

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 920**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/EP2015/056593**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144830**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15712898 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 3122330**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden levocetirizina**

30 Prioridad:

**27.03.2014 EP 14162001**  
**27.03.2014 EP 14161997**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2018**

73 Titular/es:

**UCB FARCHIM, S.A. (100.0%)**  
**Z.I. de Planchy, Ch. de Croix Blanche 10, C.P. 411**  
**1630 Bulle, CH**

72 Inventor/es:

**FANARA, DOMENICO;**  
**GOOLE, JONATHAN y**  
**DELEERS, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o**  
**Bemerkungen) en el folleto original publicado por**  
**la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 691 920 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden levocetirizina

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende levocetirizina como principio activo así como sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de las mismas.

- 5 Este principio activo es antagonista del receptor de histamina H<sub>1</sub> oralmente activo y selectivo. Está descrito en el documento EP 0 058 146. Ejemplo de este compuesto incluye levocetirizina, el enantiómero (S) de cetirizina, en su forma de dihidrocloruro comercializada bajo el nombre comercial Xyzal®.

- 10 La solicitud de patente internacional WO 03/059328 describe una composición de jarabe seco hecha de una mezcla de dos partes preparada en forma de gránulos, una parte comprende, como principio activo, cetirizina o levocetirizina y, como excipientes, β ciclodextrina, acesulfamo K, monohidrato de lactosa y citrato de sodio (como agente alcalinizante) y otra parte comprende manitol y aroma. La primera se compactó (granulación seca), molió y tamizó de manera que se obtuvieron dos tipos de gránulos, uno que comprendía cetirizina o levocetirizina y uno que comprendía manitol, como poliol. La composición final de los jarabes secos se obtuvo mezclando los dos tipos de gránulos.

- 15 Además, la solicitud WO 03/059328 explica que los polioles pueden reaccionar con levocetirizina o cetirizina y que se podrían clasificar como polioles muy reactivos (en concreto polioles con peso molecular por debajo de 300 g/mol) o polioles reactivos (en concreto polioles con peso molecular entre 300 y 950, con excepción de lactosa). Para controlar la degradación, la relación molar entre el poliol muy reactivo en contacto íntimo con el principio activo y el principio activo debería ser mayor que 10, preferiblemente 5. Por lo tanto, la formulación tenía que dividirse en dos partes, evitar el contacto íntimo entre los polioles muy reactivos que están presentes en exceso mayor que 10 y el principio activo.

- 20 La solicitud de patente americana US 2002/032217 describe una composición de cetirizina que contiene ciclodextrina como agente de enmascaramiento de sabor. La solicitud WO 2011/110939 describe las composiciones de liberación inmediata enmascaradas por sabor que comprenden levocetirizina que se mantiene estable en presencia de polioles. El objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas orales, en forma sólida, y reivindicar su uso para niños de 6 meses de edad y adultos. Se debería evitar una variabilidad de dosis en el empaquetado, la concentración del principio activo en la formulación necesita ser reducida por debajo de la concentración ilustrada en el documento WO 03/059328, para ser capaz de producir la dosis más baja y tener suficiente peso de relleno. A pesar de esta concentración baja, la composición basada en una forma granular tiene que ser estable y homogénea.

Además, el problema a resolver por la presente invención también era obtener composiciones orales que tengan sabor y palatabilidad aceptables cuando se dispersan en agua o se tragan directamente, mientras que se mantienen las cinéticas de liberación inmediata óptimas para el principio activo.

- 35 Además, también es el objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de dosis unitaria sólida que produzca una solución clara, o alternativamente una suspensión translúcida homogénea, cuando se dispersó en un vaso de agua.

- 40 Uno de los objetivos de la invención es una composición farmacéutica que se puede administrar oralmente para obtener una liberación inmediata de los principios farmacéuticamente activos. El término de composición de "liberación inmediata" se entiende en la presente memoria como una composición que tiene una liberación en disolución *in vitro* como se describe en las directrices de la FDA ("Guidance for industry dissolution testing for oral dosage form" FDA 1997). Normalmente, la composición tiene una liberación en disolución *in vitro* de al menos 80 % en 30 min; y preferiblemente de al menos 85 % en 15 min mientras que se usa el método de disolución USP2.

- 45 En la actualidad sorprendentemente se ha encontrado que los anteriores problemas se pueden resolver usando una formulación que contiene un tipo único de gránulo activo producido como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica a pesar de la presencia de un poliol de bajo peso molecular. Esto solamente se puede conseguir tamponando una solución acuosa del principio activo durante el proceso de preparación del gránulo activo. De este modo, se obtiene una dispersión homogénea del principio activo mientras que se asegura una buena estabilidad del principio activo en el gránulo y en la composición farmacéutica final.

- 50 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en una forma sólida, que permiten una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 0,50 mg a 25,00 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo, y que contiene gránulos activos que comprenden

- el principio activo,
- una fracción de poliol que comprende uno o más polioles solubles en agua sólidos que tienen un peso molecular por debajo de 950 g/mol, y con una relación molar entre la fracción de poliol y el principio activo mayor que 50, al menos un poliol soluble en agua sólido que es manitol, y

55

- un sistema tampón que contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica total entre 4,0 y 7,0 cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 10 ml de agua.

Normalmente, el gránulo activo producido como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica comprende solamente un principio activo, no comprende ningún otro fármaco.

- 5 Normalmente, las composiciones farmacéuticas, que contienen los gránulos activos, comprenden solamente un principio activo, no comprenden ningún otro fármaco.

Dihidrocloruro de levocetirizina es el ingrediente farmacéutico activo único en la composición.

Preferiblemente, la composición contiene un tipo de gránulos activos. Preferiblemente, todos los gránulos activos contenidos en la composición comprenden un principio activo.

- 10 Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 1,00 a 10,00 mg de principio activo.

Todos los % en la presente memoria se expresan en % en peso, salvo que se especifique lo contrario.

El término poliol "soluble en agua" significa un poliol al menos soluble en agua con moderación según la definición de la 7ª edición de la Farmacopea Europea, a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

- 15 Un poliol sólido se define como un poliol que no es líquido a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

El término "dosis unitaria" significa una cantidad de la composición farmacéutica adecuada para la administración de la dosis requerida de principio activo mientras que sea adecuada en conformidad con el paciente y para el procesamiento.

- 20 El término "gránulos activos" se entiende en la presente memoria como partículas individuales que contienen el principio activo. Los gránulos activos se han obtenido mediante un proceso farmacéuticamente aceptado y que consiste en partículas pequeñas de diferente o la misma naturaleza recogidas en una mayor, o en partículas individuales construidas de ingredientes de diferente naturaleza o revestidas por diferentes ingredientes. Los materiales de partida sólidos individuales que entran en la formulación de la composición farmacéutica no se consideran gránulos activos.

- 25 Normalmente el tamaño de partícula medio de los gránulos activos producidos como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica está comprendido entre 50  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, el tamaño de partícula medio de estos gránulos activos está comprendido entre 100  $\mu\text{m}$  y 800  $\mu\text{m}$ . Los mejores resultados se han obtenido con gránulos activos que tienen tamaño de partícula medio que oscila de 150 a 600  $\mu\text{m}$ .

- 30 Normalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,1 a 4,0 % por peso de compuesto activo con respecto al peso total de la composición. Particularmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,1 a 2,0 % por peso de compuesto activo con respecto al peso total de la composición. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,1 a 1,5 % por peso de compuesto activo con respecto al peso total de la composición. Más preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,1 a 1,0 % por peso de compuesto activo con respecto al peso total de la composición.

En una realización específica, la composición farmacéutica comprende gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 %, preferiblemente 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición farmacéutica; si el contenido de gránulos activos en la composición farmacéutica es inferior al 100 %, entonces la composición se completa con excipientes extragranulares.

- 40 Normalmente, el gránulo activo comprende una fracción de poliol con una relación molar entre el poliol y el principio activo mayor que 50, preferiblemente mayor que 75 y más preferiblemente mayor que 100.

En una realización específica, cuando la composición farmacéutica es una composición de jarabe seco, el gránulo activo comprende una fracción de poliol con una relación molar entre el poliol y el principio activo mayor que 100, preferiblemente mayor que 150 y más preferiblemente mayor que 200.

- 45 Normalmente, el gránulo activo comprende al menos un poliol soluble en agua sólido que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, preferiblemente por debajo de 350 g/mol.

Ejemplos de polioles son sorbitol, xilitol, maltitol, dextrosa, sacarosa, manitol, maltosa, isomalt, lactosa y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la fracción de poliol no incluye lactosa.

- 50 Preferiblemente, los polioles son maltitol, dextrosa, manitol, isomalt y mezclas de los mismos. Los mejores resultados se han obtenido con manitol, las reivindicaciones describen manitol. El gránulo activo contiene al menos 50 % de fracción de poliol, normalmente al menos 60 % de fracción de poliol y preferiblemente al menos 70 % de

fracción de poliol con respecto al peso total de los gránulos.

La lactosa se puede usar como carga en la composición farmacéutica o en el gránulo activo, pero no se considera que sea parte de la fracción de poliol.

- 5 El gránulo activo comprende un sistema tampón que contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica total entre 3,5 y 7,5, preferiblemente entre 4,0 y 7,0, y más preferiblemente entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. Los mejores resultados se han obtenido con un sistema tampón que tiene un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ .

El valor de pH se mide a temperatura ambiente.

