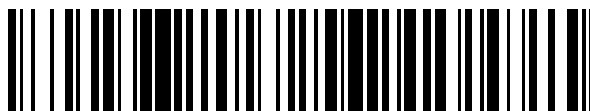


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 203**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2010 PCT/IB2010/003196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11067667**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2010 E 10807361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2506836**

54 Título: **Microcápsulas de fexofenadina y composiciones que las contienen**

30 Prioridad:

02.12.2009 US 265823 P

14.06.2010 US 354575 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2018

73 Titular/es:

ADARE PHARMACEUTICALS S.R.L. (100.0%)

**Via Martin Luther King, 13
20060 Pessano Con Bornago, IT**

72 Inventor/es:

**MAPELLI, LUIGI;
FABIANI, FLAVIO;
BOLTRI, LUIGI;
GATTI, PAOLO;
SERRATONI, MAURO y
CASSANMAGNAGO, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 668 203 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

Microcápsulas de fexofenadina y composiciones que las contienen

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Antecedentes

10 [0001] Las formas de dosificación más ampliamente usadas para administración por vía oral incluyen comprimidos y cápsulas. Sin embargo, tales formas de dosificación tienen varias desventajas. Por ejemplo, se estima que el 50 % de la población tiene problemas para tragar comprimidos (véase Seager, 50 J. Pharmacol. and Pharm. 375-382 (1998)). En particular, es difícil para algunas personas ancianas tragar comprimidos o cápsulas o medicar a niños que son incapaces o reticentes a tragar comprimidos o cápsulas. Esto conduce al mal cumplimiento o no cumplimiento del tratamiento, y así tiene un impacto negativo sobre la eficacia del tratamiento.

15 [0002] El sabor amargo de muchos activos también impide que las medicaciones sean fácilmente rociadas sobre la comida, un método comúnmente usado de administración de medicaciones a niños. Los fármacos de sabor amargo incorporados en comprimidos masticables normalmente están gruesamente recubiertos principalmente con polímeros insolubles en agua, tales como etilcelulosa, para enmascarar el sabor de los fármacos, que resisten la fracturación de los fármacos recubiertos durante la compresión de comprimidos y/o durante el masticado y la fuga simultánea del activo amargo. Por consiguiente, la liberación sustancialmente completa del fármaco de tales comprimidos masticables en el tubo gastrointestinal puede durar 2 horas o más. Más recientemente, han sido introducidas formas de dosificación de comprimidos disgregantes por vía oral (ODT), que se disuelven rápidamente o se disgregan en la cavidad bucal y, por tanto, pueden ser tomadas sin agua. Otras formas de dosificación oral
20 convenientes incluyen sobres y dispersiones de micropartículas. Tales medicinas son convenientes, particularmente para ancianos y niños.

30 [0003] El clorhidrato de fexofenadina es un antagonista del receptor de histamina H1, y está autorizado para el tratamiento de rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica. Sin embargo, la formulación de la fexofenadina es complicada por su baja solubilidad a condiciones de pH bajo (es decir, gástricas). Una forma típica de tratar la baja solubilidad es formular el fármaco en forma de ODT (comprimido disgregante por vía oral). Sin embargo, ese enfoque es complicado por el sabor amargo del clorhidrato de fexofenadina.

35 [0004] El documento WO03/041683 describe comprimidos bucodispersables que contienen fexofenadina, específicamente en forma de gránulos recubiertos. La patente de EE.UU. N.º 6.723.348 describe la preparación de un comprimido bucodispersable (ODT) que contiene fexofenadina en forma de fexofenadina granulada con excipientes adicionales, luego se recubre en lecho fluido con un recubrimiento de polímero. Sin embargo, el proceso de fabricación es relativamente complejo y requiere múltiples etapas de granulación, recubrimiento y mezcla.

40 [0005] El documento EP1219291A1 desvela partículas de textura enmascarada como partículas de fármaco recubierto.

45 [0006] El documento EP1419184 desvela comprimidos blandos capaces de ser masticados o disgregados en la boca que comprenden gránulos recubiertos de fármacos.

[0007] El documento US2007/0048373 describe un método de producción de un gránulo húmedo secado que tiene un tamaño de partícula deseable y distribución y formas de dosificación hechas de ese gránulo.

50 [0008] Es un objeto de la presente invención proporcionar fexofenadina microencapsulada, por un simple proceso, en una forma de liberación inmediata de sabor enmascarado.

Sumario de la invención

55 [0009] La presente invención proporciona microcápsulas co-granuladas de liberación inmediata de sabor enmascarado que comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua y composición farmacéutica que los comprende. Las microcápsulas de fexofenadina co-granuladas se desvelan en la presente invención. Estas microcápsulas y las composiciones farmacéuticas que las comprenden tienen contenido de fármaco adecuado y propiedades farmacéuticas deseables, que incluyen una rápida velocidad de disolución de la fexofenadina combinada con un efecto de enmascaramiento del sabor.

60 [0010] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con la inflamación, tales como rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica. Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un individuo. El método comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende microcápsulas de liberación inmediata de sabor enmascarado, en las que las microcápsulas comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua.

65

Descripción detallada de la invención

[0011] Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan por referencia para todos los fines.

5 **[0012]** Como se usa en el presente documento, el término "peso de recubrimiento" se refiere al peso seco del recubrimiento de microcápsula dividido entre el peso de la microcápsula entera, multiplicado por 100. Por ejemplo, un peso de recubrimiento del 20 % significa que para la microcápsula dada, el recubrimiento constituye el 20 % del peso de la microcápsula.

10 **[0013]** Como se usa en el presente documento, el término "peso de recubrimiento promedio" se refiere al valor medio del peso de recubrimiento para una población de microcápsulas. Por ejemplo, si la mitad de las microcápsulas en una población dada tienen un peso de recubrimiento del 10 % y la otra mitad tiene un peso de recubrimiento del 20 %, el peso de recubrimiento promedio para la población dada de microcápsulas es del 15 %.

15 **[0014]** Como se usa en el presente documento, el término "microcápsulas" se refiere a un fármaco (por ejemplo, fexofenadina o una sal, éster y/o solvato farmacéutico de la misma, o polimorfo de la misma) recubierto con un recubrimiento de polímero insoluble en agua.

20 **[0015]** Como se usa en el presente documento, el término "microencapsulación" se refiere a un proceso de recubrimiento de un fármaco con el polímero insoluble en agua.

[0016] Como se usa en el presente documento y a menos que se especifique de otro modo, las referencias a "fexofenadina" o una sal, éster, y/o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, o polimorfo de la misma.

25 **[0017]** Como se usa en el presente documento, el término "PA" significa "principio activo", por ejemplo, fexofenadina o una sal, éster, y/o solvato farmacéuticamente de la misma, o polimorfos de la misma.

30 **[0018]** La presente invención proporciona microcápsulas de fexofenadina, una composición farmacéutica que comprende microcápsulas co-granuladas de liberación inmediata de sabor enmascarado que comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua. Las microcápsulas de fexofenadina están en forma de microcápsulas co-granuladas y pueden comprender principios inactivos y excipientes adicionales. En una realización de la presente invención, la fexofenadina es clorhidrato de fexofenadina.

35 **[0019]** La fexofenadina de la presente invención puede ser cristalina o amorfa o combinaciones de las mismas. Cualquier forma cristalina de fexofenadina está incluida y puede usarse en la preparación de las microcápsulas, gránulo de microcápsula y microcápsulas co-granuladas de la presente invención.

40 **[0020]** El polímero insoluble en agua de la presente invención puede ser cualquier polímero insoluble en agua farmacéuticamente aceptable adecuado que forme un recubrimiento alrededor de las partículas de fexofenadina, y así da microcápsulas de fexofenadina que presentan propiedades de sabor enmascaro y liberación inmediata. Ejemplos de polímeros insolubles en agua que pueden usarse en la presente invención incluyen etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, poli(acetato de vinilo), copolímeros de amonio-metacrilato y mezclas de la misma. En una realización, el polímero insoluble en agua de la invención es etilcelulosa.

45 **[0021]** La cantidad y el tipo de polímero en el recubrimiento contribuye a regular la liberación de la fexofenadina, haciendo posible modular el grado de enmascaramiento del sabor y/o la liberación de fexofenadina. En la presente invención, el polímero de recubrimiento es insoluble en agua. El peso de recubrimiento promedio de las microcápsulas de la presente invención es de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 40 %, que incluye
50 aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 13 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, o aproximadamente el 40 %. Normalmente, el peso de recubrimiento promedio de las microcápsulas de la presente invención es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 %. Más normalmente, el peso de recubrimiento promedio es de aproximadamente el 13 % a
55 aproximadamente el 18 %. En una realización de la presente invención, las microcápsulas tienen un peso de recubrimiento promedio de aproximadamente el 15 %.

