextrosa, etilmaltol, palmitato de ascorbilo, sorbitol, rafinosa anhidra, borato fenilmercúrico, polietilenglicoles (abreviados como PEG), óxidos de polietileno, copolímeros de polietileno/propilenglicol, tales como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, o poloxámero 407, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de gliceril, ceras, por ejemplo cera de carnauba, cera microcristalina, cera blanca o cera amarilla, cera de abejas, acetato sódico trihidrato, polimetacrilatos, en particular Eudragit® E, carbómeros, policarbófilos, acetato succinato de hipromelosa y mezclas de los mismos.

35 Los excipientes de fusión en caliente pueden ser ácido esteárico, ácido palmítico, aceite de ricino hidrogenado, xilitol, polietilenglicoles (abreviados como PEG), óxidos de polietileno, copolímeros de polietileno/propilenglicol, tales como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, cera de carnauba, cera microcristalina, cera blanca o cera amarilla, cera de abejas, polimetacrilatos, en particular Eudragit® E y mezclas de los mismos.

40 El excipientes o excipientes de fusión en caliente de la presente invención se eligen de polietilenglicoles (tales como PEG) 4000, PEG 6000 y PEG 8000) y ácido esteárico, y mezclas de los mismos.

45 De forma ventajosa, el excipiente o excipientes de fusión en caliente tienen una viscosidad a 100°C con un corte de $0,1 \text{ s}^{-1}$ de menos de 3000 mPa.s, preferentemente de menos de 2000 mPa.s o más preferentemente de 1000 mPa.s.

50 La medición de la viscosidad es una medición bien conocida para los expertos en la materia. En el presente caso, se realiza usando un reómetro (de tipo Anton Paar). El excipiente de fusión en caliente se lleva a la temperatura de trabajo deseada, concretamente 100°C para la presente medición, antes de la medición. Posteriormente se introduce en un recipiente cilíndrico termostático a la temperatura de trabajo deseada, para someterlo, en el mismo, a una rampa de corte (de $0,1 \text{ s}^{-1}$ a 100 s^{-1}) aplicada mediante un módulo coaxial.

Preferentemente, el excipiente o excipientes de fusión en caliente son solubles en agua.

55 De acuerdo con una realización ventajosa, la realización de la fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, al excipiente o excipientes de fusión en caliente es entre 3,5 y 15, preferentemente entre 5 y 12, más preferentemente entre 8 y 10 o, de acuerdo con una realización preferente alternativa, entre 7 y 10.

60 Los excipientes adicionales se usan predominantemente para formar la fase "externa", es decir, la fase en que se incorporarán los granos o fase interna.

De forma ventajosa, el excipiente o excipientes adicionales se eligen del grupo que consiste en disgregantes, agentes de flujo, lubricantes y/o diluyentes.

65 En la presente solicitud, un disgregante es un excipiente que permite el desmenuzamiento satisfactorio de la unidad sólida en el estómago, por ejemplo, modificando uno o más parámetros tales como la dureza de la unidad sólida y/o

la penetración del agua en la unidad sólida.

De forma ventajosa, el disgregante se elige del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, ácido alginico, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón sódico, almidón y mezclas de los mismos. Preferentemente, los disgregantes se eligen del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetil almidón sódico (preferentemente de tipo A o B), y mezclas de los mismos, más preferentemente croscarmelosa sódica, crospovidona, y mezclas de los mismos.

En el grupo de disgregantes, puede distinguirse un grupo particular de disgregantes: los superdisgregantes. Los superdisgregantes se llaman así a causa de su alta eficacia, incluso a baja concentración y a causa de fuerte capacidad de hincharse en presencia de agua. De forma ventajosa, los superdisgregantes se eligen del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona y carboximetil almidón sódico (preferentemente de tipo A o B).

La expresión "agente de flujo" cubre más particularmente, en la presente solicitud, un excipiente pretendido para facilitar el flujo de las partículas, tales como mezclas de polvos, en procesos para fabricar formas galénicas y en particular unidades sólidas.

De forma ventajosa, el agente de flujo se elige del grupo que consiste en dióxido de silicio, preferentemente sílice coloidal, trisilicato de magnesio, talco y mezclas de los mismos.

Para los propósitos de la presente solicitud, un lubricante es un excipiente pretendido para facilitar la fabricación de las unidades sólidas, mejorando la fluidez de las partículas, tales como los granos o polvos, reduciendo la fricción entre partículas y disminuyendo la adhesión de las partículas a los conductos de las máquinas.

De forma ventajosa, el lubricante se elige del grupo que consiste en estearilfumarato sódico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, benzoato sódico, talco y mezclas de los mismos. El lubricante es preferentemente estearato de magnesio.

Para los propósitos de la presente solicitud, un diluyente es un excipiente usado para la fabricación de formas galénicas y en particular de unidades sólidas. Se introduce con el objetivo principal de diluir el ingrediente activo dentro de la composición hasta que se obtenga un peso satisfactorio. Sin embargo, también puede contribuir a mejorar ciertas propiedades durante la fabricación, por ejemplo, el flujo de la composición o la cohesión o el desmenzamiento (o disgregación) de la unidad sólida.