- 10 El término "sistema tampón" se pretende que signifique un compuesto usado para resistir a un cambio en pH tras la dilución o adición de ácido o álcali. Ejemplos de sistemas tampón están hechos de sales farmacéuticas aceptables de fosfato, citrato, tartrato, acetato, fumarato, gluconato, o hechos de con sus respectivos ácidos relacionados y usados tal cual o en combinación con su respectivo ácido/sal relacionado, o mezclas de los mismos. Los mejores resultados se han obtenido con tampones de citrato de sodio y con tampones de citrato de sodio combinados con sus ácidos relacionados. Si las sales o los ácidos se usan tal cual, el pH se puede ajustar al valor objeto con ácidos o bases farmacéuticamente aceptados apropiados para crear el sistema tampón.

Normalmente, el gránulo activo según la presente invención se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. Esta concentración corresponde a la suma de las concentraciones de las diferentes entidades que componen el sistema tampón.

- 20 Particularmente, el gránulo activo se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $8 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.

Preferiblemente, el gránulo activo se tampona a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.

- 25 En una realización específica, los gránulos activos contienen al menos un excipiente soluble en agua adicional. Normalmente se selecciona de polímero soluble en agua, usado como aglutinante, de ciclodextrina, usado como agente de enmascaramiento de sabor y/o como aglutinante o mezclas de los mismos.

El término "excipiente soluble en agua" significa un excipiente al menos soluble en agua con moderación según la definición de la 7ª edición de la Farmacopea Europea, a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

- 30 Un polímero soluble en agua en la presente memoria se entiende como un polímero que tiene una solubilidad superior a 5 mg/ml a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

El polímero soluble en agua se selecciona entre aglutinantes de polímero farmacéuticamente aceptables.

- 35 El término "aglutinante" como se usa en el presente documento se define como agente capaz de unir partículas individuales juntas durante un proceso de granulación, y que permite mantener la cohesión de las partículas después de secar. El aglutinante puede estar presente en forma de un compuesto único o en forma de una mezcla de compuestos.

Normalmente, el polímero soluble en agua se elige entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo; acetato de polivinilo, alcohol polivinílico o mezclas de los mismos.

Preferiblemente es hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

- 40 Normalmente, la relación de peso entre el polímero soluble en agua y el gránulo activo está comprendido entre 0 y 10 %. Particularmente, la relación en peso entre el polímero y el gránulo activo está comprendido entre 0 y 5 %. Preferiblemente, la relación en peso entre el polímero y el gránulo activo está comprendido entre 0 y 2 %.

- 45 Normalmente, la ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. Se elige entre alfa-ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina sulfo alquil éter ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o mezcla de las mismas.

Preferiblemente, es  $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Normalmente, la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo está comprendido entre 0 y 6.

Particularmente, la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo está comprendido entre 0 y 5. Preferiblemente, la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo está comprendido entre 0 y 4.

- 50 La composición farmacéutica de la invención contiene gránulos activos, normalmente una formulación única de

gránulos activos.

Preferiblemente, la composición de la invención no contiene ningún gránulo, producido como parte del proceso de producción de la composición que no comprende un principio activo. Todos los gránulos activos producidos como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica comprenden una fracción de poliol que comprende uno o más polioles solubles en agua sólidos que tienen un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con la excepción de lactosa. La composición farmacéutica de la invención no contiene ningún gránulo activo producido como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica que no comprende un sistema tampón. Preferiblemente, todos los gránulos activos producidos como parte del proceso de producción de la composición farmacéutica comprenden el principio activo, una fracción de poliol que comprende uno o más polioles solubles en agua sólidos que tienen un peso molecular por debajo de 950 g/ml, y un sistema tampón.

Normalmente, el gránulo activo y/o la composición comprende edulcorante farmacéuticamente aceptable y agentes aromatizantes como excipiente. Preferiblemente, estos excipientes se eligen entre excipientes solubles en agua.

Los agentes edulcorantes se eligen normalmente entre aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamatos, dextrosa, fructosa, acesulfamo, sucralosa, derivados de estevia, sacarina, sacarina sodio o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, los agentes edulcorantes se eligen entre aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa o derivados de estevia.

Más preferido el agente edulcorante es acesulfamo de potasio y sucralosa.

Normalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 3,0 % por peso de agente edulcorante con respecto al peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0,0 a 2,0 % por peso de agente edulcorante. Más preferiblemente, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,0 a 1,0 % por peso de agente edulcorante con respecto al peso total de la composición.

Normalmente, los agentes aromatizantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen aceites esenciales y aromas sintéticos tales como aceites cítricos, esencias de frutas, aceite de menta, aceite de hierbabuena, aceite de clavo, aceite de gaulteria, anís y eucalipto. Otros aromas artificiales conocidos por los expertos en la técnica también están dentro del alcance de esta invención.

Normalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 1,0 % por peso de agente aromatizante. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 0,5 % por peso de agente aromatizante. Más preferiblemente 0,0 a 0,25 % por peso de agente aromatizante.

En una realización específica, el gránulo activo y/o la composición contiene un agente de ayuda al procesamiento.

Normalmente, el agente de ayuda al procesamiento se elige entre potenciador de flujo, agente antiadherente, antiespuma, plastificantes, emulsionante, estabilizador o una mezcla de los mismos. Particularmente, el agente antiadherente se elige entre talco, dióxido de silicio coloidal, aluminometasilicato de magnesio (neusilina), trisilicato de magnesio, almidón, fosfato de calcio tribásico, estearil fumarato de sodio, fosfato tricálcico, celulosa en polvo, bicarbonato de sodio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, fosfato de hueso, silicatos de sodio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, aluminosilicato de potasio, aluminosilicato de calcio, bentonita, silicato de aluminio, ácido esteárico, polidimetilsiloxano, manitol o una mezcla de los mismos. El agente antiadherente también puede jugar un papel de potenciador de flujo.

Particularmente, el agente antiespuma está hecho de silicio o derivado de silicio.

Particularmente, el plastificante se elige entre glicerol, ácidos grasos, ftalato, polietilenglicol de bajo peso molecular, citrato o una mezcla de los mismos.

Particularmente, el emulsionante se elige entre lecitina, leucina, sulfosuccinato de sodio, alginato de propilenglicol, palmitato de cetilo, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, poloxámero, polioxil cetoestearil éter, polisorbatos, lauril sulfato de sodio, vitamina E succinato de polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, estearato de polioxietileno, monolaurato de propilenglicol, estearato de calcio, monooleato de glicerilo, alcohol polivinílico, polioxilglicéridos, palmitato de sacarosa, polioxietilén alquil éteres o mezclas de los mismos.

Particularmente, el estabilizador se elige entre goma gellan, gelatina, alginato de propilenglicol, crospovidona, propilenglicol, estearato de aluminio, alginato de sodio, inulina, pectina, albúmina, estearato de sacarosa, arginina, prolina, ascorbilpalmitato, trietanolamina, alcohol miristílico, monooleato de glicerilo, hidroxianizol butilato, trehalosa o mezclas de los mismos.

Opcionalmente, la composición comprende agentes colorantes.

En una realización específica, además del poliol soluble en agua, el gránulo activo y/o la composición contiene otro

diluyente.

Un diluyente se define como un excipiente farmacéuticamente aceptable que proporciona volumen y posibilita la dosificación precisa para composiciones farmacéuticas de baja dosis.

5 Particularmente, el diluyente se elige entre fosfato de calcio, celulosa microcristalina, sorbitol, xilitol, maltitol, dextrosa, sacarosa, manitol, maltosa, isomalt, lactosa, maltodextrina, almidón, carbonato de calcio o mezcla de los mismos.

Normalmente, el gránulo activo y/o la composición contienen un diluyente en una cantidad de 0 % a 75 %, preferiblemente de 0 a 50 % con respecto al peso total del gránulo o composición.

En una realización específica, el gránulo activo y/o la composición pueden contener un desintegrante.

10 Un desintegrante se define como un excipiente farmacéuticamente aceptable que se hincha en contacto con el agua y ayuda a la dispersión y a la solubilización de la formulación.

Particularmente, el desintegrante se elige entre glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

15 Normalmente, el gránulo activo y/o la composición contienen un desintegrante en una cantidad de 0 % a 15 %, preferiblemente de 0 a 10 % con respecto al peso total del gránulo o composición.

Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables intra y extra-granulares se pueden añadir a la composición farmacéutica.

20 En una realización específica, la composición y/o el gránulo activo según la presente invención pueden contener uno o más revestimientos exteriores, es decir, una capa de revestimiento soluble en agua final que se podría aplicar sobre el gránulo activo o sobre la composición final total. Las composiciones de revestimiento son conocidas por los expertos en la técnica.

Normalmente, la cantidad de revestimiento exterior está comprendida entre 0 y 25 % del peso total de la composición farmacéutica o del gránulo activo.

25 Preferiblemente, la cantidad del revestimiento exterior está comprendida entre 0 y 20 % del peso total de la composición farmacéutica o del gránulo activo.

En una realización particular, el revestimiento exterior contiene polímeros farmacéuticamente aceptables tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidinona, copolímero de polivinilpirrolidinona y acetato de vinilo, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico o mezcla de los mismos. Preferiblemente, es hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

30 En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos dichos gránulos activos

- 0,1 a 2,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,

35 - al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición, y

- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0.

40 En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 1,5 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;

45 - al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición;

- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0; y

- un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre

ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 6; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 10 %; o mezcla de los mismos.