60 **[0022]** La humectabilidad del recubrimiento insoluble en agua de las microcápsulas puede mejorarse mediante tratamiento con tensioactivos. Puede aplicarse una capa de tensioactivo a las microcápsulas suspendiéndolas en una disolución que contiene el tensioactivo, o por proceso de pulverización en lecho fluido. La solución de tensioactivo incluye al menos un tensioactivo y opcionalmente otros componentes tales como deslizantes o agentes antiadherentes. El tensioactivo debe ser soluble en un disolvente en el que el polímero de recubrimiento es prácticamente insoluble bajo las condiciones relevantes, tales como, por ejemplo, a temperatura ambiente. Tensioactivos adecuados incluyen docusato de sodio (DOSS), laurilsulfato de sodio, éster de ácido graso de sacarosa, Tween, Lutrol F68, oleato de sorbitano, laurato de sorbitano, etc. Otros agentes humectantes pueden elegirse de entre: hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol 600, 1000, 3350 y 6000. En una realización, el tensioactivo es

en un sentido % en peso/peso a aproximadamente 10 % en peso/peso. Normalmente, la concentración de tensioactivo en la solución está entre aproximadamente el 0,25 % en peso/peso y aproximadamente el 2 % en peso/peso, o entre aproximadamente el 0,5 % en peso/peso y aproximadamente el 1,5 % en peso/peso o entre el 0,45 y el 0,75 % en peso/peso. En una realización, la concentración de tensioactivo en la solución es aproximadamente 0,45, en otro aproximadamente el 0,6 % en peso/peso, en otro aproximadamente el 0,75 %, en otro aproximadamente el 1 % en peso/peso, en otra adicional aproximadamente el 1,5 % en peso/peso. Métodos de humectación también se describen en el documento US 6509034. Un agente antiadherente particular es dióxido de silicio.

[0023] Si fuera necesario, puede aplicarse una o más capas de recubrimiento protectoras adicionales (por ejemplo, Opadry Clear, etc.) sobre las microcápsulas de la invención.

[0024] Una realización adicional de la presente invención es un gránulo de microcápsulas de fexofenadina de sabor enmascarado recubiertas con un polímero insoluble en agua.

[0025] En la presente invención no menos del 80 % de las microcápsulas de liberación inmediata de sabor enmascarado de fexofenadina tienen una distribución del tamaño de partículas (DTP) inferior a 500 micrómetros; preferentemente no menos del 80 % de las microcápsulas tienen una DTP inferior a 355 micrómetros; incluso preferentemente, no menos del 80 % de las microcápsulas tienen una DTP inferior a 250 micrómetros. En una realización adicional, no menos del 80 % de las microcápsulas tienen distribución del tamaño de partículas inferior a 200 micrómetros. Las microcápsulas de liberación inmediata de sabor enmascarado también se usan para la preparación de las microcápsulas co-granuladas de liberación inmediata de sabor enmascarado.

[0026] Una realización adicional es un co-gránulo de microcápsulas recubiertas insolubles en agua y al menos un principio inactivo. Los co-gránulos se obtienen cuando las microcápsulas son granuladas con una porción de al menos un principio inactivo.

[0027] Los principios inactivos pueden elegirse, por ejemplo, del grupo que consiste en alcohol de azúcar y sacáridos, tales como sacarosa, goma xantana, beta-ciclodextrina, xilitol, sorbitol, manitol, lactosa, arabitol, isomalt, glicerol, alginato, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa o una mezcla de los mismos. Disgregantes en combinación con alcoholes de azúcar o sacáridos también pueden ser principios inactivos adecuados para ser añadidos a las microcápsulas o co-gránulos de fexofenadina.

[0028] El co-granulo de microcápsulas desvelado en el presente documento está compuesto por microcápsulas de fexofenadina que tienen un recubrimiento insoluble en agua y al menos un principio inactivo. Realizaciones particulares de relaciones de microcápsula: el (los) principio(s) inactivo(s) están entre 1:3 y 1:10, entre 1:5 y 1:8, y entre 1:6 o 1:7.

[0029] El co-granulo de microcápsulas de fexofenadina de la invención tiene una liberación de disolución comparable a la de las microcápsulas humedecidas. En una realización, el tamaño de partícula del co-gránulo es preferentemente inferior a 600 μm con una baja cantidad de gránulos por debajo de 125 μm . La reducida cantidad de fracción fina es relevante ya que esta fracción está casi totalmente compuesta de microcápsulas sin granular y la presencia de altos niveles de esta fracción podría correlacionarse con una baja homogeneidad del co-gránulo.

[0030] En una realización el co-gránulo tiene las siguientes características: relación 1:7; variación de homogeneidad < 5,0 %; fracción fina inferior a 125 μm < 5,0 %; fracción superior a 600 μm < 10,0 %; rendimiento del proceso aproximadamente 97,0 %. Otra realización particular de la invención es donde aquellos co-gránulos tienen las siguientes características: relación 1:7; variación de homogeneidad < 5,0 %; fracción fina inferior a 125 μm < 5,0 %; fracción superior a 600 μm < 5,0 %; rendimiento de proceso aproximadamente 97,0 %.

[0031] Una realización adicional de la presente invención es una mezcla de co-granulo de microcápsulas de fexofenadina y al menos un gránulo de principio inactivo. El gránulo de principio inactivo comprende uno o más principios inactivos, y puede elegirse, por ejemplo, del grupo que consiste en alcohol de azúcar y sacárido, tal como sacarosa, goma xantana, beta-ciclodextrina, xilitol, sorbitol, manitol, lactosa, arabitol, isomalt, glicerol, alginato, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa o una mezcla de los mismos. Disgregantes en combinación con alcoholes de azúcar o sacáridos también pueden ser principios inactivos adecuados para ser añadidos a los co-gránulos. Preferentemente, la mezcla (también llamada mezcla a granel) tiene el co-granulo de microcápsulas y el (los) principio(s) inactivo(s) granulados en una relación 1:1. El co-gránulo preferido comprende microcápsula de fexofenadina, sacarosa y goma xantana, y el principio inactivo granulado comprende sacarosa.

[0032] Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende las microcápsulas co-granuladas de sabor enmascarado de fexofenadina recubiertas con un polímero insoluble en agua. Dicha composición comprende microcápsulas de fexofenadina y adicionalmente al menos un principio inactivo que puede estar granulado o sin granular y/o al menos un excipiente.

[0033] En una realización de la invención, la composición farmacéutica de la invención comprende co-granulo de microcápsulas de fexofenadina mezcladas con al menos un principio inactivo que puede estar granulado o sin granular. Una realización particular de la invención es donde la composición farmacéutica tiene co-gránulos de microcápsulas y al menos un principio inactivo granulado en la relación 1:1.

[0034] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan liberación inmediata del principio activo, por ejemplo, clorhidrato de fexofenadina. En una realización, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 60 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8 (Farmacopea Japonesa). En otra realización, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 65 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En otra realización adicional, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 70 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En otra realización más, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 75 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En otra realización más, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 80 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En otra realización más, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 85 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En todavía otra realización, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 90 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8. En otra realización, las composiciones de la presente invención liberan al menos aproximadamente el 95 % del clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8.

[0035] En otra realización, las composiciones descritas anteriormente pueden combinarse con al menos un excipiente farmacéutico adicional. Excipientes para su uso en las composiciones o formas de dosificación de la presente invención incluyen cargas, diluyentes, deslizantes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamiento, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, emulsionante y/o agentes solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, edulcorantes, agentes humectantes, etc.

[0036] Ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH101, Avicel PH102, Ceolus KG-802, Ceolus KG-1000, Prosolv SMCC 50 o SMCC90, diversos grados de Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd., tales como, por ejemplo, los grados de 4.000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4.000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K; y los grados de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, goma xantana, ciclodextrina (por ejemplo, beta-ciclodextrina), agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de dicalcio hidratado), sulfato de calcio, carbonato cálcico, alginato de sodio, colágeno, etc., o combinaciones de los mismos.

[0037] Ejemplos específicos de diluyentes incluyen, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, goma xantana, beta-ciclodextrina, etc., y combinaciones de los mismos.

[0038] Ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato sódico, etc.

[0039] Otros excipientes incluyen, por ejemplo, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes de tamponamiento, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción, agentes para la liberación modificada, etc.

[0040] Ejemplos no limitantes de aromatizantes incluyen, por ejemplo, cereza, naranja, banana, fresa u otros aromas frutales aceptables, o mezclas de cereza, naranja, y otros aromas frutales aceptables, hasta, por ejemplo, aproximadamente el 3 % basado en el peso del comprimido. Además, las composiciones de la presente invención también pueden incluir uno o más edulcorantes tales como aspartamo, sucralosa, u otros edulcorantes farmacéuticamente aceptables, o mezclas de tales edulcorantes, hasta aproximadamente el 2 % en peso, basado en el peso del comprimido. Además, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más colorantes FD&C hasta, por ejemplo, el 0,5 % en peso, basado en el peso del comprimido.

[0041] Los antioxidantes incluyen, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol, etc.