Como el objetivo de la invención es reducir el peso de la unidad sólida lo más posible, se entiende que la presencia de diluyente tiene que evitarse. Sin embargo, es posible introducir un diluyente a un cierto grado, en un contenido menor de o igual a un 40%. El contenido de diluyente es preferentemente igual a 0.

De forma ventajosa, el diluyente se elige del grupo que consiste en lactosa, celulosas, preferentemente celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, polioles con un punto de fusión mayor de 115°C, sacarosa, trehalosa, fosfato de calcio, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferente, al menos un excipiente adicional es un disgregante, introducido en la composición en un contenido entre un 4% y un 15% en peso y preferentemente de un 5% a un 12% en peso respecto al peso total de la composición. Como se indica anteriormente, este disgregante puede ser un disgregante simple (es decir, un disgregante que no pertenece al subgrupo de superdisgregantes) o un superdisgregante.

Más preferentemente, la composición comprende un segundo disgregante, que es un superdisgregante, introducido en la composición en un contenido entre un 0,5% y un 15% en peso y más preferentemente entre un 0,5% y un 12% en peso respecto al peso total de la composición.

De forma ventajosa, el contenido total del disgregante o disgregantes en la composición es entre un 4% y un 30% en peso respecto al peso total de la composición.

Se apreciará que, en la presente solicitud, cuando un excipiente adicional tiene varias funcionalidades, puede introducirse en un contenido mayor del asociado con una función dada única. Este es el caso, por ejemplo, con la celulosa microcristalina, que tiene las funciones de disgregación y diluyente y que puede introducirse en un contenido mayor de un 15%, que representa el contenido máximo de un disgregante de acuerdo con una realización preferente.

Preferentemente, los excipientes adicionales son:

- al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o carboximetil almidón sódico, celulosa microcristalina,

- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal, y/o
- un diluyente elegido de lactosa y/o celulosa microcristalina.

5 Preferentemente, los excipientes adicionales son:

- al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o celulosa microcristalina,
- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal, y/o

10 - un diluyente elegido de lactosa y/o celulosa microcristalina.

Más preferentemente, los excipientes adicionales son:

- al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o celulosa microcristalina,
- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal, y/o

15

La unidad sólida de acuerdo con la invención también puede comprender un recubrimiento, tal como un recubrimiento de película, por ejemplo, con diversos polímeros y/o con otros materiales apropiados. A modo de ejemplos de polímeros o de otros materiales apropiados, puede hacerse mención de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, triacetina, dióxido de titanio, talco, etc.

20

De acuerdo con una realización preferente, la unidad sólida es un comprimido opcionalmente recubierto con película. En particular, el comprimido puede ser un comprimido de una única capa o de múltiples capas. Un comprimido de múltiples capas puede ser ventajoso cuando se combina al menos un ingrediente activo con fexofenadina y/o con al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En dicho caso, la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se introduce en una primera capa, y el ingrediente activo combinado se introduce en una segunda capa, siendo posible añadir adicionalmente una capa de división para evitar cualquier contacto entre las dos capas. Como alternativa, es posible preparar una fase interna que comprende el ingrediente o ingredientes activos y la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprimiendo después los granos en una única capa para obtener un comprimido de una única capa.

25

30

El objetivo de la invención es, en particular, limitar el peso total de la forma galénica que comprende fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La forma galénica actualmente disponible tiene un peso de 600 mg. De acuerdo con la invención, el peso total de la unidad sólida, excluyendo cualquier recubrimiento o recubrimiento de película, es de menos de 400 mg, preferentemente de menos de 300 mg e incluso más preferentemente de menos de 250 mg, para un contenido de fexofenadina de 180 mg.

35

Esta limitación de peso de la unidad también es posible en virtud de la implementación del proceso de fusión en caliente. Inesperadamente, ha sido posible implementar este proceso en condiciones que hacen posible no dañar las propiedades de disolución de la unidad sólida.

40

En particular, la unidad sólida muestra una disolución de mayor de o igual a un 80% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente mayor de un 90% en peso, respecto al peso total de dicha fexofenadina y/o dicha al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en dicha unidad sólida, midiéndose dicho porcentaje de disolución al final de 30 minutos después de haber colocado dicha unidad sólida en un recipiente que contiene 900 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,001 N, que tiene un pH igual a 3,0 a una temperatura de 37°C y con agitación a una velocidad de 50 rpm en un aparato USP 2 <711>. En particular, la unidad sólida cumple la especificación Q=85 después de 30 minutos de acuerdo con los criterios del ensayo de disolución descritos en las farmacopeas de Estados Unidos y Europea.