En una realización específica, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 5 - 0,1 a 1,0 % de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- al menos 70 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 350 g/mol, con respecto al peso total de la composición,
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^3$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ ,
- 10 - un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %; o mezcla de los mismos.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición;
- 20 - un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0; y
- un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 6; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 10 %; o mezcla de los mismos.
- 25

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 2,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- 30 - al menos 60 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición;
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $8 \times 10^{-3}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,5 y 6,5;
- 35 - un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 5; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 5 %; o mezcla de los mismos.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 40 - 0,1 a 1,5 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- al menos 70 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 350 g/mol, con respecto al peso total de la composición;
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^3$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,5 y 6,5;
- 45 - un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %; o mezcla de los mismos.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- 5 - al menos 70 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 350 g/mol, con respecto al peso total de la composición;
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^3$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ ;
- 10 - un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %; o mezcla de los mismos.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 15 - 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- al menos 70 % de manitol, con respecto al peso total de la composición,
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^3$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ ,
- 20 - un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %; o mezcla de los mismos;
- un edulcorante; y
- 25 - un agente aromatizante.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- 30 - al menos 70 % de manitol, con respecto al peso total de la composición;
- citrato de sodio, ácido cítrico o mezcla de los mismos, como sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^3$  mol/l del sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ ;
- 35 -  $\beta$ -ciclodextrina, como excipiente soluble en agua, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4;
- un edulcorante; y
- un agente aromatizante.

40 En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos, en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, y una parte extragranular, comprendiendo estos gránulos activos

- 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición;
- al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición; y
- 45 - un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0;

- un edulcorante, y la parte extragranular que comprende un agente aromatizante.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, y una parte extragranular, comprendiendo estos gránulos activos

- 5 - 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición, y
- 10 - un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0;

comprendiendo la parte extragranular

- un diluyente,
  - un edulcorante, y
- 15 - un agente aromatizante.

En una realización específica de la presente invención, la composición farmacéutica contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, y una parte extragranular, comprendiendo estos gránulos activos

- 20 - 0,1 a 1,0 % de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- al menos 70 % de un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición, y
- 25 - un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^{-3}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en el intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$
- $\beta$ -ciclodextrina, como excipiente soluble en agua, estando la relación molar entre ciclodextrina y el principio activo entre 0 a 4,
  - un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %,
  - un edulcorante;

30 comprendiendo la parte extragranular

- un agente potenciador de flujo,
- un agente aromatizante, y
- un diluyente.

35 En una realización, el gránulo activo está compuesto de un núcleo revestido por al menos dos revestimientos, siendo el primero usado para aislar el núcleo del principio activo, que están en el segundo revestimiento.

En una realización específica, la fracción de poliol está incluida en un núcleo revestido.

En esta realización específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en forma sólida, que permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 0,50 mg a 25,00 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo, y que contiene gránulos activos, comprendiendo dichos gránulos activos

- 40 - un núcleo que comprende al menos una fracción de poliol soluble en agua sólido que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol; comprendiendo la fracción de poliol manitol;
- un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos un excipiente; y
  - un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende el principio activo y un sistema tampón.

45 Preferiblemente, los gránulos activos se producen como parte del proceso de producción de la composición

farmacéutica.

El núcleo contiene al menos 50 % de fracción de poliol; normalmente al menos 60 % de fracción de poliol y preferiblemente al menos 70 % de fracción de poliol con respecto al peso total del núcleo.

5 En una realización específica, el núcleo comprende otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como diluyente, edulcorante, aroma u otros excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica, o mezcla de los mismos. Preferiblemente, estos excipientes se eligen entre los excipientes solubles en agua.

10 Normalmente, el núcleo llega a ser el 50 a 99 % por peso con respecto al peso total del gránulo. Particularmente, el núcleo llega a ser el 60 a 98 % por peso con respecto al peso total del gránulo. Preferiblemente, el núcleo llega a ser el 70 a 97 % por peso con respecto al peso total del gránulo.

Preferiblemente, el núcleo no comprende ningún principio activo. Preferiblemente, el núcleo no comprende ningún otro fármaco.

El primer revestimiento se diseña para aislar el núcleo del segundo revestimiento. El primer revestimiento comprende al menos un excipiente.

15 El excipiente del primer revestimiento se selecciona de polímero soluble en agua, dispersión de polímero, ciclodextrina, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el excipiente es ciclodextrina o polímero soluble en agua.

Un polímero soluble en agua en la presente memoria se entiende como un polímero que tiene una solubilidad superior a 5 mg/ml a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

20 Normalmente, el polímero soluble en agua se elige entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico o mezcla de los mismos. Preferiblemente, es hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

La dispersión de polímero en la presente memoria se entiende como un material que comprende más de una fase en donde al menos una de la fase consiste en polímeros finamente divididos dispersados por toda una fase continua como un líquido.

25 Normalmente, la dispersión de polímero se elige entre poliacrilato, copolímeros de polimetacrilato, y mezcla de los mismos.

Normalmente, la ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. Se elige entre alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina sulfo alquil éter ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o mezcla de los mismos.

30 Preferiblemente, es beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Normalmente, la relación molar entre ciclodextrina del primer revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 6. Particularmente, la relación molar entre ciclodextrina del primer revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 5. Preferiblemente, la relación molar entre ciclodextrina del primer revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 4.

35 Normalmente, la relación en peso entre el polímero del primer revestimiento y el núcleo está comprendida entre 0 y 25. Particularmente, la relación en peso del polímero del primer revestimiento y el núcleo está comprendida entre 0 y 23. Preferiblemente, la relación en peso del polímero del primer revestimiento y el núcleo está comprendida entre 0 y 20.

40 En una realización específica, el primer revestimiento comprende un sistema tampón que contribuye a mantener el pH del primer revestimiento y de la composición farmacéutica total entre 3,5 y 7,5, normalmente entre 4,0 y 7,0, preferiblemente entre 4,5 y 6,5. Los mejores resultados se han obtenido con un sistema tampón que tiene un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ .

45 Normalmente, el primer revestimiento se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  ml/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. Esta concentración corresponde a la suma de las concentraciones de las diferentes entidades que componen el sistema tampón.

Particularmente, el primer revestimiento se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  ml/l a  $8 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.

50 Preferiblemente, el primer revestimiento se tampona a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  ml/l a  $5 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. En una realización específica, el primer revestimiento y/o el segundo revestimiento y/o la composición contienen un agente de ayuda al procesamiento.

Normalmente, el agente de ayuda al procesamiento se elige entre potenciadores de flujo, agente antiadherente, antiespuma, plastificantes, emulsificante, estabilizador y mezcla de los mismos.

Normalmente, el primer revestimiento representa 0 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo. Particularmente, el primer revestimiento representa 0 % a 30 % por peso con respecto al peso total del gránulo. El primer revestimiento representa preferiblemente 0 % a 25 % por peso con respecto al peso total del gránulo.

5 Opcionalmente, el primer revestimiento comprende excipientes adicionales, tales como edulcorantes, aroma, agente colorante.

Preferiblemente, el primer revestimiento no comprende ningún principio activo. Preferiblemente, el primer revestimiento no comprende ningún otro fármaco.

10 El segundo revestimiento comprende el principio activo.

Normalmente, el segundo revestimiento según la presente invención representa 0,5 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo. Particularmente, el segundo revestimiento según la presente invención representa 1 % a 30 % por peso con respecto al peso total del gránulo. El segundo revestimiento según la presente invención representa preferiblemente 1,0 % a 20 % por peso con respecto al peso total del gránulo.

15 El segundo revestimiento comprende un sistema tampón que contribuye a mantener el pH del segundo revestimiento y la composición farmacéutica total entre 3,5 y 7,5, normalmente entre 4,0 y 7,0, preferiblemente entre 4,5 y 6,5. Los mejores resultados se han obtenido con un tampón que tiene un intervalo de pH 5,5±0,5.

20 Normalmente, el segundo revestimiento según la presente invención se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l cuando la composición que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. Particularmente, el segundo revestimiento se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $8 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua. Preferiblemente, el segundo revestimiento se tampona a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^{-3}$  mol/l cuando la composición que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.

25 Normalmente, el segundo revestimiento comprende 0,1 a 4 % por peso de principio activo con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

Normalmente, el segundo revestimiento comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable soluble en agua.

30 Normalmente, el excipiente farmacéuticamente aceptable es una ciclodextrina, un polímero soluble en agua, usado como aglutinante, y opcionalmente otro excipiente farmacéuticamente aceptable conocido por los expertos en la técnica o una mezcla de los mismos.

Normalmente, la ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. Se elige entre alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina sulfo alquil éter ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o mezcla de los mismos.

Preferiblemente, es beta-ciclodextrina, metil-beta-ciclodextrina e hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

35 Normalmente, la relación molar entre ciclodextrina del segundo revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 6. Particularmente, la relación molar entre ciclodextrina del segundo revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 5. Preferiblemente, la relación molar entre ciclodextrina del segundo revestimiento y el principio activo está comprendida entre 0 y 4.

40 Normalmente, el polímero soluble en agua se elige entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico o mezcla de los mismos.

Preferiblemente, es hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa.

45 Normalmente, la relación en peso entre el polímero soluble en agua y el gránulo está comprendida entre 0 y 10 %. Particularmente, la relación en peso entre el polímero y el gránulo está comprendida entre 0 y 5 %. Preferiblemente, la relación en peso entre el polímero y el gránulo está comprendida entre 0 y 2 %.

Opcionalmente, el segundo revestimiento comprende agente de ayuda al proceso, agente edulcorante, aroma, colorante o mezclas de los mismos. Ejemplo de agentes de ayuda al proceso se describieron anteriormente.

Opcionalmente, el segundo revestimiento comprende agentes edulcorantes.