[0042] Las microcápsulas de fexofenadina o las microcápsulas co-granuladas de la invención pueden formularse en una variedad de formas de dosificación finales que incluyen comprimidos (por ejemplo, masticables disgregantes por vía oral, dispersables, de rápida disolución, efervescentes), cápsulas de gelatina dura y con gránulos dispersables, suspensiones, sobres para suspensiones permanentes o extemporáneas, y sobres para administración directa en la boca.

[0043] Las microcápsulas o las microcápsulas co-granuladas de la invención o mezcla de las mismas también pueden formularse en un jarabe seco en presencia de principios inactivos adecuados y posibles excipientes adicionales. Una formulación de jarabe seco es un polvo de rápida disolución que se formula para facilitar el tragado. Puede administrarse directamente en forma de polvo, o primero hidratarse con un líquido, por ejemplo con 3-5 ml de agua en una cucharada o 15-50 ml de agua en un vaso. Métodos para llevar a cabo las formulaciones de jarabe seco se describen en la publicación de EE.UU. N.º 2008/0064713, incorporada en el presente documento por referencia para todos los fines.

[0044] El jarabe seco preferido consiste en co-granulo de microcápsulas de sabor enmascarado de fexofenadina en la relación 1:1 con respecto a los principios inactivos granulados; el co-gránulo tiene las siguientes características: las microcápsulas están en la relación 1:7 con respecto al principio inactivo; los co-gránulos contienen sacarosa y goma xantana, el principio inactivo granulado comprende sacarosa. El jarabe seco de fexofenadina según la presente invención tiene propiedades fisicoquímicas tales como tamaño de partícula, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor que son muy poco afectadas por la etapa de envasado. Este jarabe seco tiene alta homogeneidad. En una realización de la invención, el co-gránulo tiene variación de homogeneidad < 5,0 %; fracción fina inferior a 125 µm < 5,0 %; fracción superior a 600 µm < 5,0 %; rendimiento del proceso aproximadamente 97,0 %;

[0045] El jarabe seco se envasa en sobre o bolsa de tubo. Un sobre se elige según la capacidad para dosificar apropiadamente el producto, al peso de llenado mínimo alcanzable, al impacto de la tensión mecánica sobre el granulado; al uso de diferente configuración de envasado. Para sobre plano y los diferentes pesos de llenado puede usarse cualquier envase conocido. Pesos de llenado particulares son 300 y 600 mg, se aplican en el presente documento en la preparación de concentraciones de dosificación muy bajas del medicamento (15 y 30 mg). El envase final puede tener diferentes configuraciones, tales como bolsa de tubo o envase plano; un ejemplo de envase puede consistir en cinco cajas en línea unidas con una película de PE.

[0046] Las microcápsulas de sabor enmascarado de fexofenadina de la presente invención pueden prepararse por coacervación, que es una tecnología eficaz para producir microcápsulas de sabor enmascarado. El proceso de coacervación implica precipitar por sales macromoléculas en gotitas coloidales de tipo líquido en vez de sólido o agregados de gel. La coacervación puede llevarse a cabo como se describe en las patentes de EE.UU. N.º 5.252.337, 5.639.475, 6.139.865 y 6.495.160, cuyos contenidos enteros se incorporan expresamente por referencia en el presente documento para todos los fines.

[0047] Las microcápsulas de la presente invención pueden prepararse proporcionando una solución homogénea de un polímero insoluble en agua en un disolvente adecuado en el que el principio activo y, opcionalmente, aditivos de recubrimiento se dispersan en suspensión. La separación de fases puede entonces emplearse para producir la insolubilización del polímero insoluble en agua, que gelifica (coacerva) alrededor de las partículas de principio activo para formar las microcápsulas. La separación de fases puede realizarse, por ejemplo, mediante variación en la temperatura o en el pH o añadiendo al disolvente orgánico un agente inductor de la separación de fases (es decir, un agente inductor de fase) que produce la insolubilización del polímero insoluble en agua. Finalmente, las microcápsulas obtenidas se someten a endurecimiento, si se requiere, y se recuperan.

[0048] Más específicamente, el proceso de preparación de partículas de liberación inmediata de sabor enmascarado según la presente invención incluye las siguientes etapas: (a) disolver un polímero insoluble en agua en un disolvente orgánico; (b) suspender fexofenadina en el disolvente orgánico; (c) aplicar un recubrimiento del polímero insoluble en agua sobre la fexofenadina por separación de fases; y (d) separar las microcápsulas de dicho disolvente orgánico, por ejemplo filtrando, centrifugando; y (e) eliminar el disolvente orgánico residual secando las microcápsulas.

[0049] Como se trata anteriormente, la etapa de separación de fases puede llevarse a cabo por variación en la temperatura o en el pH, o añadiendo al disolvente orgánico un agente inductor de fases que produce la insolubilización del polímero insoluble en agua. En una realización, la etapa de separación de fases se realiza añadiendo al disolvente orgánico un agente inductor de fases. Agentes inductores de fases adecuados que pueden usarse en la presente invención incluyen polietileno, polioisobutileno, caucho de butilo, polibutadieno, polímeros metacrílicos de isopreno, polímeros de organosilicio tales como poldimetilsiloxano, parafina, etc. En una realización,

el agente inductor de fases es polietileno.

[0050] El disolvente orgánico puede ser un único disolvente orgánico o puede incluir una mezcla de disolventes orgánicos. Según el proceso de coacervación, el disolvente orgánico se elige para disolver el polímero de recubrimiento, pero no el principio activo. Disolventes orgánicos adecuados incluyen ciclohexano u otros disolventes de hidrocarburo. En una realización, el disolvente orgánico es ciclohexano.

[0051] Ejemplos no limitantes de polímeros insolubles en agua adecuados incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, poli(acetato de vinilo), copolímeros neutros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, y mezclas de los mismos. En una realización del proceso para preparar partículas de liberación inmediata de sabor enmascarado según la presente invención, el polímero insoluble en agua es etilcelulosa, el agente inductor de fases es polietileno, el disolvente es ciclohexano y la fexofenadina es clorhidrato de fexofenadina.

[0052] Los co-gránulos de microcápsulas de fexofenadina de sabor enmascarado se preparan co-granulando las microcápsulas (preparadas como se ha descrito anteriormente) con un principio inactivo (por ejemplo, alcohol de azúcar y/o sacárido) en forma de polvo fino en un lecho fluido pulverizando una solución de aglutinante. El proceso comprende las siguientes etapas: 1) microencapsulación de fexofenadina; 2) humectación opcional de las microcápsulas; 3) adición de microcápsulas de fexofenadina humedecidas o sin humedecer a principio(s) inactivo(s); 4) pulverización de la solución de unión; 5) secado de los gránulos; y 6) tamizado de los gránulos.

[0053] La granulación puede llevarse a cabo en un granulador convencional según técnicas convencionales. La solución de aglutinante está compuesta por uno o más principios inactivos, preferentemente está compuesta por dos principios inactivos; esto es particularmente adecuado para obtener una granulación eficiente de la microcápsula con la sacarosa. La solución de aglutinante está preferentemente compuesta de sacarosa y goma xantana. Otros principios inactivos pueden elegirse del grupo que consiste en azúcares, alcoholes de azúcares, sacáridos, azúcar/alcohol de azúcar en combinación con disgregantes.

[0054] Los siguientes parámetros se mantienen bajo control durante este proceso: la cantidad de solución de aglutinante; la relación entre microcápsulas húmedas y el (los) principio(s) inactivo(s); la tasa de pulverización de la solución de unión; la presión de atomización; el flujo de aire. El secado de los gránulos se realiza bajo las mismas condiciones controladas de temperatura del aire de entrada, flujo del aire de entrada, etc. Los gránulos se tamizan a través de una red de acero inoxidable de 840 µm.

[0055] El co-gránulo se mezcla entonces con el gránulo de principio(s) inactivo(s). La mezcla final comprende el co-gránulo anterior y el gránulo de principio(s) inactivo(s). En una realización particular, esta composición farmacéutica tiene el co-gránulo y el (los) principio(s) inactivo(s) granulado(s) en una relación 1:1.

[0056] El gránulo de principio(s) inactivo(s) particular está compuesto por sacarosa. El gránulo se obtiene por un proceso que comprende las siguientes etapas: 1) adición del (los) principio(s) inactivo(s); 2) pulverización de la solución de unión; 3) secado de los gránulos; y 4) tamizado y calibrado. Durante este proceso están controladas las siguientes condiciones experimentales: la cantidad de polvo granulado; la tasa de pulverización de la solución; la presión de atomización; y la humedad del aire de entrada. El flujo de aire se mantiene constante. Todas las etapas de secado se realizan en las mismas condiciones (temperatura del aire de entrada, flujo del aire de entrada, etc.). Los gránulos se tamizan a través de una red de acero inoxidable de 600 µm o 840 µm. Los gránulos mayores de 840 µm son forzados a través de un granulador de tamiz de 600 µm.