45

50

Incluso más particularmente, la unidad sólida muestra una disolución mayor de o igual a un 60% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente mayor de un 70% en peso, respecto al peso total de dicha fexofenadina y/o dicha al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en dicha unidad sólida, midiéndose dicho porcentaje de disolución al final de 10 minutos después de haber colocado dicha unidad sólida en un recipiente que contiene 900 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,001 N, que tiene un pH igual a 3,0 a una temperatura de 37°C y con agitación a una velocidad de 50 rpm en un

55

aparato USP 2 <711>. En particular, la unidad sólida cumple la especificación Q=65 después de 10 minutos de acuerdo con los criterios del ensayo de disolución descritos en las farmacopeas de Estados Unidos y Europea.

5 Como alternativa, la unidad sólida muestra una disolución mayor de o igual a un 70% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente mayor de un 75% en peso, respecto al peso total de dicha fexofenadina y/o dicha al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en dicha unidad sólida, midiéndose dicho porcentaje de disolución al final de 45 minutos después de haber colocado dicha unidad sólida en un recipiente que contiene 900 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,001 N, que
10 tiene un pH igual a 3,0 a una temperatura de 37°C y con agitación a una velocidad de 50 rpm en un aparato 2 de acuerdo con la farmacopea Europea 2.9.3. En particular, la unidad sólida cumple la especificación Europea Q=80 después de 45 minutos de acuerdo con los criterios del ensayo de disolución descrito en las farmacopeas de Estados Unidos y Europea.

15 En la presente solicitud, cualquier referencia a una farmacopea de un país se entiende que es una referencia a la farmacopea vigente en el país involucrado en la fecha de presentación de la presente solicitud.

20 Como se indica anteriormente, la unidad sólida puede comprender un recubrimiento, preferentemente un recubrimiento de película. Se ha apreciado que el recubrimiento de película no tenía impacto sobre el perfil de disolución.

25 La unidad sólida de acuerdo con la invención puede usarse como medicamento, en particular como un antihistamínico, un broncodilatador y/o para el tratamiento de alergias y/o urticaria. Asimismo, la unidad sólida puede usarse en el contexto de un método para tratar una alergia o urticaria, comprendiendo dicho método la administración a un paciente de al menos una unidad sólida de acuerdo con la invención.

30 Un objetivo de la invención es también un proceso para fabricar una unidad sólida que comprende de 5 a 500 mg de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende al menos las siguientes etapas:

35 - (i) la mezcla de:

- de un 45% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo, con

35 - de un 4% a un 20% en peso de un excipiente de fusión en caliente o de una mezcla de excipientes de fusión en caliente, teniendo dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea mayor de o igual a 35°C y menor de o igual a 115°C,

(ii) la granulación de la mezcla obtenida en la etapa (i) a una temperatura que permite que el excipiente o excipientes de fusión en caliente se fundan o ablanden,

(iii) el enfriamiento de los granos resultantes de la etapa (ii),

(iv) la calibración de los granos,

40 (v) la homogeneización de los granos calibrados para obtener una mezcla homogénea, y

(vi) la formación de una unidad sólida a partir de la mezcla homogénea,

45 expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición, teniendo que alcanzar la suma de los porcentajes en peso de cada ingrediente el 100%.

50 Las características de las realizaciones preferentes o ventajosas respecto a las dosis de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, las sales de fexofenadina y los ingredientes activos combinados son como se indica anteriormente para la unidad sólida de acuerdo con la invención.

55 En particular, en el proceso de acuerdo con la invención, la unidad sólida comprende uno o más excipientes adicionales, en un contenido de un 4% a un 50% y preferentemente de un 4% a un 15% en peso respecto al peso de la composición de la unidad sólida. De acuerdo con una realización preferente alternativa, el porcentaje en peso del excipiente o excipientes adicionales se incluye preferentemente en el intervalo de un 4% a un 35% y más preferentemente en el intervalo de un 4% a un 30% en peso respecto al peso de la composición de la unidad sólida.

La etapa de mezcla (i) puede realizarse de forma manual o mecánica en mezcladoras, de forma discontinua o continua.

De acuerdo con una primera realización del proceso de acuerdo con la invención, este proceso se realiza de forma discontinua, preferentemente con una etapa de granulación realizada en un lecho de aire fluido o a través de husillos dobles de co-rotación.

5 De acuerdo con una segunda realización particularmente ventajosa del proceso de acuerdo con la invención, el proceso se realiza de forma continua, preferentemente con una etapa de granulación realizada a través de husillos dobles de co-rotación.

10 Más particularmente, la etapa de granulación (ii) puede realizarse en un granulador continuo con husillos de co-rotación que rotan en un cilindro encamisado, por ejemplo, en un granulador continuo Consigma 25 Collette® con husillos de co-rotación, cuyo cilindro se lleva a una temperatura de aproximadamente 80 o 110°C, variando la velocidad de los husillos de 200 a 400 revoluciones por minuto.

15 Como alternativa, etapa de granulación (ii) puede realizarse en un lecho de aire fluido suspendiendo la mezcla resultante de la etapa (i) en una corriente de aire caliente.