50 Los agentes edulcorantes normalmente se eligen entre aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamatos, sucralosa, derivados de estevia, sacarina, sacarina sodio o mezcla de los mismos.

Preferiblemente, los agentes edulcorantes se eligen entre aspartamo, acesulfamo de potasio, sucralosa o derivados de estevia.

Más preferido el agente edulcorante es acesulfamo de potasio y sucralosa.

5 Normalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 3,0 % por peso de agente edulcorante con respecto al peso total de la composición.

Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende 0,0 a 2,0 % por peso de agente edulcorante. Más preferiblemente, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,0 a 1,0 % por peso de agente edulcorante con respecto al peso total de la composición.

10 Normalmente, agentes aromatizantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen aceites esenciales y aromas sintéticos tales como aceites cítricos, esencias de frutas, aceite de menta, aceite de hierbabuena, aceite de clavo, aceite de gaulteria, anís, eucalipto y similares. Otros aromas artificiales conocidos por los expertos en la técnica también están dentro del alcance de esta invención.

15 Normalmente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 1,0 % por peso de agente aromatizante. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende 0,0 a 0,5 % por peso de agente aromatizante. Más preferiblemente 0,0 a 0,25 % por peso de agente aromatizante.

En una realización específica de la invención, la composición farmacéutica que permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 1,00 mg a 10,00 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo, comprende

- un núcleo que comprende al menos manitol;
- 20 - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos beta-ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y levocetirizina comprendida entre 0 y 3, y que comprende también un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua;
- 25 - un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende levocetirizina al menos un excipiente soluble en agua, y un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua; y
- opcionalmente, un revestimiento soluble en agua final aplicado sobre el segundo revestimiento.

En una realización específica de la invención, la composición farmacéutica comprende

- un núcleo que comprende al menos manitol;
- 30 - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; y
- un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende levocetirizina y al menos ciclodextrina, y que comprende también un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
- 35

En una realización específica, la composición y/o el gránulo según la presente invención pueden contener uno o más revestimientos exteriores, es decir, una capa de revestimiento soluble en agua final. Las composiciones de revestimiento son conocidas por los expertos en la técnica.

40 Normalmente, la cantidad de revestimiento exterior está comprendida entre 0 y 25 % del peso total de la composición farmacéutica o del gránulo. Preferiblemente, la cantidad de revestimiento exterior está comprendida entre 0 y 20 % del peso total de la composición farmacéutica o del gránulo.

45 En una realización específica de la invención, la composición farmacéutica permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 0,5 mg a 25 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo y contiene gránulos activos en una cantidad de 25 % a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- un núcleo que comprende al menos un poliol soluble en agua sólido según las reivindicaciones que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, dicho núcleo llega a ser el 60 a 99 % por peso con respecto al peso total del gránulo,
- 50 - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos un excipiente principal, dicho primer revestimiento representa 1 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo,

- un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende dihidrocloruro de levocetirizina y un sistema tampón; dicho segundo revestimiento representa 0,5 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo, y dihidrocloruro de levocetirizina representa 0,1 a 2 % con respecto al peso total de la composición; y
- 5 - opcionalmente, un revestimiento soluble en agua final aplicado sobre el segundo revestimiento. Particularmente, la composición farmacéutica permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 1 mg a 10 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo y contiene gránulos activos en una cantidad de 25 % a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos
- 10 - un núcleo, el cual comprende al menos manitol, dicho núcleo llega a ser el 50 a 99 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo,
- un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende como excipiente principal una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y dihidrocloruro de levocetirizina comprendida entre 0 y 6, o un polímero soluble en agua; estando la relación en peso entre el polímero del primer revestimiento y el núcleo comprendida entre 0 y 15, y que comprende opcionalmente un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,0 y 7,0; dicho primer revestimiento representa 1 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo,
- 15
- un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende dihidrocloruro de levocetirizina y un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,0 y 7,0; dicho segundo revestimiento representa 0,5 % a 40 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo, y dihidrocloruro de levocetirizina representa 0,1 a 1 % con respecto al peso total de la composición y
- 20
- opcionalmente, un revestimiento soluble en agua final aplicado sobre el segundo revestimiento.

En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 1 mg a 10 mg de dihidrocloruro de levocetirizina, como principio activo y contiene gránulos activos en una cantidad de 50 % a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos

- un núcleo que comprende al menos manitol, y que representa 70 a 97 % por peso con respecto al peso total del gránulo,
- un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende como excipiente principal una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y dihidrocloruro de levocetirizina comprendida entre 0 y 4, o un polímero soluble en agua; estando la relación en peso entre el polímero del primer revestimiento y el núcleo comprendida entre 0 y 10, y que comprende opcionalmente también un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 5,0 y 6,0; dicho primer revestimiento representa 1 % a 25 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo,
- 30
- un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende dihidrocloruro de levocetirizina y un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 5,0 y 6,0; dicho segundo revestimiento representa 1 % a 20 % por peso con respecto al peso total del gránulo activo, y el dihidrocloruro de levocetirizina representa 0,1 a 1 % con respecto al peso total de la composición; y
- 35
- opcionalmente, un edulcorante.

40 Opcionalmente, un revestimiento soluble en agua final aplicado sobre el segundo revestimiento.

Opcionalmente, la parte extragranular comprende un agente potenciador de flujo, un diluyente y/o un agente aromatizante.

La presente invención concierne también a un proceso para preparar la composición farmacéutica. Ácido, tal como HCl, o base, tal como NaOH, se puede usar para obtener el sistema tampón adecuado.

45 La composición se puede procesar más para obtener diversas formas orales, incluyendo comprimidos, comprimidos oralmente desintegrantes y cápsulas.

La composición no se procesa para obtener comprimidos efervescentes. Preferiblemente, no comprende ningún agente que genere efervescencia, tal como combinación de ácido cítrico anhidro/ácidos tártricos y bicarbonato de sodio, que en contacto con agua produce dióxido de carbono y produce efervescencia. La composición farmacéutica de la invención es una forma no efervescente.

50

El comprimido puede ser masticable o destinado a ser mascado o chupado.

Las composiciones también se pueden usar tal cual y se podrían fijar o bien como jarabe seco o como granulado.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención es un comprimido que se desintegra oralmente o un granulado que se coloca en un sistema de empaquetado apropiado tal como cápsula, sobre o botella.

5 Un jarabe seco o granulado se define como una composición sólida, tal como, por ejemplo, gránulos, diseñada para ser administrada oralmente en esta forma o después de la adición a un líquido. Este tipo de formulación ofrece algunas ventajas al paciente que tiene dificultades para tragar formas de dosificación monolíticas, tales como comprimidos, y ofrece alta dosis y flexibilidad de administración.

Otra ventaja de la invención es que la composición farmacéutica en una forma granular, una vez que se coloca sobre la lengua se dispersa casi inmediatamente, sin tener un residuo arenoso u otro perceptible.

10 Un comprimido orodispersable se define como un comprimido para ser colocado en la boca donde se dispersa rápidamente antes de tragar. Los comprimidos orodispersables son formas de dosificación unitarias sólidas, las cuales se desintegran en la boca en un periodo de tiempo muy corto en presencia de saliva.

Los comprimidos orodispersables se desintegran en 3 min cuando se examina por el ensayo de la farmacopea para la desintegración de comprimidos y cápsulas.

15 Los comprimidos y las cápsulas se podrían producir a partir de los gránulos y opcionalmente con algunos excipientes farmacéuticos aceptables adicionales, como agentes de ayuda al procesamiento, diluyente, edulcorante, agente aromatizante. Los comprimidos podrían estar opcionalmente revestidos.

20 Los gránulos se obtienen por tecnologías habituales, tales como granulación en lecho fluido, revestimiento en lecho fluido, granulación de alta rotura, revestimiento de alta rotura, secado por pulverización, granulación por fusión, granulación húmeda por extrusión. Los comprimidos hechos a partir de gránulos se podrían obtener por formación de comprimido directa. Las tecnologías son conocidas por los expertos en la técnica.

25 En una realización particular, la presente invención se refiere a un gránulo obtenido mediante un proceso de revestimiento húmedo de la primera capa de revestimiento sobre el núcleo. El material de la primera capa de revestimiento se disuelve o suspende en un disolvente de revestimiento apropiado, se pulveriza sobre el material núcleo sólido y posteriormente se seca para formar un gránulo intermedio, y del posterior revestimiento de la segunda capa de revestimiento sobre el gránulo intermedio. El material del segundo revestimiento, una solución tamponada que contiene el principio activo, se disuelve o suspende en un disolvente de revestimiento apropiado antes del revestimiento.

30 En un revestimiento particular, la presente invención se refiere a un gránulo activo obtenido por granulación en lecho fluido o revestimiento en lecho fluido. El principio activo se disuelve en un disolvente tamponado apropiado, se pulveriza sobre el poliol sólido y posteriormente se seca para formar un gránulo.

Normalmente, los disolventes apropiados son agua, etanol, isopropanol, diclorometano, acetona o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es agua.

35 En otra realización particular, la presente invención se refiere a un gránulo obtenido mediante proceso de secado por pulverización. El principio activo y el poliol se disuelven en un disolvente tamponado apropiado, y se secan por pulverización para formar un gránulo.

Normalmente, los disolventes apropiados son agua, etanol, isopropanol, diclorometano, acetona o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es agua.

En una realización específica, el gránulo se densifica posteriormente por compactación en seco o cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica.

40 En una realización particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de dosis unitaria completamente soluble en menos de 2 minutos en un recipiente que contiene aproximadamente 50 ml de agua a temperatura ambiente o conduce a una suspensión homóloga translúcida.