[0057] La mezcla del co-gránulo, los gránulos de principio(s) inactivo(s), junto con principios adicionales (tales como aroma, deslizantes) se realiza bajo velocidad de rotación controlada durante un tiempo de mezcla adecuado.

[0058] El proceso de preparación de jarabe seco de fexofenadina comprende las siguientes etapas diferentes: 1) microencapsular fexofenadina 2) humectación opcional de microcápsulas; 3) co-granulación de microcápsulas humedecidas o no humedecidas con al menos un principio inactivo (tal como sacarosa); 4) granulación por separado de principio(s) inactivo(s) (tales como sacarosa); 5) mezcla del co-gránulo de fexofenadina obtenido en la etapa 3) junto con el (los) principio(s) inactivo(s) granulado(s) (tales como sacarosa) obtenidos en la etapa 4) y con principios adicionales opcionales (tales como aromas y dióxido de silicio); y 6) envasado de la mezcla a granel de jarabe seco de fexofenadina de la etapa 5) en sobres.

[0059] La presente invención proporciona además un método de tratamiento de una afección relacionada con la inflamación en un individuo. El método comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición farmacéutica que comprende microcápsulas de liberación inmediata de sabor enmascarado, en el que las microcápsulas comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua. Las afecciones relacionadas con la inflamación que pueden tratarse según la presente invención incluyen rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica.

[0060] La dosis de clorhidrato de fexofenadina que va a administrarse a un individuo puede variar dependiendo de la edad del individuo que está tratándose, además de la indicación. Dosis comunes de clorhidrato de fexofenadina

son 15 mg dos veces al día, 30 mg dos veces al día, 60 mg dos veces al día y 180 mg una vez al día. Por consiguiente, formas de dosificación finales preparadas con las composiciones de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, 15 mg de clorhidrato de fexofenadina, 30 mg de clorhidrato de fexofenadina, 60 mg de clorhidrato de fexofenadina o 180 mg de clorhidrato de fexofenadina.

[0061] Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ilustración, y de ninguna forma deben interpretarse para limitar la presente invención.

Breve descripción de las figuras

[0062]

Figura 1: Fotomicrografías de microcápsulas de fexofenadina en ciclohexano Muestra 1 (peso de etilcelulosa promedio 10 %).

Figura 2: Fotomicrografías de microcápsulas de fexofenadina en ciclohexano Muestra 2 (peso de etilcelulosa promedio 13 %).

Figura 3: Fotomicrografías de microcápsulas de fexofenadina en ciclohexano Muestra 3 (peso de etilcelulosa promedio 15 %).

Figura 4: Fotomicrografías de microcápsulas de fexofenadina en ciclohexano Muestra 5 (peso de etilcelulosa promedio 17 %).

Figura 5: Fotomicrografías de microcápsulas de fexofenadina en ciclohexano Muestra 6 (peso de etilcelulosa promedio 20 %).

Figura 6: Fotomicrografía de microcápsula Muestra 4 - 15 % de etilcelulosa (aumentos 2,5X).

Figura 7: Fotomicrografía de microcápsula Muestra 7 - 20 % de etilcelulosa (aumentos 2,5X).

Figura 8: La distribución del tamaño de partículas (DTP) de microcápsulas con un 15 % de etilcelulosa.

Figura 9: Los perfiles de disolución de microcápsulas de fexofenadina, etilcelulosa 15 %, en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 (n=6).

Figura 10: Perfiles de disolución de microcápsulas de fexofenadina, con o sin 0,5 ml de DOSS 0,01 M en los medios de disolución.

Figura 11: Perfiles de disolución de fexofenadina de microcápsulas humedecidas industriales en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 (n=6).

Figura 12: Velocidad de disolución de fexofenadina de microcápsulas con tres niveles diferentes de peso de etilcelulosa promedio.

Figura 13: Perfiles de disolución en 2º fluido de JP de pH 6,8 de microcápsulas humectables a diferentes niveles de etilcelulosa.

Figura 14: Perfiles de disolución de microcápsulas de fexofenadina en diferentes medios de disolución.

Figura 15: Análisis del tamaño de partícula de gránulo de SG (MUESTRA 68), fracción seleccionada 250-600 µm.

Figura 16: Análisis del tamaño de partícula de gránulo de SGX (MUESTRA 69), fracción seleccionada 250-600 µm.

Figura 17: Análisis del tamaño de partícula de gránulo de SβCD (MUESTRA 70), fracción seleccionada 250-600 µm.

Figura 18: Velocidad de disolución de fexofenadina de microcápsulas con 13 % de peso de etilcelulosa promedio.

Figura 19: Velocidad de disolución de fexofenadina de formulaciones que contienen microcápsulas con 17 % de peso de etilcelulosa promedio.

Figura 20: Velocidad de disolución de fexofenadina de microcápsulas formuladas y sencillas con 20 % de peso de etilcelulosa promedio.

Figura 21: Perfiles de disolución a pH 6,8 (2º fluido de JP) de microcápsulas, 13 % de etilcelulosa (MUESTRA 8) y los prototipos correspondientes MUESTRA 36 - MUESTRA 32.

Figura 22: Perfiles de disolución a pH 6,8 (2º fluido de JP) de microcápsulas, 17 % de etilcelulosa (MUESTRA 9-D) y los prototipos correspondientes MUESTRA 37 - MUESTRA 39 - MUESTRA 33.

Figura 23: Perfiles de disolución a pH 6,8 (2º fluido de JP) de microcápsulas, 20 % de etilcelulosa (MUESTRA 6-D2) y el prototipo correspondiente MUESTRA 38.

Figura 24: Velocidad de disolución de microcápsulas con 13 % de peso de recubrimiento promedio (MUESTRA 8) en diversos medios de disolución.

Figura 25: Velocidades de disolución de producto formulado que contiene microcápsulas con 13 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 32) en diversos medios de disolución.

Figura 26: Velocidades de disolución de microcápsulas con 17 % de peso de recubrimiento promedio (MUESTRA 9-D) en diversos medios de disolución.

Figura 27: Velocidades de disolución de producto formulado que contiene microcápsulas con 17 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 33) en diversos medios de disolución.

Figura 28: El gráfico de radar describe la influencia de los parámetros de proceso sobre la formación de pequeñas partículas.

Parte experimental

1. Microcápsulas de fexofenadina

1.1 Métodos y equipo para la preparación de microcápsulas de fexofenadina

[0063] Se vierte ciclohexano en el reactor de microencapsulación. Entonces, con agitación continua, se añaden HCl de fexofenadina, etilcelulosa (EC) y polietileno. La mezcla se calienta y luego se enfría. Las microcápsulas se recuperan, y luego se lavan (una o más veces), se filtran y se secan durante la noche (aproximadamente 16 h) en una campana extractora o en una campana a 40 °C. El polvo se tamiza a través de un tamiz de 300 µm de abertura.

Tabla 1. El diagrama de flujo del proceso

| COMPONENTE | |
|---|--|
| Fexofenadina, Etilcelulosa, Epoleno ¹ , Ciclohexano ² | |
| ETAPA | |
| COACERVACIÓN CON SEPARACIÓN DE FASES | |
| LAVADO | |
| FILTRADO | |
| SECADO | |
| TAMIZADO | |
| EQUIPO | |
| Reactor Sistema de control EMO de la temperatura Agitador | |
| Sistema de filtración | |
| Sistema de filtración | |
| Campana, estufa | |
| Tamiz | |
| ¹ eliminado durante la etapa de lavado ² eliminado durante la etapa de secado | |

[0064] Se preparan varios lotes de microcápsulas; la cantidad de recubrimiento de etilcelulosa (% en peso/peso, calculada como el aumento de peso de la microcápsula) en las microcápsulas finales se resume en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Peso de recubrimiento promedio de las microcápsulas

| Partida | Peso de recubrimiento (%) |
|-----------|---------------------------|
| MUESTRA 1 | 10 |
| MUESTRA 2 | 13 |

| Partida | Peso de recubrimiento (%) |
|-----------|---------------------------|
| MUESTRA 3 | 15 |
| MUESTRA 4 | 15 |
| MUESTRA 5 | 17 |
| MUESTRA 6 | 20 |
| MUESTRA 7 | 20 |

[0065] Las microcápsulas se caracterizan por el aspecto, distribución del tamaño de partículas, contenido de disolvente residual y la velocidad de disolución. La evaluación microscópica al final del proceso de microencapsulación de los cinco lotes muestra una deposición de recubrimiento de polímero apropiada alrededor de las partículas de fexofenadina de acuerdo con la cantidad de polímero que se usa para preparar los diferentes lotes (véanse las **Figuras 1-5**).

[0066] Como se muestra en las **Figuras 6 y 7**, se encuentra que un aumento en el tamaño de partícula y nivel de aglomeración de las microcápsulas es proporcional a la cantidad de recubrimiento polimérico que se aplica. Las partículas muy pequeñas de fexofenadina se someten a un proceso parecido a la granulación, y forman agrupaciones de partículas discretas en el intervalo de tamaño de 50 a 200 micrómetros; se observa que el tamaño de agrupaciones aumenta con el nivel de polímero.