Por supuesto, puede usarse otro equipo conocido y otras condiciones de trabajo y son parte de la invención (por ejemplo, la granulación en una mezcladora a alto corte o por compactación).

20 La etapa (iii) es una etapa de enfriamiento que puede realizarse, por ejemplo, extendiendo los granos obtenidos en la etapa de granulación sobre una placa (o por transferencia por extracción) a aproximadamente 20-25°C.

25 La etapa de calibración (iv) se realiza, por ejemplo, en un calibrador equipado, por ejemplo, con un tamiz que tiene un tamaño de malla de 0,5 a 2,5 mm. El tamiz y, en particular, el tamaño de malla del mismo se elegirán de acuerdo con la calibración deseada. Opcionalmente, los excipientes adicionales de la fase externa se añadirán durante esta etapa.

La etapa de homogeneización (v) puede realizarse, por ejemplo, usando una mezcladora de tambor.

30 Finalmente, la mezcla homogeneizada experimenta una etapa de formación (vi), de forma ventajosa formada por compresión usando, por ejemplo, una prensa rotatoria Ronchi, Kilian o Korsh, entre 3 y 20 kN, preferentemente entre 3 y 12 kN, con troqueles de tipo B o D o como alternativa BB, cuyo tamaño se determinará de acuerdo con el tamaño y la forma del comprimido deseado.

35 El proceso de acuerdo con la invención también puede comprender, después de la etapa (v), una etapa de recubrimiento o recubrimiento con película de la unidad sólida, siendo posible que este recubrimiento o recubrimiento con película se realice, por ejemplo, usando diversos polímeros u otros materiales apropiados, tales como los mencionados anteriormente para la unidad sólida.

40 El proceso de acuerdo con la invención puede realizarse para preparar un comprimido de una única capa o de múltiples capas, siendo el comprimido de múltiples capas particularmente ventajoso cuando se combina la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con al menos otro ingrediente activo.

45 En el caso de un proceso para preparar un comprimido de una única capa, la etapa de mezcla (i) comprende la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el excipiente de fusión en caliente y también el ingrediente o ingredientes activos combinados opcionales. Opcionalmente, y como se indica posteriormente, una parte de un disgregante, en particular una parte de un superdisgregante, puede añadirse a la mezcla en la etapa (i).

50 En el caso de un proceso para preparar un comprimido de múltiples capas, la fexofenadina y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el excipiente de fusión en caliente se mezclan, opcionalmente, con una parte de un disgregante. Entonces se realiza el proceso de acuerdo con la invención. Dado el pequeño tamaño del comprimido resultante, es posible realizar una o más etapas adicionales de compresión, con la adición de material, que posibilita la creación de una o más capas alrededor del comprimido resultante del proceso de acuerdo con la invención.

55 De forma ventajosa, en el proceso de acuerdo con la invención, el excipiente o excipientes adicionales se eligen del grupo que consiste en disgregantes, agentes de flujo, lubricantes y/o diluyentes. Este o estos excipientes adicionales pueden añadirse durante la etapa de calibración (iv) y/o durante la etapa de homogeneización (v).

60 De forma ventajosa, el disgregante se elige del grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, ácido alginico, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón sódico, almidón, y mezclas de los mismos. Preferentemente, los disgregantes se eligen del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetil almidón sódico (preferentemente de tipo A o B), y mezclas de los mismos, más preferentemente croscarmelosa sódica, crospovidona, y mezclas de los mismos.

65

De forma ventajosa, los superdisgregantes se eligen del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, crospovidona y carboximetil almidón sódico (preferentemente de tipo A o B).

- 5 Asimismo, el agente de flujo se elige preferentemente del grupo que consiste en dióxido de silicio, preferentemente sílice coloidal, trisilicato de magnesio, talco y mezclas de los mismos.

10 Preferentemente, el lubricante se elige del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, tribehenato de glicerilo, estearilfumarato sódico, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, lauril sulfato sódico, estearato de zinc, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato sódico, talco y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el lubricante se elige del grupo que consiste en estearilfumarato sódico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, benzoato sódico, talco y mezclas de los mismos. El lubricante es preferentemente estearato de magnesio.

- 15 De forma ventajosa, el diluyente se elige del grupo que consiste en lactosa, celulosas, preferentemente celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, polioles con a punto de fusión mayor de 115°C, sacarosa, trehalosa, fosfato de calcio, carbonato de calcio y mezclas de los mismos.

20 Como el objetivo de la invención es reducir el peso de la unidad sólida lo más posible, se entiende que la presencia de diluyente debe evitarse. Sin embargo, es posible introducir diluyente a un cierto grado, en un contenido de menos de o igual a un 40%. El contenido de diluyente es preferentemente igual a 0.

25 Preferentemente, el excipiente adicional o la pluralidad de excipientes adicionales comprende al menos un disgregante, siendo posible que una parte del al menos un disgregante también se introduzca en la mezcla durante la etapa (i), haciendo esto posible que promueva el desmenuzamiento de la unidad sólida después de la ingesta. De forma ventajosa, el disgregante se introduce en la composición en un contenido entre un 4% y un 15% en peso y preferentemente de un 5% a un 12% en peso respecto al peso total de la composición.