La composición farmacéutica de la invención está en forma de gránulos homogéneos, o en un comprimido que contiene esos gránulos o en una cápsula que contiene esos gránulos.

45 Una ventaja de la invención es que el principio activo se dispersa homogéneamente dentro del gránulo, ya que hay un tipo de gránulos en la composición farmacéutica.

Otra ventaja de la invención es que la composición farmacéutica tiene un sabor aceptable.

50 Otra ventaja de la invención es que la composición farmacéutica tiene una estabilidad apropiada, es decir, el principio activo no se degrada. Una ventaja de la invención es que la dosis unitaria, una cantidad de la composición farmacéutica adecuada para la administración de la dosis requerida del principio activo, corresponde a una cantidad mínima de 50 mg de composición farmacéutica, y preferiblemente 100 mg.

Una ventaja de la invención es que la composición farmacéutica de dosis unitaria se solubiliza completamente o se dispersa en menos de 2 minutos en un vaso que contiene aproximadamente 50 ml de agua a temperatura ambiente.

Otra ventaja de la invención es que la composición farmacéutica tiene a la vez disolución rápida del principio activo en agua.

- 5 La composición de la invención se podría tomar directamente en la boca, dispersar en la comida o líquido acuoso y tragar sin sabor amargo.

Otra ventaja de la invención es que la composición farmacéutica, una vez colocada sobre la lengua se dispersa casi inmediatamente, sin tener un residuo arenoso u otro apreciable.

- 10 En los siguientes ejemplos, el término "fase intragranular" significa la fracción de la composición farmacéutica que contiene los gránulos activos. El término "fase extragranular" significa la fracción de la composición farmacéutica que no contiene los gránulos activos.

### Ejemplo 1

- 15 Se preparó una solución acuosa de diclorohidruro de levocetirizina, β-ciclodextrina, acesulfamo K, citrato de Na, manitol y aroma según la tabla 1. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl. A continuación, la composición se preparó mediante secado por pulverización de la solución acuosa.

Los gránulos obtenidos se densificaron más por compactación seca.

- 20 El contenido del material activo y la estabilidad se valoraron en diferentes condiciones. Los resultados se dan en la Tabla 2. Se puede ver que los gránulos tienen una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina. La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

Tabla 1. Composición ejemplo 1

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,326
β-ciclodextrina	2,561
Acesulfamo K	0,094
Citrato de trisodio.2H2O	0,796
Manitol DC 400	96,141
Aroma de fresa	0,082
TOTAL	100,0

- 25 El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400 μm, el citrato de Na (citrato de trisodio) y el HCl se usan como agente tampón, el Acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante, la β-ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor, el aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

Tabla 2. Resultados de estabilidad ejemplo 1

Tiempo	Contenido en fármaco activo (%)	
	40°C/75 % de HR	25°C/60 % de HR
0	101,45 ± 2,95	98,14 ± 2,86
2 semanas	101,05 ± 0,33	108,30 ± 1,47
8 semanas	104,59 ± 2,05	104,2 ± 1,77

- 30 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 2, la composición obtenida era estable y homogénea. La composición obtenida no tenía sabor amargo.

### Ejemplo 2

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho

fluido. Todos los materiales excepto manitol y los aromas de fresa se disolvieron en agua y se granularon con manitol y, a continuación, se secaron. El pH de la solución era aproximadamente 6,0. Después de secar, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa.

Tabla 3. Composición ejemplo 2

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	3,2
Manitol DC 300	q.s.
Acesulfamo K	0,37
Aroma de fresa	0,1
B-ciclodextrina	2,5
Total	100

5

El manitol (Manitol DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 350  $\mu\text{m}$ . El citrato de trisodio se usa como agente tampón para obtener un pH 6,0.

La abreviación q.s. significa "*quantum satis*", añadir suficiente manitol para conseguir el peso total.

10 El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La  $\beta$ -ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron en diferentes condiciones. La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida no tenía sabor amargo.

La composición obtenida era una composición de liberación inmediata.

### Ejemplo 3

15 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido.

Todos los materiales excepto manitol y los aromas de fresa se disolvieron en agua y se granularon con manitol y después se secaron. El pH de la solución era 5,5. Después de secar, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa.

Tabla 4. Composición ejemplo 3

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	1,5
Ácido cítrico (monohidrato)	0,3
Manitol DC 400	q.s.
Sucralosa	0,1
Aroma de fresa	0,1
beta-ciclodextrina	1,25
Total	100

20

El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400  $\mu\text{m}$ , el citrato de trisodio y el ácido cítrico se usan como agente tampón. La sucralosa se usa como edulcorante; la  $\beta$ -ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante. El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron en diferentes condiciones. La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida no tenía sabor amargo.

25

La composición obtenida era una composición de liberación inmediata.

**Ejemplo 4**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido. Todos los materiales excepto manitol y los aromas de fresa se disolvieron en agua y se granularon con manitol y, a continuación, se secaron. Después de secar, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa.

5

Tabla 5. Composición ejemplo 4

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de Levocetirizina	0,31
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	3,0
Ácido cítrico (monohidrato)	0,6
hidroxipropilmetilcelulosa	3
Manitol DC 400	q.s.
Sucralosa	0,1
Aroma de fresa	0,1
Beta-ciclodextrina	1,25
Total	100

El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400  $\mu\text{m}$ .

10 El citrato de trisodio y el ácido cítrico se usan como agente tampón. La hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat® 603) es un aglutinante soluble. La sucralosa se usa como edulcorante. La  $\beta$ -ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron en diferentes condiciones. La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida era una composición de liberación inmediata.

15 Se colocó 1 g del jarabe seco preparado en el Ejemplo 4 directamente en la boca del sujeto y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

**Ejemplo 5**

20 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido. Todos los materiales excepto manitol, dióxido de silicio anhidro y los aromas de fresa se disolvieron en solución de agua a pH 5,5, se granularon con manitol y se secaron. Después de secar, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa y dióxido de silicio anhidro.

Tabla 6. Composición ejemplo 5

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,30
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,33
Ácido cítrico (monohidrato)	0,35
hidroxipropilcelulosa	0,03
Manitol DC 300	q.s.
Sucralosa	0,19
Aroma de fresa	0,1
Beta-ciclodextrina	1,13
Dióxido de silicio anhidro	0,5
Total	100

El manitol (Pearlitol ®DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 350 µm.

5 El citrato de trisodio (hidratado) y el ácido cítrico (hidratado) se usan como agente tampón. La hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF) es un aglutinante soluble. La sucralosa se usa como edulcorante. La B-ciclodextrina (Kleptose® 4PC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante, el dióxido de silicio anhidro (Aerosil® 200) se usa como agente antiaglomerante.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron en diferentes condiciones. La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida era una composición de liberación inmediata.

10 **Ejemplo 6**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 7.

15 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 8.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

20 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

Tabla 7. Composición ejemplo 6

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
Beta-ciclodextrina	2,57
Total	100

25 El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400 µm. El citrato de trisodio y el HCl se usan como agente tampón. El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La β-ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

Tabla 8. Resultados de estabilidad ejemplo 6

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
97,9 ± 0,8 %	99,0 ± 2,7 %	98,9 ± 0,7 %

30 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 8, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

**Ejemplo 7**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 9.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 10.

5 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

10 Tabla 9. Composición ejemplo 7

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,16
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
Beta-ciclodextrina	1,28
Total	100

15 El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400 µm. El citrato de trisodio y el HCl se usan como agente tampón. El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La β-ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

Tabla 10. Resultados de estabilidad ejemplo 7

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
100,0 ± 0,3 %	97,3 ± 0,4 %	97,7 ± 0,3 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 10, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida no tenía sabor amargo.

## 20 Ejemplo 8

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 11.

25 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 12.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

30 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 11. Composición ejemplo 8

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,16
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
Beta-ciclodextrina	1,28
Total	100

Tabla 12. Resultados de estabilidad ejemplo 8

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
97,9 ± 0,3 %	96,8 ± 0,3 %	98,4 ± 1,0 %

- 5 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 12, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida no tenía sabor amargo.

#### Ejemplo 9

- 10 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 13.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 14.

- 15 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 13. Composición ejemplo 9

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,32
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	3,15
Total	100

Tabla 14. Composición ejemplo 9

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
100,0 ± 0,6 %	95,8 ± 0,4 %	99,9 ± 0,6 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 14, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

#### 5 Ejemplo 10

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 15.

10 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 16.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina. Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

15

Tabla 15. Composición ejemplo 10

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
Metil β-ciclodextrina	3,3
Total	100

Tabla 16. Resultados de estabilidad ejemplo 10

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
102,3 ± 0,3 %	97,8 ± 0,5 %	98,8 ± 0,6 %

20 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 16, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

#### Ejemplo 11

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

25

Las composición es según la Tabla 17.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 18.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

5

Tabla 17. Composición ejemplo 11

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
$\alpha$ -ciclodextrina	2,1
Total	100

Tabla 18. Resultados de estabilidad ejemplo 11

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
94,5 ± 0,6 %	95,5 ± 0,7 %	99,0 ± 0,6 %

10 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 18, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

#### Ejemplo 12 (fuera del alcance de las reivindicaciones)

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

15 La composición es según la Tabla 19.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 20.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

20 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

Tabla 19. Composición ejemplo 12

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Lactosa	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
$\beta$ -ciclodextrina	2,56
Total	100

La lactosa se usa como diluyente. El citrato de sodio y el HCl se usan como agente tampón. El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La β-ciclodextrina se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El Aroma de fresa se usa como agente aromatizante

Tabla 20. Resultados de estabilidad ejemplo 12

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
100,1 ± 0,9 %	98,3 ± 3,0 %	108,4 ± 0,5 %

5

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 20, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

**Ejemplo 13**

10 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 21.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 22.