[0067] Se mide la distribución del tamaño de partículas (DTP) de las microcápsulas con un 15 % de recubrimiento (generada a partir de la MUESTRA 3). Se vierte una cantidad de microcápsulas en el intervalo de 25 g - 50 g en una botella de HDPE de 100 ml, el 0,2 % (peso/peso) de Syloid 244 (dióxido de silicio coloidal, WR Grace, Columbia, Maryland) se tamiza a través de tamices de 150 µm, se añade a las microcápsulas y se mezcla manualmente durante 2 minutos. La mezcla de microcápsulas y Syloid 244 se tamiza con un aparato digital Octagon durante 10 minutos a amplitud 7. Los resultados se informan en la **Figura 8**. La fracción fina de las microcápsulas por encima de 250 micrómetros no es menos del 80 %.

Tabla 3. Valores de ensayo para fexofenadina en lotes de microcápsulas con niveles de recubrimiento variados

| Muestra | Ensayo (mg/g) | |
|---|---------------|---------|
| | Encontrado | Teórico |
| MUESTRA 8 (13 % de peso de recubrimiento promedio) | 832,7 | 852,9 |
| MUESTRA 9-D (17 % de peso de recubrimiento promedio) | 802,1 | 813,7 |
| MUESTRA 6-D2 (20 % de peso de recubrimiento promedio) | 767,3 | 784,3 |

[0068] Como se muestra en la **Tabla 3**, los valores del ensayo de las microcápsulas son próximos a los valores teóricos (98-99 %).

[0069] La cantidad de disolvente residual (ciclohexano) es siempre inferior a 100 ppm para todas las microcápsulas que se preparan a escala de laboratorio.

1.2 Microencapsulación a escala industrial

[0070] Se preparan microcápsulas de fexofenadina a diferentes niveles de etilcelulosa (15, 18 y 20 %) por el proceso de coacervación en un reactor de acero inoxidable de 80 galones, y usando un aparato de lecho fluido para la etapa de secado. Se usan HCl de fexofenadina (código 1) y HCl de fexofenadina (código 2) para la preparación de microcápsulas. Se preparan microcápsulas con un 15 % de etilcelulosa (Muestra 71); la disolución "in vitro" de MUESTRA 72 y MUESTRA 73 (ambas se preparan con una fexofenadina de partida diferente (código 2)). No se diferencian diferencias significativas entre las microcápsulas que se preparan con diferentes lotes de PA (análisis estadístico no paramétrico de Mann-Whitney, $p=0,05$).

[0071] Se producen microcápsulas con niveles de etilcelulosa del 15, 18 y 20 %. Los ensayos de microencapsulación se llevan a cabo disponiendo el PA y el (los) principio(s) inactivo(s) en el reactor de 80 galones, luego añadiendo ciclohexano fresco. Los parámetros de temperatura y las condiciones de agitación del ciclo se establecen como se ha descrito previamente. Al final del ciclo térmico, se detiene la rotación de las palas y se deja que el producto sedimente. El sobrenadante se elimina usando una bomba de vacío, y se añade disolvente fresco. La mezcla se agita durante un corto tiempo. Posteriormente, las microcápsulas se dejan precipitar otra vez y parte del ciclohexano se elimina una segunda vez. Las microcápsulas se filtran entonces en un lecho fluido equipado con un tamiz de acero inoxidable de 70 µm en el fondo bajo atmósfera de nitrógeno inerte y a vacío. Después de la eliminación del disolvente, se seca la suspensión de microcápsulas en el mismo lecho fluido a un nivel de ciclohexano inferior a 3000 ppm. El producto que se obtiene se descarga manualmente de la cámara de lecho fluido y se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable de 840 µm.

Tabla 4. Composiciones de lotes de microcápsulas

| Material (Kg) | MUESTRA 74 15 % de EC | MUESTRA 75 15 % de EC | MUESTRA 76 15 % de EC | MUESTRA 77 15 % de EC |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Fexofenadina | 28,33 | 28,33 | 28,33 | 28,33 |
| Etilcelulosa | 5,00 | 5,00 | 5,00 | 5,00 |
| Lavado | No | No | Sí | Sí |
| Ensayo - experimental (mg/g) | 836,7 | 825,9 | 832,3 | 850,7 |

[0072] Los perfiles de disolución de las microcápsulas de fexofenadina en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 (nivel de etilcelulosa 15 %) se presentan en la **Figura 9**.

1.3 Prueba de disolución de microcápsulas

[0073] Los prototipos de microcápsula tienen humectabilidad mejorada cuando se añade una pequeña cantidad de un tensioactivo tal como DOSS a los medios de disolución.

[0074] Se realizan pruebas de disolución en microcápsulas añadiendo una pequeña cantidad de tensioactivos a los medios de disolución.

[0075] La **Figura 10** muestra el perfil de disolución de microcápsulas que tienen 15 % de EC (MUESTRA 4) con o sin 0,5 ml de DOSS 0,01 M en los medios de disolución.

[0076] La comparación con velocidades de disolución de las formulaciones de comprimido comerciales Allegra® se lleva a cabo usando una pala USP como se informa en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Disolución de microcápsula de fexofenadina y comprimidos Allegra®

| Muestra | EC | % de fármaco liberado (DE) | | | |
|---|------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 7 | 20 % | 17 (1) | 46 (4) | 77 (6) | 88 (2) |
| MUESTRA 4 | 15 % | 30 (1) | 78 (2) | 97 (1) | 95 (2) |
| MUESTRA 1 | 10 % | 92 (1) | 97 (1) | 96 (1) | 96 (1) |
| * Comprimidos Allegra® | | 79 (3) | 96 (3) | 98 (3) | 98 (3) |
| * Sin adición de 0,5 ml de solución 0,01 M de DOSS. | | | | | |

[0077] Esta comparación indica que a niveles del 15 % y 10 % de etilcelulosa, la solución de fexofenadina microencapsulada es similar a la de las formulaciones de comprimido. La evaluación del sabor indica que un 15 % de recubrimiento proporciona características de sabor aceptables.

[0078] Los valores de disolución usando un método de disolución analítico oficial usando un tampón de pH 6,8 (2º fluido para la prueba de disolución, JP15) y ensayos de los diferentes lotes de microcápsulas se resumen en las **Tablas 6-8**.

Tabla 6. Microcápsulas con ensayo de 15 % de EC y velocidad de disolución

| Muestra | Ensayo (mg/g) | | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 + 0,5 ml de DOSS 0,01 M % de fármaco liberado (DE) | | | |
|------------|---------------|-----------------|--|--------|--------|--------|
| | Valor teórico | Valor analítico | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 4 | 850 | 848,0 | 30 (1) | 78 (2) | 97 (1) | 95 (2) |
| MUESTRA 10 | 850 | 840,6 | 31 (2) | 74 (6) | 94 (2) | 96 (1) |
| MUESTRA 11 | 850 | 843,7 | 38 (2) | 85 (9) | 98 (2) | 98 (2) |

[0079] Se preparan microcápsulas con un 15 % de etilcelulosa (MUESTRA 71) y se humedecen (por el proceso *in situ* a escala de laboratorio, MUESTRA 71/A) y se compara la disolución en la **Tabla**.

Tabla 7. Microcápsulas con ensayo de 17 % de EC y velocidad de disolución

| Lote | Ensayo (mg/g) | | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 + 0,5 ml de DOSS 0,01 M % de fármaco liberado (DE) | | | |
|------------|---------------|-----------------|--|--------|--------|--------|
| | Valor teórico | Valor analítico | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 12 | 830 | 824,7 | 22 (2) | 56 (3) | 83 (2) | 92 (1) |
| MUESTRA 13 | 830 | 826,7 | 23 (2) | 58 (7) | 82 (3) | 91 (1) |
| MUESTRA 9 | 830 | 815,3 | 23 (1) | 55 (1) | 85 (4) | 93 (1) |

1.4 Preparación de microcápsulas humedecidas

[0080] La naturaleza hidrófoba de la etilcelulosa da lugar a algunos inconvenientes cuando las microcápsulas se usan en entorno acuoso. Cuando la forma de dosificación acabada que contiene tales microcápsulas se pone en un vaso de agua, las microcápsulas hidrófobas tienden a flotar y formar agregados (por ejemplo, grumos o agrupaciones) y algunas tienden a unirse a la pared del vaso.

[0081] La humectabilidad mejorada de las microcápsulas se logra tratando las microcápsulas con una cantidad mínima de un tensioactivo (tratamiento humectante). Se investigan varios principios humectantes diferentes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio; docusato de sodio; éster de ácido graso de sacarosa; hidroxipropilcelulosa y polietilenglicol 600, 1000, 3350 y 6000, Lutrol F68; etc.).