30 Como se indica anteriormente, este disgregante puede ser un disgregante simple o un superdisgregante.

Más preferentemente, la composición comprende un segundo disgregante, que un superdisgregante, introducido en la composición en un contenido entre un 0,5% y un 15% en peso y más preferentemente entre un 0,5% y un 12% en peso respecto al peso total de la composición.

- 35 De forma ventajosa, el contenido total del disgregante o disgregantes en la composición es entre un 4% y un 30% en peso respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, los excipientes adicionales son:

- 40 - al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o carboximetil almidón sódico, celulosa microcristalina,
- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal, y/o
- un diluyente elegido de lactosa y/o celulosa microcristalina.

45

Preferentemente, los excipientes adicionales son, por lo tanto:

- 50 - al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o celulosa microcristalina,
- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal, y/o
- un diluyente elegido de lactosa y/o celulosa microcristalina.

Más preferentemente, los excipientes adicionales son:

- 55 - al menos un disgregante elegido de crospovidona, croscarmelosa sódica y/o celulosa microcristalina,
- un lubricante: estearato de magnesio,
- un agente de flujo: sílice coloidal.

Los excipientes de fusión en caliente pueden prepararse de ácido cítrico monohidrato, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido mirístico, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, alcohol estearílico, alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, vainillina, clorocresol amorfo, clorhidrato de cetil piridinio, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, xilitol, dextrosa, etilmaltol, hidroxianisol butilado, clorhidrato de benzalconio, palmitato de ascorbilo, sorbitol, rafinosa anhidra, borato fenilmercúrico, polietilenglicoles (abreviados como PEG) tales como PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 y PEG 20.000, óxidos de polietileno, copolímeros de polietileno/propilenglicol, tales como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, por ejemplo compritol®888 ATO, ceras, por ejemplo cera de carnauba, cera microcristalina, cera blanca o cera amarilla, cera de abejas, acetato sódico trihidrato, polimetacrilatos, en particular Eudragit® E, acetato ftalato de polivinilo, carbómeros, policarbófilos, acetato succinato de hipromelosa, copovidona y mezclas de los mismos.

Los excipientes de fusión en caliente pueden ser ácido esteárico, ácido palmítico, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, alcohol estearílico, vainillina, clorocresol amorfo, clorhidrato de cetil piridinio, monopalmitato de sorbitán, xilitol, dextrosa, etilmaltol, palmitato de ascorbilo, sorbitol, rafinosa anhidra, borato fenilmercúrico, polietilenglicoles (abreviados como PEG), óxidos de polietileno, copolímeros de polietileno/propilenglicol, tales como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, ceras, por ejemplo cera de carnauba, cera microcristalina, cera blanca o cera amarilla, cera de abejas, acetato sódico trihidrato, polimetacrilatos, en particular Eudragit® E, carbómeros, policarbófilos, acetato succinato de hipromelosa y mezclas de los mismos.

El excipiente o excipientes de fusión en caliente de la presente invención se eligen de ácido esteárico, polietilenglicoles (abreviados como PEG, tales como PEG 4000, PEG 6000 y PEG 8000) y mezclas de los mismos.

Se apreciará que, en el contexto del proceso, ciertos excipientes adicionales, tales como lubricantes, también pueden usarse como excipientes de fusión en caliente. Sin embargo, estas dos categorías de excipientes son perfectamente identificables en el contexto de un proceso, ya que un excipiente usado como un excipiente de fusión en caliente estará, durante el proceso, en una forma ablandada o fundida, mientras que el mismo excipiente usado como excipiente adicional, por ejemplo como un lubricante, estará en forma de un polvo.

De forma ventajosa, el excipiente o excipientes de fusión en caliente tienen una viscosidad a 100°C con un corte de $0,1 \text{ s}^{-1}$ de menos de 3000 mPa.s, preferentemente de menos de 2000 mPa.s o más preferentemente de 1000 mPa.s.

La medición de la viscosidad es una medición bien conocida para los expertos en la materia. En el presente caso, se realiza usando un reómetro (de tipo Anton Paar). El excipiente de fusión en caliente se lleva a la temperatura de trabajo deseada, concretamente 100°C para la presente medición, antes de la medición. Posteriormente se introduce en un recipiente cilíndrico termostático a la temperatura de trabajo deseada, para someterlo, en el mismo, a una rampa de corte (de $0,1 \text{ s}^{-1}$ a 100 s^{-1}) aplicada mediante un módulo coaxial.

Preferentemente, el excipiente o excipientes de fusión en caliente son soluble en agua.

De acuerdo con una realización ventajosa, la relación de la fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como clorhidrato de fexofenadina, al excipiente o excipientes de fusión en caliente es entre 3,5 y 15, preferentemente entre 5 y 12, más preferentemente entre 8 y 10 o, de acuerdo con una realización preferente alternativa entre 7 y 10.