15 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

20

Tabla 21. Composición ejemplo 13

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	0,86
Total	100

Tabla 22. Resultados de estabilidad ejemplo 13

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)	
T0	T 1 Mes
99,9 ± 0,5 %	99,4 ± 0,6 %

25 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 22, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

**Ejemplo 14**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado

por pulverización.

La composición es según la Tabla 23.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 24.

- 5 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

10 Tabla 23. Composición ejemplo 14

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	1,7
Total	100

Tabla 24. Resultados de estabilidad ejemplo 14

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)	
T0	T 1 Mes
99,3 ± 2,2 %	97,5 ± 0,6 %

- 15 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 24, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

### Ejemplo 15

- 20 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido. Todos los materiales excepto manitol, dióxido de silicio anhidro y los aromas de fresa se disolvieron en solución de agua a pH 5,5, se granularon con manitol y, a continuación, se secaron. Después de secar, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa, una parte del manitol y dióxido de silicio anhidro.

Tabla 25. Composición ejemplo 15

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,3
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,3
Ácido cítrico (monohidrato)	0,3
hidroxipropilcelulosa	0,03
Manitol DC 300 (intragranular)	q.s.
Manitol DC 300 (extragranular)	5,0
Sucralosa	0,2
Aroma de fresa (extragranular)	0,1

Beta-ciclodextrina	1,1
Dióxido de silicio anhidro (extragranular)	0,5

El manitol (Pearlitol® DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 350 µm.

- 5 El citrato de trisodio (hidratado) y el ácido cítrico (hidratado) se usan como agente tampón. La hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF) es un aglutinante soluble. La sucralosa se usa como edulcorante. La B-ciclodextrina (Kleptose® 4PC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante, el dióxido de silicio anhidro (Aerosil® 200) se usa como agente antiaglomerante.

La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida era una composición de liberación inmediata.

#### 10 Ejemplo 16

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 5,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 27.

- 15 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 28.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de levocetirizina.

- 20 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

Tabla 27. Composición ejemplo 16

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	3,43
Total	100

25

Tabla 28. Resultados de estabilidad ejemplo 16

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
99,7 ± 0,7 %	98,2 ± 0,6 %	98,7 ± 0,2 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 28, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

#### Ejemplo 17 (ejemplo de comparación)

- 30 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una

solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 4,0 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 29.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

5 Los resultados se dan en la Tabla 30.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad, pero se pudo observar una tendencia al descenso en el ensayo. Esto era una señal de la degradación de levocetirizina.

La disolución de una dosis terapéutica de 5 mg de dihidrocloruro de levocetirizina en 50 ml de agua tardó menos de 2 minutos.

10 Tabla 29. Composición ejemplo 17

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	2,57
Total	100

Tabla 30. Resultados de estabilidad ejemplo 17

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
100,2 ± 0,7 %	95,5 ± 0,4 %	92,8 ± 1,2 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 30, la composición obtenida no era estable.

### 15 Ejemplo 18

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 4,5 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 31.

20 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 32.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

25 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 31. Composición ejemplo 18

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8

Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	3,43
Total	100

Tabla 32. Resultados de estabilidad ejemplo 18

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
99,8 ± 0,8 %	100,3 ± 0,8 %	97,5 ± 1,2 %

- 5 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 32, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

#### Ejemplo 19

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 7,0 con NaOH antes del secado por pulverización.

- 10 La composición es según la Tabla 33.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 34.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

- 15 Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 33. Composición ejemplo 19

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	3,43
Total	100

- 20

Tabla 34. Resultados de estabilidad ejemplo 19

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
101,1 ± 0,9 %	100,7 ± 0,3 %	97,8 ± 0,3 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 34, la composición obtenida era estable y

homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

**Ejemplo 20**

5 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante secado por pulverización de una solución acuosa que contenía todos los materiales. El pH de la solución se ajustó a 6,0 con HCl antes del secado por pulverización.

La composición es según la Tabla 35.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 36.

10 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 35. Composición ejemplo 20

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,33
Citrato de trisodio.2H2O	0,8
Manitol DC 400	q.s.
Acesulfamo K	0,1
Aroma de fresa	0,1
β-ciclodextrina	3,43
Total	100

15

Tabla 36. Resultados de estabilidad ejemplo 20

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=5)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
99,2 ± 1,6 %	100,4 ± 0,3 %	99,5 ± 0,5 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 36, la composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables.

20 **Ejemplo 21**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido.

Todos los materiales excepto manitol y los aromas de fresa se disolvieron en agua y se granularon con manitol y, a continuación, se secaron. El pH de la solución era 5,5.

25 Después del secado, los gránulos se mezclaron con aroma de fresa.

La composición es según la Tabla 37.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 38.

30 Se puede ver que los gránulos tenían una buena homogeneidad y no se pudo observar degradación de la levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. Se disolvió 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 21 en 10 ml de agua y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor. Se colocó 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 21 directamente en la boca del sujeto y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

5

La composición cumplía con los requerimientos

Tabla 37. Composición ejemplo 21

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,20
Manitol DC 300	95,29
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,47
Ácido cítrico (anhidro)	0,33
β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Aroma de fresa	0,10
Hidroxipropilcelulosa	0,03
Total	100,00

Tabla 38. Resultados de estabilidad ejemplo 20

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR			
	T0 (n=10)	T 1 Mes (n=2)	T 3 Meses
Ensayo	98,0± 2,2 %	94,9	98,9 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b*	Dentro de límites ICHQ3b	Dentro de límites ICHQ3b
*los límites ICHQ3b se fijan en 0,5% para impurezas identificadas especificadas individuales y 0,2% para impurezas no específicas individuales.			

10

Suma de productos de degradación – 40°C/75 % de HR (n=2)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0,0 %	0,0 %	0,1 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 38, no había degradación. La composición era estable.

**Ejemplo 22**

15 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación húmeda.

Todos los materiales excepto manitol se disolvieron en agua y se granularon con manitol y se secaron. El pH de la solución era 5,0.

La composición es según la Tabla 39.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

20 Los resultados se dan en la Tabla 40.

## ES 2 691 920 T3

Se puede ver que los gránulos tenían una buena valoración y no se pudo observar degradación significativa de la levocetirizina.

- Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. Se disolvió 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 22 en 10 ml de agua y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

La composición cumplía con los requerimientos

Tabla 39. Composición ejemplo 22

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,10
Manitol DC 300	q.s.
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,17
Ácido cítrico (anhidro)	0,53
β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Total	100,00

Tabla 40. Resultados de estabilidad ejemplo 22

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=2)			
	T0	T 1 Mes *	T 3 Meses *
Ensayo	100 %	98,8	97,4 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**
**los límites ICHQ3b (directriz internacional) se fijan en 0.5% para impurezas identificadas especificadas individuales y 0.2 % para impurezas no especificadas individuales			
*relativo a T0			

10

Suma de productos de degradación - 40°C/75 % de HR (n=2)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0,0 %	0,31 %	0,49 %

Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 40, la composición obtenida era estable y homogénea.

### Ejemplo 23

- 15 La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación húmeda.

Todos los materiales excepto manitol se disolvieron en agua y se granularon con manitol y se secaron. El pH de la solución era 6,0.

La composición es según la Tabla 41.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

- 20 Los resultados se dan en la Tabla 42.

Se puede ver que los gránulos tenían una buena valoración y no se pudo observar degradación significativa de la

levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

La composición cumplía con los requerimientos.

5

Tabla 41. Composición ejemplo 23

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,10
Manitol DC 300	q.s.
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,73
Ácido cítrico (anhidro)	0,17
β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Total	100,00

Tabla 42. Resultados de estabilidad ejemplo 23

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=2)			
	T0	T 1 Mes *	T 3 Meses *
Ensayo	100,0 %	101,1 %	100,8 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**
*relativo a T0			
**los límites ICHQ3b se fijan en 0.5 % para las impurezas identificadas especificadas individuales y 0,2 % para impurezas no especificadas individuales			

Suma de productos de degradación - 40°C/75 % de HR (n=2)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0,0 %	0,14 %	0,46 %

10 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 42, la composición obtenida era estable y homogénea.

#### Ejemplo 24

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación húmeda.

15 Todos los materiales excepto manitol se disolvieron en agua y se granularon con manitol y se secaron. El pH de la solución era 5,5.

La composición es según la Tabla 43.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 44.

20 Se puede ver que los gránulos tenían una buena valoración y no se pudo observar degradación significativa de la levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua

humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua. Se disolvió 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 25 en 10 ml de agua y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 43. Composición ejemplo 24

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,10
Manitol DC 300	q.s.
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	2,47
Ácido cítrico (anhidro)	0,33
β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Total	100,00

5

Tabla 44. Resultados de estabilidad ejemplo 24

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=2)			
	T0	T 1 Mes *	T 3 Meses *
Ensayo	100,0 %	99,2 %	98,8 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**
*relativo a T0			
**los límites ICHQ3b se fijan en 0,5 % para impurezas identificadas especificadas individuales y 0,2 % para impurezas no especificadas individuales			

Suma de productos de degradación - 40°C/75 % de HR (n=2)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0 %	0,37 %	0,50 %

10 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 44, la composición obtenida era estable y homogénea.

**Ejemplo 25 (ejemplo de comparación)**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación húmeda.

Todos los materiales excepto manitol se disolvieron en agua y se granularon con manitol y se secaron. El pH de la solución no se controló con un tampón. La composición es según la Tabla 45.