[0082] El tratamiento humectado de las microcápsulas que se realiza con tensioactivos se lleva a cabo o bien suspendiendo las microcápsulas en una solución de tensioactivo, o bien pulverizando las microcápsulas con una solución de tensioactivo usando, por ejemplo, un recubrimiento de lecho fluido como se describe más adelante u otro equipo adecuado.

[0083] Proceso humectante por suspensión. El proceso se lleva a cabo suspendiendo las microcápsulas (por ejemplo, MUESTRA 3, 15 % de peso de recubrimiento promedio) en soluciones diluidas de docusato de sodio (DOSS) en ciclohexano. La suspensión se mezcla durante aproximadamente 15 min a 200 rpm, y entonces se añade Syloid 244 a la mezcla con agitación. Las microcápsulas se recuperan por filtración usando equipo convencional. Las microcápsulas se secan entonces a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y se tamizan usando un tamiz de 300 micrómetros. La solución de DOSS que se añade a las microcápsulas contiene preferentemente más del 0,25 % de DOSS. Se preparan los siguientes lotes: MUESTRA 8 (13 % de peso de recubrimiento promedio), MUESTRA 19-D (15 % de peso de recubrimiento promedio), MUESTRA 9-D (17 % de peso de recubrimiento promedio) y MUESTRA 6-D (20 % de peso de recubrimiento promedio).

[0084] Proceso humectante por lecho fluido. El proceso se realiza usando una recubridora de lecho fluido que está equipada con un inserto Wurster, y recubriendo microcápsulas con una solución de tensioactivo según procedimientos de pulverización estándar. Las microcápsulas tratadas se tamizan entonces a través de un tamiz de 300 micrómetros. Se prepara la MUESTRA 20-D, que tiene 15 % de peso de EC promedio. Las microcápsulas humedecidas que se obtienen son fácilmente suspensibles en entorno acuoso sin que dé lugar a agregación significativa y repelencia del agua. La reproducibilidad del tratamiento humectante se comprueba por la prueba de disolución. Se comprueban valores de disolución "in vitro", ensayo e impureza de los lotes de microcápsulas como se informa en la siguiente parte.

[0085] Tratamiento humectante a escala de laboratorio. Se lleva a cabo el proceso humectante en un aparato de lecho fluido de pulverización superior aplicando una solución acuosa de docusato de sodio y dióxido de silicio disperso. Se aplican tres niveles diferentes de tensioactivos: 0,45, 0,60 y 0,75 % sobre 400 g de microcápsulas MUESTRA 78 (15 % de EC). Los resultados que se obtienen se enumeran en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Valores de disolución "in vitro", y ensayo de fármaco para diferentes lotes.

| Lote | Docusato de Na (%) | Dióxido de silicio (%) | Fexofenadina (mg/g) | Tampón DRT 2º fluido de JP de pH 6,8 | | | | |
|------------|--------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 5 min | 10 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 14 | 0,75 % | 2,25 % | 824,5 | 82±2 | 95±2 | 94±1 | 95±1 | 94±1 |
| MUESTRA 15 | 0,60 % | 2,27 % | 825,7 | 84±1 | 94±2 | 94±1 | 94±1 | 93±1 |
| MUESTRA 16 | 0,45 % | 2,27 % | 826,8 | 76±2 | 91±1 | 93±1 | 93±1 | 93±1 |

[0086] Tratamiento humectante a escala industrial. Se lleva a cabo el tratamiento humectante a escala industrial directamente en un aparato de lecho fluido de 18 pulgadas, y se producen una serie de lotes de microcápsulas humedecidas MUESTRA 17 y MUESTRA 18. La dispersión de humectación se carga en el lecho fluido usando una bomba de Watson-Marlow equipada con un tubo Marprene®. La composición teórica se informa en la **Tabla 9** y los perfiles de disolución se muestran en la **Tabla 10** y **Figura 11**, respectivamente. Adicionalmente, se mide el contenido de agua (análisis de Karl Fisher) de la MUESTRA 18 (0,38 %).

Tabla 9. Composición teórica de microcápsulas humedecidas industriales.

| lote | Mic. de fexofenadina (%) | Docusato (%) | Dióxido de silicio (%) | Ensayo de fármaco (mg/g) | Ensayo de DOSS (mg/g) |
|------------|---------------------------------------|--------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| MUESTRA 17 | MUESTRA 78 (recubrimiento 15 %) 97,13 | 0,60 | 2,27 | 805,2±3,3 | 5,9±0,1 |
| MUESTRA 18 | MUESTRA 78 (recubrimiento 15 %) 97,13 | 0,60 | 2,27 | 819,7±1,8 | 5,7±0,2 |

Tabla 10. Valores de disolución "*in vitro*" de microcápsulas humedecidas industriales.

| lote | Valores en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 | | | | | |
|------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 5 min | 10 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
| MUESTRA 17 | 66±3 | 90±2 | 94±1 | 95±1 | 94±1 | 94±1 |
| MUESTRA 18 | 69±1 | 90±2 | 93±1 | 94±0 | 94±0 | 94±1 |

1.5 Análisis y prueba de disolución de microcápsulas humedecidas

- 5 [0087] Se analizan el ensayo y las impurezas para diferentes muestras.

Tabla 11. Impurezas totales de microcápsulas humedecidas preparadas con diferentes cantidades de EC

| Muestra | Impureza (%) | | |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------|
| | MDL 102,038 | Desconocida | Total |
| MUESTRA 8 (13 % de recubrimiento) | 0,03 | 0,05 | 0,08 |
| MUESTRA 9-D (17 % de recubrimiento) | 0,03 | 0,04 | 0,07 |
| MUESTRA 6-D2 (20 % de recubrimiento) | 0,04 | 0,05 | 0,09 |

- 10 [0088] Como se muestra en la **Tabla 11**, los valores del ensayo de las microcápsulas humedecidas son próximos a los valores teóricos (98-99 %) y el nivel de impurezas total es inferior al 0,1 % para todas las muestras probadas.

[0089] La disolución de microcápsulas humedecidas se lleva a cabo usando 2º fluido de JP de pH 6,8. Estos resultados se resumen en la **Tabla 12** a continuación y algunos de ellos también se presentan como un gráfico en la **Figura 12**.

Tabla 12. Porcentaje de liberación de fexofenadina de microcápsulas humedecidas en diversos momentos de tiempo para cuatro niveles de etilcelulosa diferentes

| Muestra | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 8 (13 % de recubrimiento) | 0 | 59 (4) | 97 (4) | 98 (1) | 97 (1) |
| MUESTRA 19-D (15 % de recubrimiento) | 0 | 44 (2) | 90 (3) | 97 (1) | 96 (1) |
| MUESTRA 9-D (17 % de recubrimiento) | 0 | 34 (3) | 83 (5) | 97 (2) | 97 (1) |
| MUESTRA 6-D2 (20 % de recubrimiento) | 0 | 24 (1) | 62 (3) | 89 (1) | 97 (1) |
| MUESTRA 20-D (15 % de recubrimiento) | 0 | 81 (4) | 95 (2) | 95 (2) | 95 (2) |

- 20 [0090] Muestras con niveles de peso de recubrimiento promedio del 13 %, 15 % y 17 % liberan 80 % de la fexofenadina en el plazo de 15 minutos. La velocidad de disolución está de acuerdo con el nivel de EC; es decir, muestras con niveles de recubrimiento más altos presentan una velocidad de disolución más lenta, mientras que muestras con niveles de recubrimiento más bajos presentan una velocidad de liberación más rápida. En particular, el lote tratado con un tensioactivo aplicado con lecho fluido (MUESTRA 20-D) tiene una velocidad de liberación más rápida (80 % de liberación en el plazo de 5 minutos) (véase también la **Figura 13**).

25 [0091] Ensayo de los lotes de microcápsulas humedecidas y sus valores de disolución "*in vitro*" se resumen en las **Tablas 13-20**.