Preferentemente, el porcentaje en peso del excipiente o excipientes de fusión en caliente que tienen un punto de fusión o una temperatura de transición vítrea mayor de o igual a 35°C y menor de o igual a 115°C se incluye en el intervalo de un 4% a un 17% en peso y más preferentemente de un 4% a un 15% en peso. Por lo tanto, es importante que el contenido total del excipiente o excipientes usados como excipiente de fusión en caliente sea no mayor de un 20%, preferentemente no mayor de un 17% y más preferentemente no mayor de un 15%.

De acuerdo con realizaciones preferentes, la unidad sólida preparada mediante el proceso de acuerdo con la invención tiene las composiciones específicas mencionadas anteriormente para la unidad sólida.

El objetivo del proceso de acuerdo con la invención es, en particular, fabricar una unidad sólida que tenga un peso menor que el de la forma galénica actualmente disponible. El peso y las características de disolución de la unidad sólida directamente obtenida mediante el proceso de acuerdo con la invención son como se indica anteriormente para la unidad sólida de acuerdo con la invención.

Ejemplos:

El siguiente ejemplo describe la preparación de unidades sólidas de acuerdo con la invención. Este ejemplo no es limitante y simplemente ilustra la presente invención.

Los porcentajes de los compuestos a continuación se expresan, salvo que se indique lo contrario, en peso respecto al peso total de la composición o de la unidad sólida que lo contiene, según lo apropiado.

5 **1. Composiciones de comprimidos de acuerdo con la invención**

A modo de ejemplo, se indican cuatro composiciones farmacéuticas 1A a 1D de acuerdo con la invención, usando PEG 6000 como excipiente de fusión en caliente y que comprenden solamente clorhidrato de fexofenadina como ingrediente activo, a modo de ilustración en la Tabla 1 a continuación.

10 La naturaleza de los ingredientes de estas composiciones se indica en dicha tabla, así como el contenido de dichos ingredientes, expresados como % en peso de ingrediente respecto al peso total de la composición/de la unidad sólida.

15 **Tabla 1**

	Composición	1A	1B	1C	1D
Fase interna	Clorhidrato de fexofenadina	83,79%	45,31%	78,88%	79,38%
	PEG 6000	9,31%	5,03%	9,32%	8,82%
	Croscarmelosa sódica	/	/	5,00%	/
Fase externa	Crospovidona	5,00%	10,00%	/	/
	Croscarmelosa sódica	/	/	5,00%	10,00%
	Estearato de magnesio	0,95%	0,95%	0,90%	0,90%
	Sílice coloidal	0,95%	0,95%	0,90%	0,90%
	Celulosa microcristalina	/	11,33%	/	/
	Lactosa	/	26,43%	/	/

La composición comprende una fase "externa" y una fase "interna". Los ingredientes de la fase interna se usan para fabricar el grano que comprende el clorhidrato de fexofenadina. Los ingredientes de la fase externa son excipientes adicionales, que hacen posible, por ejemplo, mejorar la procesabilidad de la formulación.

20 La relación de clorhidrato de fexofenadina al excipiente de fusión en caliente en las composiciones 1A a 1D es respectivamente igual a 9, 9, 8,5 y 9.

25 **2. Composiciones de fase interna de acuerdo con la invención que comprenden diversos excipientes de fusión en caliente**

Se obtuvieron otros granos (fase interna) usando clorhidrato de fexofenadina como ingrediente activo y excipientes de fusión en caliente diferentes de PEG 6000. Estos ejemplos de formulaciones de grano 1E a 1H se dan en la Tabla 2 a continuación:

30 **Tabla 2**

Composición	1E	1F	1G	1H
Clorhidrato de fexofenadina	90,00	90,00	90,00	90,00
Ácido esteárico	10,00	/	/	/
Precirol® (palmitoestearato de glicerilo)	/	10,00	/	/
Poloxámero 407	/	/	10,00	/
Polyox® (óxido de polietileno)	/	/	/	10,00

35 La relación ponderal de clorhidrato de fexofenadina a los excipientes de fusión en caliente en las composiciones 1E a 1H es 9.

Los ejemplos 1F-1H no ilustran la presente invención.

40 **3. Composiciones alternativas de acuerdo con la invención**

De una manera similar al Ejemplo 1, se prepararon otras dos composiciones farmacéuticas 2A y 2B de acuerdo con la invención y se indican a modo de ilustración en la Tabla 3 a continuación.

45 La naturaleza de los ingredientes de estas composiciones se indica en dicha tabla, así como el contenido de dichos ingredientes, expresado como % en peso del ingrediente respecto al peso total de la composición/ de la unidad

sólida.