15 El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 46.

Se puede ver que los gránulos mostraron una degradación significativa de la levocetirizina.

Tabla 45. Composición ejemplo 25

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,10

Manitol DC 300	q.s.
β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Total	100,00

Tabla 46. Resultados de estabilidad ejemplo 25

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=2)			
	T0	T 1 Mes *	T 3 Meses *
Ensayo	100,0 %	74,4 %	74,3 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b**	Fuera de límites ICHQ3b**	Fuera de límites ICHQ3b**
*relativo a T0			
**los límites ICHQ3b se fijan en 0,5 % para impurezas identificadas especificadas individuales y 0,2 % para impurezas no especificadas individuales			

Suma de productos de degradación - 40°C/75 % de HR (n=2)		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0 %	25,6 %	23,8 %

- 5 Este ejemplo comparativo mostró que es necesario un sistema tampón para asegurar la estabilidad apropiada de la composición.

**Ejemplo 26**

La composición que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación húmeda.

- 10 Todos los materiales excepto manitol se disolvieron en agua y se granularon con manitol y se secaron. El pH de la solución era 5,5.

La composición es según la Tabla 47.

El contenido de material activo y la estabilidad se valoraron a 40 °C/75 % de HR en una botella de HDPE cerrada.

Los resultados se dan en la Tabla 48.

- 15 Se puede ver que los gránulos tenían una buena valoración y no se pudo observar degradación significativa de la levocetirizina.

Además, la composición era básicamente libre del sabor de levocetirizina cuando se colocaba sobre la lengua humana en forma seca o cuando se dispersaba en agua.

Se disolvió 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 26 en 10 ml de agua y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

- 20 La composición cumplía con los requerimientos.

Tabla 47. Composición ejemplo 26

MATERIAL	CANTIDAD %
HCl de levocetirizina	0,31
Sucralosa	0,10
Manitol DC 300	q.s.
Citrato de trisodio.2H2O	4,12
Ácido cítrico (anhidro)	0,56

β-ciclodextrina (Kleptose estándar)	1,26
Total	100,00

Tabla 48. Resultados de estabilidad ejemplo 26

Contenido en fármaco activo (%) - 40°C/75 % de HR (n=2)			
	T0	T 1 Mes *	T 3 Meses *
Ensayo	100,0 %	99,2 %	98,6 %
Impurezas	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**	Dentro de límites ICHQ3b**
*relativo a T0			
**los límites ICHQ3b se fijan en 0,5 % para impurezas identificadas especificadas individuales y 0,2 % para impurezas no especificadas individuales			
*relativo a T0			

Suma de productos de degradación - 40°C/75 % de HR (n=2) disco abierto		
T0	T 1 Mes	T 3 Meses
0 %	0,24 %	0,51 %

- 5 Como se muestra en los resultados experimentales de la Tabla 48, la composición obtenida era estable y homogénea.

**Ejemplo 27 Composición de jarabe seco de levocetirizina**

El jarabe seco se preparó mediante proceso de granulación húmeda según la invención con la siguiente composición (Tabla 49).

10

Tabla 49. Composición ejemplo 27

Material	%	Parte
HCl de levocetirizina	0,325	Revestimiento 2
Beta-ciclodextrina	2,667	revestimiento 2
Acesulfamo K	0,090	revestimiento 2
Citrato de trisodio.2H2O	0,415	revestimiento 1
Citrato de trisodio.2H2O	0,415	revestimiento 2
Hidroxipropilmetilcelulosa HPMC 5cp	5,767	Revestimiento 1
Manitol DC 400	90,098	Núcleo
Aroma de fresa	0,224	Revestimiento 2
Total	100,0	

15

El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400 μm. El citrato de trisodio y el HCl se usan como agente tampón. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 5cp) se usa como polímero para separar el segundo revestimiento del núcleo. El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La beta-ciclodextrina (Kleptose® DC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor.

El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

Los gránulos se prepararon pulverizando una solución acuosa de los materiales (hidroxipropilmetilcelulosa y citrato de sodio) del primer revestimiento sobre las partículas núcleo de manitol.

Después del secado, se pulverizó una solución acuosa que contenía los materiales (levocetirizina, beta-ciclodextrina, aroma, citrato de Na, Acesulfamo K) del segundo revestimiento sobre los gránulos intermedios.

Se tamponaron ambas soluciones de pulverización a pH 5,5, usando HCl para ajustar el pH. Se usó una máquina de revestimiento en lecho fluido para el propósito.

- 5 Las composiciones se colocaron a 40 °C a 75 % de humedad relativa (HR) durante 2 semanas. La Tabla 50 da los resultados de este estudio de estabilidad.

Tabla 50: Resultados de estabilidad ejemplo 27

Tiempo semana	Contenido de levocetirizina (40°C/75 % de HR)
0	98,22 ± 0,98
1	98,81 ± 0,35
2	95,22 ± 1,41

- 10 Los resultados muestran que la composición era homogénea y estable. La composición farmacéutica era completamente soluble en menos de 2 minutos en un vaso que contenía aproximadamente 50 ml de agua a temperatura ambiente.

La composición cumplía con los requerimientos.

Se colocó 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 27 directamente en la boca del sujeto y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

15 **Ejemplo 28: Composición de jarabe seco de levocetirizina**

El jarabe seco se preparó mediante proceso de granulación húmeda con la siguiente composición (Tabla 51).

Tabla 51. Composición ejemplo 28

Material	%	Parte
HCl de levocetirizina	0,484	revestimiento 2
Beta-ciclodextrina	3,968	revestimiento 1
Acesulfamo K	0,133	revestimiento 2
Citrato de trisodio	0,616	revestimiento 1
Citrato de trisodio	0,616	revestimiento 2
Manitol DC 400	93,846	Núcleo
Aroma de fresa	0,336	Fase extragranular
Total	100,0	

- 20 El manitol (Manitol DC400) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 300 a 400 µm. El citrato de sodio y el HCl se usan como agente tampón. El acesulfamo K (acesulfamo de potasio) se usa como edulcorante. La beta-ciclodextrina (Kleptose® DC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El aroma de fresa se usa como agente aromatizante.

Los gránulos se prepararon pulverizando una solución acuosa de los materiales del primer revestimiento sobre las partículas núcleo de manitol.

- 25 Después del secado, se pulverizó una solución que contenía los materiales del segundo revestimiento sobre los gránulos intermedios.

Se tamponaron ambas soluciones de pulverización a pH 5,5, usando HCl para ajustar el pH.

Se usó una máquina de revestimiento de lecho fluido para el propósito.

Se añadió aroma de fresa a los gránulos mediante mezcla física.

Las composiciones se colocaron a 40 °C a 75 % de humedad relativa (HR) durante 4 semanas. La Tabla 52 da los resultados de este estudio de estabilidad.

Tabla 52. Resultados de estabilidad ejemplo 28

Time semana	Contenido en levocetirizina
0	99,04 ± 3,28
2	98,38 ± 1,23
4	104,55 ± 2,29

5 Los resultados muestran que la composición era homogénea y estable. La composición farmacéutica era completamente soluble en menos de 2 minutos en un vaso que contenía aproximadamente 50 ml de agua a temperatura ambiente.

La composición cumplía con los requerimientos.

10 Se colocó 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 28 directamente en la boca del sujeto y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

### Ejemplo 29

Composición de jarabe seco de levocetirizina

El jarabe seco se preparó mediante proceso de granulación húmeda con la siguiente composición.

Tabla 53. Composición ejemplo 29

Material	%	Parte
HCl de Levocetirizina	0,3	Revestimiento 2
Beta-ciclodextrina	1,1	revestimiento 2
Sucralosa	0,090	revestimiento 2
Citrato de trisodio.2H2O	2,2	revestimiento 2
Ácido cítrico (monohidrato)	0,3	revestimiento 2
Hidroxipropilcelulosa	0,03	revestimiento 2
Hidroxipropilmetilcelulosa	5	Revestimiento 1
Manitol DC 300	q.s.	Núcleo
Aroma de fresa	0,224	Fase extragranular
Manitol DC 300	2,5	Fase extragranular
Sílice anhidro coloidal	0,5	Fase extragranular

15 El manitol (Manitol DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 400 µm. El citrato de trisodio y el ácido cítrico se usan como agente tampón. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 5cp) se usa como polímero para separar el segundo revestimiento del núcleo. La sucralosa se usa como edulcorante. La beta-ciclodextrina (Kleptose® 4pc) se usa como agente de enmascaramiento de sabor.

20 El aroma de fresa se usa como agente aromatizante. La sílice anhidro coloidal (aerosil 200) se usa como potenciador de flujo/agente antiadherente. La hidroxipropilcelulosa (Klucel EF) se usa como aglutinante.

Los gránulos se prepararon pulverizando una solución acuosa de los materiales (hidroxipropilmetilcelulosa) del primer revestimiento sobre las partículas núcleo de manitol.

25 Después del secado, se pulverizó una solución acuosa que contenía los materiales (levocetirizina, beta-ciclodextrina, citrato de Na, ácido cítrico y sucralosa) del segundo revestimiento sobre los gránulos intermedios.

Se usó una máquina de revestimiento de lecho fluido para el propósito.

Los gránulos obtenidos se mezclaron posteriormente con los materiales extragranulares.

5 La composición obtenida era homogénea y estable. No se pudo observar degradación significativa de la levocetirizina. Se colocó 1 g de jarabe seco preparado en el Ejemplo 29 directamente en la boca del sujeto y se evaluó el sabor en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

La composición farmacéutica era completamente soluble en menos de 2 minutos en un vaso que contenía aproximadamente 50 ml de agua a temperatura ambiente.