Tabla 13. Ensayo de microcápsulas con 13 % de EC con tratamiento humectante

| Muestra | Ensayo (mg/g) | |
|--------------|---------------|-----------------|
| | Valor teórico | Valor analítico |
| MUESTRA 21-D | 852,9 | 826,2 |
| MUESTRA 22-D | 852,9 | 826,0 |
| MUESTRA 23-D | 852,9 | 832,7 |

Tabla 14. Ensayo de microcápsulas con 15 % de EC con tratamiento humectante

| Muestra | Ensayo (mg/g) | |
|---------------|---------------|-----------------|
| | Valor teórico | Valor analítico |
| MUESTRA 24-D | 833,3 | N.A. |
| MUESTRA 11-D | 833,3 | 828,9 |
| MUESTRA 25-D1 | 833,3 | N.A. |
| MUESTRA 26-D1 | 833,3 | N.A. |

Tabla 15. Ensayo de microcápsulas con 17 % de EC con tratamiento humectante

| Muestra | Ensayo (mg/g) | |
|--------------|---------------|-----------------|
| | Valor teórico | Valor analítico |
| MUESTRA 12-D | 813,7 | 799,6 |
| MUESTRA 13-D | 813,7 | 805,1 |

| | Ensayo (mg/g) | |
|-------------|---------------|-----------------|
| Muestra | Valor teórico | Valor analítico |
| MUESTRA 9-D | 813,7 | 802,1 |

Tabla 16. Ensayo de microcápsulas con 20 % de EC con tratamiento humectante

| | Ensayo (mg/g) | |
|--------------|---------------|-----------------|
| Muestra | Valor teórico | Valor analítico |
| MUESTRA 6-D2 | 784,3 | 767,3 |
| MUESTRA 27-D | 784,3 | N.A. |

Tabla 17. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 13 % de EC con tratamiento humectante

| | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8. Sin tensioactivo añadido fármaco liberado (DE) n=3 | | | |
|--------------|---|--------|--------|--------|
| Muestra | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 21-D | 60 (3) | 95 (1) | 96 (2) | 95 (1) |
| MUESTRA 22-D | 55 (5) | 95 (1) | 96 (1) | 96 (1) |

5

Tabla 18. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 15 % de EC con tratamiento humectante

| | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8. Sin tensioactivo añadido fármaco liberado (DE) n=3 | | | |
|---------------|---|--------|--------|--------|
| Muestra | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 24-D | 52 (1) | 95 (1) | 98 (1) | 98 (1) |
| MUESTRA 11-D | 47 (2) | 93 (3) | 97 (1) | 97 (1) |
| MUESTRA 25-D1 | 51 (4) | 92 (2) | 96 (1) | 95 (1) |
| MUESTRA 26-D1 | 44 (2) | 90 (3) | 97 (1) | 96 (1) |

Tabla 19. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 17 % de EC con tratamiento humectante

| | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8. Sin tensioactivo añadido fármaco liberado (DE) n=3 | | | |
|--------------|---|--------|--------|--------|
| Muestra | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 12-D | 30 (2) | 77 (7) | 98 (2) | 99 (1) |
| MUESTRA 13-D | 33 (2) | 82 (3) | 99 (2) | 99 (1) |

10

Tabla 20. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 20 % de EC con tratamiento humectante

| | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8. Sin tensioactivo añadido fármaco liberado (DE) n=3 | | | |
|--------------|---|--------|--------|--------|
| Muestra | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 27-D | 20 (1) | 56 (2) | 85 (1) | 96(1) |

[0092] Los valores de disoluciones "*in vitro*" están de acuerdo con cantidad de etilcelulosa que se aplica. La variabilidad de lote a lote, entre las muestras con el mismo nivel de recubrimiento, se reduce significativamente debido a la humectabilidad mejorada y la capacidad de dispersión de las microcápsulas. Comparando el perfil de disolución de estas microcápsulas humedecidas con las microcápsulas sin humedecer correspondientes se muestra que estas microcápsulas humedecidas en medio sin tensioactivo presentan un perfil de disolución más alto (**Tablas 21-24**).

15

Tabla 21. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 13 % de etilcelulosa con o sin tratamiento humectante

| Muestra | Mic humedecidas | 0,5 ml de DOSS 0,01 M añadido | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 % fármaco liberado (DE) | | | |
|--------------|--------------------|-------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 21 | no | Sí | 50 (1) | 94 (2) | 97 (1) | 96 (1) |
| MUESTRA 21-D | sí | No | 60 (3) | 95 (1) | 96 (2) | 95 (1) |

20

Tabla 22. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 15 % de etilcelulosa con o sin tratamiento humectante

| Muestra | Mic humedecidas | 0,5 ml de DOSS 0,01 M añadido | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 % fármaco liberado (DE) | | | |
|--------------|--------------------|-------------------------------------|---|--------|--------|--------|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 11 | no | Sí | 38 (2) | 85 (9) | 98 (2) | 98 (2) |
| MUESTRA 28-D | sí | No | 47 (2) | 93 (3) | 97 (1) | 97 (1) |

25

Tabla 23. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 17 % de etilcelulosa con o sin tratamiento humectante

| Muestra | Mic humedecidas | 0,5 ml de DOSS 0,01 M añadido | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 % fármaco liberado (DE) | | | |
|--------------|-----------------|-------------------------------|--|--------|--------|--------|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 12 | No | Sí | 22 (2) | 56 (3) | 83 (2) | 92 (1) |
| MUESTRA 12-D | Sí | No | 30 (2) | 77 (7) | 98 (2) | 99 (1) |

Tabla 24. Valores de disoluciones "*in vitro*" de microcápsulas con 20 % de etilcelulosa con o sin tratamiento humectante

| Muestra | Mic humedecidas | 0,5 ml de DOSS 0,01 M añadido | Tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 % fármaco liberado (DE) | | | |
|--------------|-----------------|-------------------------------|--|--------|--------|--------|
| | | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 27 | No | Sí | 15 (1) | 39 (3) | 63 (4) | 83 (6) |
| MUESTRA 27-D | Sí | No | 20 (1) | 56 (2) | 85 (1) | 96(1) |

[0093] Las microcápsulas humedecidas demuestran humectabilidad y dispersabilidad aceptables en todos los medios que se prueban, sin la necesidad de añadir tensioactivo al tampón de medio de disolución. La **Figura 14** compara los perfiles de disolución de microcápsulas de fexofenadina en diferentes medios con y sin tratamiento humectante.

[0094] A partir de los datos anteriores puede demostrarse que: microcápsulas de sabor enmascarado pequeñas (aproximadamente 200 µm) son fácilmente dispersables en agua; además, se logra un perfil de liberación adecuado.

1.6 Análisis de lotes de microcápsulas con disolvente residual

[0095] Se mide el ciclohexano residual en microcápsulas humedecidas y sin humedecer que se preparan con diferentes niveles de recubrimiento a menos de 100 ppm, basándose en el peso de las microcápsulas. Los datos se resumen en la **Tabla 25**:

Tabla 25. Disolvente residual de microcápsulas humedecidas y sin humedecer preparadas con diferentes cantidades de etilcelulosa

| Muestra | Etilcelulosa | Tratamiento humectante | Ciclohexano residual |
|--------------|--------------|------------------------|----------------------|
| MUESTRA 12 | 17 % | no | 21 ppm |
| MUESTRA 12-D | 17 % | sí | 15 ppm |
| MUESTRA 11 | 15 % | no | 26 ppm |
| MUESTRA 11-D | 15 % | sí | 17 ppm |
| MUESTRA 6-D2 | 20 % | sí | 13 ppm |
| MUESTRA 29 | 25 % | no | 27 ppm |
| MUESTRA 29-D | 25 % | Sí | 36 ppm |

A partir de los anteriores es evidente que el ciclohexano residual está dentro de los límites de ICH, como se informa en la directriz Q3C(R3).

2. Preparación de microcápsulas de fexofenadina formuladas

[0096] Se formulan microcápsulas de fexofenadina con una serie de principio(s) inactivo(s) externo(s) y/o excipiente(s) para preparar y caracterizar gránulos prototipo que: 1) son compatibles con las microcápsulas; 2) reducen adicionalmente el sabor amargo de la fexofenadina; 3) hacen que las microcápsulas sean más fáciles de tragar; 4) hacen que las microcápsulas sean más fáciles de dispersar en agua; y/o 5) obtienen microcápsulas que se dispersan y suspenden fácilmente en agua.

2.1 Selección de principio(s) inactivo(s)

[0097] Se hace la selección del (de los) principio(s) inactivo(s) y se preparan mezclas binarias de fexofenadina y el (los) principio(s) inactivo(s) evaluado(s) en diversas relaciones de fármaco con respecto a principio(s) inactivo(s) y se guardan a 50 °C, condiciones húmedas y secas, en viales de vidrio herméticamente sellados. A tiempos fijos, se evalúa la estabilidad química de las mezclas por prueba de HPLC. Generalmente, los resultados indican que el PA con el (los) principio(s) inactivo(s) seleccionado(s) son razonablemente estables en condiciones normales de temperatura y humedad.

[0098] También se usan diferentes principio(s) inactivo(s) para evaluar la capacidad de las microcápsulas para dispersarse/suspenderse (20 ml de agua destilada, 36 mg de microcápsulas), se informan en la **Tabla 26**:

Tabla 26. Evaluación visual de la suspensión/dispersión de microcápsula de fexofenadina combinada con diferente(s) principio(s) inactivo(s)

| Principio(s) inactivo(s) | Calidad de la suspensión |
|--|--------------------------|
| Sacarosa | Buena |
| Xilitol | Buena |
| Sorbitol | Aceptable |
| Manitol | Aceptable |
| Lactosa monohidratada | Buena |
| MCC y carboximetilcelulosa de sodio (Geolus®RC-A591NF) | Aceptable |
| β-Ciclodextrina | Buena |

[0099] Se llevan a cabo dos enfoques de formulación: Mezcla directa de microcápsulas de fexofenadina con producto granulado (excipientes) y granulación en lecho fluido de fexofenadina con parte de la sacarosa que va a mezclarse además con sacarosa granulada adicional hasta dilución final.