Tabla 3

	Composición	2A	2B
Fase interna	Clorhidrato de fexofenadina	63,50%	70,63%
	PEG 6000	8,82%	8,72%
	Almidón pregelatinizado	10,58%	7,85%
	Celulosa microcristalina	5,29%	/
Fase externa	Carboximetil almidón sódico (tipo A)	10,00%	/
	Croscarmelosa sódica	/	1,00%
	Estearato de magnesio	0,90%	0,90%
	Sílice coloidal	0,90%	0,90%
	Celulosa microcristalina	/	10,00%

- 5 La relación de clorhidrato de fexofenadina al excipiente de fusión en caliente en las composiciones 2A y 2B es respectivamente igual a 7,2 y 8,1.

4. Proceso de fabricación

- 10 Se fabricaron comprimidos usando las composiciones 1A a 1H, 2A y 2B mencionadas anteriormente y de acuerdo con el proceso descrito a continuación.

La composición de los comprimidos 1E a 1H se indica en la Tabla 4 a continuación:

15

Tabla 4

	Composición	1E-1H
Fase interna	Clorhidrato de fexofenadina	79,38%
	Excipiente de fusión en caliente	8,82%
Fase externa	Crospovidona	10,00%
	Estearato de magnesio	0,90%
	Sílice coloidal	0,90%

Una etapa de mezcla (i) de dicho proceso consiste en mezclar los ingredientes de la fase interna de una de las composiciones 1A a 1H, 2A y 2B mencionadas anteriormente, usando una mezcladora de tambor Turbula® o Servolift® durante aproximadamente 210 revoluciones.

20

Entonces se realiza una etapa de granulación (ii), que puede ser en modo continuo o discontinuo. El modo continuo se realiza, por ejemplo, usando un granulador Consigma® 25 con husillos de co-rotación que rotan en un cilindro encamisado. El modo discontinuo se realiza, por ejemplo, usando un lecho de aire fluido.

- 25 Para la granulación del tipo Consigma®, los parámetros son:

- un caudal de la mezcla en polvo de 5 a 6 kg/h,
- una velocidad de husillo de 200 a 400 revoluciones por minuto, y
- una temperatura de camisa de 80 a 120°C.

30

Para el lecho de aire fluido, los parámetros son:

- un caudal de aire de 20 a 400 m³/hora dependiendo del tipo de lecho de aire fluido usado, y
- una temperatura de calentamiento establecida entre 35°C y 130°C dependiendo del excipiente de fusión en caliente usado.

35

Una etapa de enfriamiento (iii) entonces consiste en enfriamiento hasta aproximadamente 20-25°C por extensión sobre una placa o por transporte neumático de dichos granos.

40

Después, se realiza una etapa de calibración (iv) en un calibrador Frewitt® TC-150 usando tamiz con un tamaño de malla de 1,5 mm.

Opcionalmente se añaden estearato de magnesio, sílice coloidal, crospovidona y/o cualquier otro excipiente

adicional a los granos durante la etapa (iv). Según lo apropiado, la mezcla de los granos y los excipientes adicionales se realiza durante aproximadamente 210 revoluciones en una mezcladora de tambor Turbula® o Servolift® para la homogeneización (v).

- 5 Finalmente, la mezcla homogeneizada experimenta una etapa de formación (vi) por compresión usando una prensa de rotación Korsh® XL 100, una prensa de rotación Kilian S100 o una prensa de rotación Ronchi, con una fuerza de compresión entre 3 y 20 kN.

10 La Tabla 5 a continuación agrupo juntas las características de los comprimidos obtenidos al final de un proceso continuo o discontinuo, usando las composiciones respectivamente descritas anteriormente, y también las características del comprimido de referencia obtenido por granulación en húmedo. Más particularmente, la Tabla 5 indica, para cada comprimido, su peso total, su peso de clorhidrato de fexofenadina y la reducción porcentual en el peso del comprimido respecto al comprimido de referencia.

15 **Tabla 5**

Comprimido	1A	1B	1C	1D a 1H	2A	2B	Referencia
Peso del comprimido (mg)	214,82	397,24	228,19	226,76	283,45	254,84	600,00
Peso de clorhidrato de fexofenadina (mg)	180,00	180,00	180,00	180,00	180,00	180,00	180,00
% de reducción en peso	64,2	33,8	62,0	62,2	52,8	57,5	/

Referencia: Allegra®

Por tanto, para la misma cantidad de ingrediente activo, las composiciones de acuerdo con la invención tienen un peso reducido y un tamaño reducido en comparación con el comprimido de referencia.

20 **5. Dureza de los comprimidos obtenidos de acuerdo con la invención**

La dureza de los comprimidos se mide usando un durómetro. Cada comprimido se posiciona entre dos mordazas del durómetro. Se anota el valor de la fuerza en Newton, ejercida sobre el comprimido, obtenida durante el desmenuzamiento del comprimido. Se indica el valor promedio de la dureza registrada en el durómetro en la Tabla 6 a continuación.