La composición cumplía con los requerimientos.

**Ejemplo 30: Composición orodispersable de levocetirizina**

10 El gránulo que contiene dihidrocloruro de levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido.

Todos los materiales excepto manitol, se disolvieron en agua, se granularon con manitol y se secaron. Después del secado, los gránulos se mezclaron con excipientes extragranulares: manitol, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio y dióxido de silicio anhidro y, a continuación, se comprimieron en una prensa de comprimido para obtener un comprimido orodispersable.

15

Tabla 54. Composición ejemplo 30

MATERIAL	CANTIDAD %
Fase intragranular	
HCl de levocetirizina	0,15
Citrato de trisodio.2H2O	1,25
Ácido cítrico (monohidrato)	0,2
hidroxipropilcelulosa	0,02
Manitol DC 300	48,87
Sucralosa	0,05
Beta-ciclodextrina	0,6
Fase extragranular	
Manitol DC300	45
Glicolato sódico de almidón	3
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio anhidro	1,0
Total	100

El manitol (Pearlitol ®DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 350 µm. Se usa como vehículo gránulo y como diluyente.

20 El citrato de sodio (hidratado) y el ácido cítrico (hidratado) se usan como agente tampón. La hidroxipropilcelulosa (Kluce® EF) es un aglutinante soluble. La sucralosa se usa como edulcorante. La B-ciclodextrina (Kleptose® 4PC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El dióxido de silicio anhidro (Aerosil® 200) se usa como agente antiaglomerante. El estearato de magnesio se usa como lubricante. El glicolato sódico de almidón se usa como desintegrante.

25 La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. La composición obtenida se disolvió en menos de 3 min, de acuerdo con el ensayo de la farmacopea para la desintegración de comprimidos y cápsulas.

Se disolvió 1 g de la composición orodispersable preparada en el Ejemplo 30 en 10 ml de agua y el sabor se evaluó en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

Era un comprimido orodispersable.

**Ejemplo 31: comprimido orodispersable de levocetirizina**

El gránulo que contiene levocetirizina se preparó mediante proceso de granulación en lecho fluido.

5 Todos los materiales excepto manitol, se disolvieron en agua, se granularon con manitol y se secaron. Después del secado, los gránulos se mezclaron con excipientes extragranulares: Pearlitol Flash® (excipiente combo de manitol y almidón), glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio y dióxido de silicio anhidro y, a continuación, se comprimó en una prensa de comprimido para obtener un comprimido orodispersable.

Tabla 55. Composición ejemplo 31

MATERIAL	CANTIDAD %
Fase intragranular	
HCl de levocetirizina	0,22

Tabla 55 (continuación)

MATERIAL	CANTIDAD %
Fase intragranular	
Citrato de trisodio.2H <sub>2</sub> O	1,9
Ácido cítrico (monohidrato)	0,3
hidroxipropilcelulosa	0,03
Manitol DC 300	73,3
Sucralosa	0,08
Beta-ciclodextrina	0,9
Fase extragranular	
Pearlitol Flash®	18,27
Glicolato sódico de almidón	3
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio anhidro	1,0
Total	100

10

El manitol (Pearlitol ®DC300) es un manitol en polvo granulado que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 250 a 350 µm. Se usa como vehículo gránulo y como diluyente.

15

El citrato de sodio (hidratado) y el ácido cítrico (hidratado) se usan como agente tampón. La hidroxipropilcelulosa (Klucel® EF) es un aglutinante soluble. La sucralosa se usa como edulcorante. La B-ciclodextrina (Kleptose® 4PC) se usa como agente de enmascaramiento de sabor. El dióxido de silicio anhidro (Aerosil® 200) se usa como agente antiaglomerante. El estearato de magnesio se usa como lubricante. El glicolato sódico de almidón se usa como desintegrante.

20

La composición obtenida era estable y homogénea. Tenía un sabor y palatabilidad aceptables. Se disolvió 1 g de composición orodispersable preparada en el Ejemplo 31 en 10 ml de agua y el sabor se evaluó en una escala de 3 puntos. No se detectó amargor.

La composición obtenida se disolvió en menos de 3 min, de acuerdo con el ensayo de la farmacopea para la desintegración de comprimidos y cápsulas. Era un comprimido orodispersable.

25

En todos los ejemplos, se puede sustituir el dihidrocloruro de levocetirizina por cualquier otra sal de levocetirizina o por la base libre, puesto que este material activo se solubiliza en la solución de pulverización antes de la granulación. Por consiguiente, se debería ajustar solamente las relaciones en peso.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, en una forma sólida, que permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 0,50 mg a 25,00 mg de dihidrocloruro de levocetirizina como principio activo, y que contiene gránulos activos que comprenden
- 5 - el principio activo
- una fracción de poliol que comprende uno o más polioles solubles en agua sólidos que tienen un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con una relación molar entre la fracción de poliol y el principio activo mayor que 50, al menos un poliol soluble en agua sólido que es manitol, y
- 10 - un sistema tampón, que contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica total entre 4,0 y 7,0 cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende 0,1 a 2,0 % por peso de compuesto activo con respecto al peso total de la composición.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2 en donde la composición comprende gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
- 15 4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el gránulo activo comprende un sistema tampón que contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica total en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$  cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
- 20 5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el gránulo activo se tampona a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sistema tampón se selecciona entre sales farmacéuticas aceptables de fosfato, citrato, tartrato, acetato, fumarato, gluconato, usadas tal cual o en combinación con su respectivo ácido relacionado, o mezclas de las mismas.
- 25 7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde los gránulos activos contienen al menos un excipiente soluble en agua seleccionado de polímero soluble en agua, ciclodextrina o mezclas de los mismos.
8. La composición según la reivindicación 7 en donde la ciclodextrina se selecciona entre alfa-ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina sulfo alquil éter ciclodextrina, gamma-ciclodextrina o mezclas de las mismas.
- 30 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde contiene gránulos activos en una cantidad de 25 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos
- 0,1 a 2 % de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- 35 - al menos 50 % de un poliol soluble en agua sólido que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol, con respecto al peso total de la composición, y
- un sistema tampón a una concentración que oscila de  $1 \times 10^{-4}$  mol/l a  $1 \times 10^{-2}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica entre 4,0 y 7,0.
- 40 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde contiene gránulos activos en una cantidad de 50 a 100 % con respecto al peso total de la composición, comprendiendo estos gránulos activos
- 0,1 a 1,0 % de levocetirizina como principio activo, con respecto al peso total de la composición,
- al menos 70 % de un poliol soluble en agua sólido que tiene un peso molecular por debajo de 350 g/mol, con respecto al peso total de la composición,
- 45 - un sistema tampón a una concentración que oscila de  $2 \times 10^{-4}$  mol/l a  $5 \times 10^{-3}$  mol/l de sistema tampón, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua, lo cual contribuye a mantener el pH de la composición farmacéutica en un intervalo de pH  $5,5 \pm 0,5$ ,
- un excipiente soluble en agua seleccionado entre una ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y principio activo entre 0 a 4; un polímero soluble en agua, estando la relación en peso entre el polímero y el gránulo entre 0 a 2 %; o mezcla de los mismos.

11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos activos comprenden
- un núcleo que comprende al menos un poliol soluble en agua sólido que tiene un peso molecular por debajo de 950 g/mol;
- 5
- un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos un excipiente;
  - un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende el principio activo y un sistema tampón.
12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde el excipiente del primer revestimiento es un excipiente soluble en agua seleccionado de polímero soluble en agua, dispersión de polímero, ciclodextrina y mezclas de los mismos.
- 10
13. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 11 o 12, en donde el segundo revestimiento comprende 0,1 a 4 % por peso de principio activo con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el segundo revestimiento comprende un sistema tampón que contribuye a mantener el pH del segundo revestimiento y de la composición farmacéutica total entre 4,0 y 7,0, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
- 15
15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el segundo revestimiento comprende ciclodextrina.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la composición comprende
- 20
- un núcleo que comprende al menos manitol;
  - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos ciclodextrina; y
  - un segundo revestimiento sobre el primer revestimiento, y que comprende levocetirizina, un sistema tampón y al menos un excipiente soluble en agua.
17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en donde la composición permite una administración oral de una dosis unitaria que oscila de 1,00 mg a 10,00 mg de levocetirizina, como principio activo, y comprende
- 25
- un núcleo que comprende al menos manitol;
  - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos beta-ciclodextrina, estando la relación molar entre ciclodextrina y levocetirizina comprendida entre 0 y 3, y que comprende también un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua;
  - un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende levocetirizina al menos un excipiente soluble en agua, y un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua; y
  - opcionalmente, un revestimiento soluble en agua final aplicado sobre el segundo revestimiento.
- 30
18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, en donde la composición comprende
- 35
- un núcleo que comprende al menos manitol;
  - un primer revestimiento aplicado sobre el núcleo, y que comprende al menos hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; y
  - un segundo revestimiento aplicado sobre el primer revestimiento, y que comprende levocetirizina, al menos ciclodextrina y que comprende también un sistema tampón que contribuye a mantener el pH entre 4,5 y 6,5, cuando la composición farmacéutica que contiene 5 mg de principio activo se disuelve en 100 ml de agua.
- 40
19. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición está en forma de comprimido, comprimido que se desintegra oralmente y una cápsula.
- 45
20. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 18, en donde la composición está en forma de jarabe seco o granulado, que se puede rellenar en un sobre o cualquier dispositivo de dosificación apropiado.