25 **Tabla 6**

Comprimido	1A a 1D	1E	1F	1G	1H	2A y 2B
Dureza (N)	≈100	≈100	≈65	≈80	≈50	≈100

30 **6. Disolución del ingrediente activo contenido en los comprimidos de acuerdo con la invención**

35 **6.1. Procedimiento para medir la disolución del ingrediente activo:**

Se coloca un comprimido en un recipiente que contiene 900 ml de solución no desgasificada a pH 3,0 (HCl 0,001 N) y a una temperatura de 37°C. La velocidad de agitación en el recipiente se fija a 50 rpm mediante una pala. Más particularmente, el ensayo de disolución se realiza usando un aparato 2 de acuerdo con la farmacopea Europea 2.9.3 y con la farmacopea de Estados Unidos (USP) <711>.

La cantidad de ingrediente activo disuelto como una función del tiempo se mide por ensayo de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), por ejemplo, de acuerdo con una metodología de acuerdo con la farmacopea Europea 2.2.29, "Cromatografía líquida" o de acuerdo con la farmacopea de Estados Unidos (USP) 621 "Cromatografía". Dicha medición es bien conocida para los expertos en la materia.

45 **6.2. Resultados**

El porcentaje ponderal de clorhidrato de fexofenadina disuelto para los ejemplos 1A, 1B y 1D y la referencia se da en la Tabla 7 a continuación.

50 **Tabla 7**

Comprimido	1A	1B	1D	1E	1F	1H	2A	2B	Referencia
% disuelto a t = 10 min	92,8	92,9	98,6	85,3	69,3	63,1	90,8	66,5	82,6
% disuelto a t = 30 min	96,0	95,5	101,8	92,3	80,0	80,0	96,5	85,0	93,1
% disuelto a t = 45 min	97,1	96,2	102,1	93,8	82,0	85,2	97,8	88,3	94,7

Referencia: Allegra® 180 mg.

Los perfiles de disolución entre los diversos ejemplos y la referencia son comparables y todos los ejemplos están de acuerdo con la especificación europea del producto.

REIVINDICACIONES

1. Una unidad no fraccionada sólida que comprende una dosis de 5 a 500 mg de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, cuya composición es la siguiente:

- 5 - de un 45% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,
- de un 4% a un 20% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y
- 10 - de un 4% a un 50% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

2. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el porcentaje en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es entre un 55% y un 92% en peso.

3. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el porcentaje en peso del excipiente o excipientes de fusión en caliente se incluye en el intervalo de un 4% a un 17% en peso.

4. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el porcentaje en peso del excipiente o excipientes adicionales se incluye en el intervalo de un 4% a un 35% en peso.

5. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el excipiente o excipientes adicionales se eligen del grupo que consiste en disgregantes, agentes de flujo, lubricantes y/o diluyentes.

6. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el peso total de la unidad sólida, excluyendo cualquier recubrimiento o recubrimiento de película, es de menos de 400 mg, para un contenido de fexofenadina de 180 mg.

7. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamento, en particular como un antihistamínico, un broncodilatador y/o para el tratamiento de alergias y/o urticaria.

8. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente composición:

- 35 - de un 70% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,
- de un 4% a un 15% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y
- 40 - de un 4% a un 15% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

9. La unidad no fraccionada sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la siguiente composición:

- 45 - de un 60% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo,
- de un 4% a un 10% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico, y
- 50 - de un 4% a un 30% en peso de un excipiente adicional o de una pluralidad de excipientes adicionales,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

10. Un proceso para fabricar una unidad no fraccionada sólida que comprende de 5 a 500 mg de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende al menos las siguientes etapas:

(i) la mezcla de

- un 45% a un 92% en peso de fexofenadina y/o de al menos una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente activo, con

- un 4% a un 20% en peso de un excipiente de fusión en caliente o mezcla de excipientes de fusión en caliente, eligiéndose dicho excipiente o excipientes de fusión en caliente de polietilenglicol y ácido esteárico,

5 (ii) la granulación de la mezcla obtenida en la etapa (i) a una temperatura que permite que el excipiente o excipientes de fusión en caliente se fundan o ablanden,

(iii) el enfriamiento de los granos resultantes de la etapa (ii),

(iv) la calibración de los granos,

(v) la homogeneización de los granos calibrados para obtener una mezcla homogénea, y

(vi) la formación de una unidad no fraccionada sólida a partir de la mezcla homogénea,

10

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la unidad no fraccionada sólida comprende un
15 excipiente adicional o una pluralidad de excipientes adicionales, en un contenido de un 4% a un 50% en peso respecto al peso de la unidad sólida.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el excipiente o excipientes adicionales se eligen del
20 grupo que consiste en disgregantes, agentes de flujo, lubricantes y/o diluyentes, y pueden añadirse durante la etapa de calibración (iv) y/o durante la etapa de homogeneización (v).

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que el excipiente o excipientes adicionales
comprenden al menos un disgregante, siendo posible que una parte del al menos un disgregante también se
introduzca en la mezcla durante la etapa (i).

25 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 que comprende, después de la etapa (v), una etapa de recubrimiento o recubrimiento con película de la unidad no fraccionada sólida.