2.2 Preparación de gránulos y análisis

[0100] Se producen tres tipos de gránulos por lecho fluidizado de pulverización superior: 1) un gránulo de sacarosa (SG); 2) un gránulo de sacarosa-goma xantana (SGX); y 3) un gránulo de sacarosa-β ciclodextrina (SβCD). Se selecciona la técnica de granulación en lecho fluido para producir gránulos blandos con un tamaño de partícula uniforme y con la capacidad de disolverse rápidamente en agua.

[0101] Se obtiene SG granulando la sacarosa con una disolución acuosa de sacarosa (5 % en peso/peso). Se seca el producto resultante y se selecciona la fracción de gránulo entre 250-600 μm. Se caracterizan el tamaño de partícula y la densidad aparente (0,5 g/ml) de los gránulos resultantes (**Figura 15**).

[0102] Se prepara SGX granulando la sacarosa primero con una solución acuosa de sacarosa (5 % en peso/peso) y luego, con suspensión acuosa-alcohólica de goma xantana. Se seca el producto resultante y se selecciona la fracción de gránulo entre 250-600 μm. Se caracterizan el tamaño de partícula, la densidad aparente (0,5 g/ml) y el contenido de etanol residual (< 100 ppm) del gránulo resultante (**Figura 16**).

[0103] Se produce SβCD granulando una mezcla en polvo de sacarosa y β-ciclodextrina (2:1 peso/peso) con una disolución acuosa de sacarosa (5 % en peso/peso). Se seca el producto resultante y se selecciona la fracción de gránulo entre 250-600 μm. Se evalúan el tamaño de partícula y la densidad aparente (0,4 g/ml) del producto resultante (**Figura 17**).

[0104] Las composiciones de estos tres gránulos se describen en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Composición teórica de gránulos

| | SG | SGX | SβCD |
|-----------------|---------|--------|--------|
| Sacarosa | 100,0 % | 98,5 % | 66,8 % |
| Goma xantana | - | 1,5 % | - |
| β-ciclodextrina | - | - | 33,2 % |

2.3 Preparación de mezclas de microcápsula de fexofenadina/gránulos

2.3.1 Primer conjunto de los ejemplos de microcápsula de fexofenadina mezclada con gránulos de SGX, SG y SBCD

[0105] Las muestras se preparan usando microcápsulas de HCl de fexofenadina a tres niveles diferentes de peso de EC promedio (13 %, 17 % y 20 %). Todas las muestras contienen un co-gránulo de goma xantana y sacarosa (400 mg). Además de estos materiales, cada muestra contiene una cantidad de gránulos de sacarosa (150 mg) tanto solos como en combinación con un principio(s) inactivo(s) adicional(es), tales como, por ejemplo, β-ciclodextrina (Beta CDX). La única excepción a esto es la MUESTRA 39, que no contuvo ningún gránulo de sacarosa adicional.

[0106] Se añaden excipientes adicionales en MUESTRA 30, MUESTRA 31, MUESTRA 32, MUESTRA 33 y MUESTRA 34. Se añaden aromatizantes a MUESTRA 30 y MUESTRA 31, mientras que se añade β-ciclodextrina (BCD) a MUESTRA 32, MUESTRA 33 y MUESTRA 34.

[0107] También se prepara una muestra de placebo (MUESTRA 35). Contiene talco microencapsulado en lugar de HCl de fexofenadina. La **Tabla 28**, a continuación, resume las composiciones cualitativas y cuantitativas de los lotes.

Tabla 28. Composición de los lotes

| Prototipo de sobre | Microcápsula | | Gránulos de sacarosa + goma xantana (SGX) | Gránulos de sacarosa (SG) | Gránulo de sacarosa + BCD (SBCD) | Gránulo de sacarosa + yogurt | Gránulos de sacarosa + fresa | mg/ sobre |
|--------------------|---------------|---------|---|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------|
| | Lote | % de EC | | | | | | |
| MUESTRA 32 | MUESTRA 23--D | 13 | 400 | | 150 | | | 586,0 |
| MUESTRA 36 | MUESTRA 23--D | 13 | 400 | 150 | | | | 586,0 |
| MUESTRA 39 | MUESTRA 9--D | 17 | 400 | | | | | 437,4 |
| MUESTRA 33 | MUESTRA 9--D | 17 | 400 | | 150 | | | 587,4 |
| MUESTRA 37 | MUESTRA 9--D | 17 | 400 | 150 | | | | 587,4 |
| MUESTRA 35 | U9A032 E 36 | Placabo | 400 | 150 | | | | 586,0 |
| MUESTRA 34 | MUESTRA 23--D | 13 | 400 | | 150 | | | 586,0 |
| MUESTRA 38 | MUESTRA 6--D2 | 20 | 400 | 150 | | | | 588,5 |
| MUESTRA 30 | MUESTRA 6--D2 | 20 | 400 | | | | 150 | 588,5 |
| MUESTRA 31 | MUESTRA 6--D2 | 20 | 400 | | | 150 | | 588,5 |

[0108] Se caracteriza la homogeneidad de la dispersión de los gránulos resultantes antes y después de agitar/remover en 20 ml de agua.

[0109] Adicionalmente, también se evalúan criterios tales como la sedimentación/deposición/flotación, capacidad de resuspensión, residuos después del vertido y disolución a pH 6,8 JP, HCl 1 mM (pH 3,0) y agua destilada de la mezcla de microcápsula de fexofenadina/gránulo.

[0110] Se realiza la prueba de humectabilidad y dispersión en un vaso de precipitados de vidrio de 50 ml con 20 ml de agua desmineralizada a temperatura ambiente (20-25 °C). Específicamente, se pesa una cantidad de microcápsulas correspondientes a 30 mg de HCl de fexofenadina y el (los) principio(s) inactivo(s) seleccionado(s) y se vierte en el vaso de precipitados. La mezcla se agita suavemente durante 10 segundos y se observa la tendencia para formar aglomerados, flotación, deposición, precipitación durante 30 segundos. Finalmente, la suspensión se agita otra vez durante 2 segundos y vierte, y se evalúa cualquier residuo en el vaso de precipitados. Finalmente, se evalúan la sensación en la boca y las características de enmascaramiento del sabor de la mezcla de microcápsula de fexofenadina/gránulo administrando el polvo en la boca o en una cucharada con algunos mililitros de agua. La máxima cantidad de principio(s) inactivo(s) externo(s) y/o excipientes que se añade a estos lotes de microcápsulas de fexofenadina (≈ 36 mg) es 550 mg.

2.3.1.1 Disolución de mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos

[0111] Se llevan a cabo una serie de pruebas usando microcápsulas de fexofenadina recubiertas con una cantidad de etilcelulosa que oscila del 13 % al 20 %, y se mezclan con los tres tipos diferentes de gránulos, como se ha descrito anteriormente en la **Tabla 28**. Los ensayos de humectabilidad/dispersión muestran que la combinación de gránulos con las microcápsulas de fexofenadina no tuvo un impacto negativo sobre su humectabilidad y dispersión en agua. Además, se muestra buena dispersabilidad para las formulaciones que usan una cantidad limitada de líquido (cucharada).

[0112] La MUESTRA 35 es un placebo preparado con microcápsulas de talco en lugar de HCl de fexofenadina. La MUESTRA 34 tiene la misma composición que la MUESTRA 32, y se prepara para confirmar la capacidad de enmascaramiento del sabor de las microcápsulas con el nivel de recubrimiento más bajo. Todos los prototipos se preparan con gránulos de SXG. El gránulo de S β CD se usa en algunas muestras (MUESTRA 32, MUESTRA 33, MUESTRA 34) para evaluar la influencia de este (estos) principio(s) inactivo(s) sobre la reducción del amargor. La MUESTRA 39 se prepara con un nivel reducido de principio(s) inactivo(s) para evaluar los efectos del nivel de principio(s) inactivo(s) sobre la sensación en la boca. También se evalúan prototipos aromatizados MUESTRA 30 y MUESTRA 31. Los perfiles de disolución de las muestras se informan en las siguientes **Tablas y Figuras**.

[0113] Las pruebas de enmascaramiento del sabor indicaron que todas las muestras generan una sensación de dulzor inmediata, seguido de un ligero amargor (después de 20-30 s). Sin embargo, este sabor amargo no es reconocido como desagradable.

[0114] Los resultados de la disolución de las mezclas de microcápsulas de fexofenadina / gránulos con un 13 %, 17 %, 20 % de polímero llevados a cabo usando 2^o fluido de JP de pH 6,8 se resumen en la **Tabla 29-31** y también se presentan como un gráfico en la **Figura 18, 19, 20**. Estos resultados se comparan con aquellos que se obtienen con microcápsulas sin formular.

Tabla 29. Porcentaje de liberación de fexofenadina de microcápsulas y dos mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos usando microcápsulas con un peso de etilcelulosa promedio del 13 %

| Muestra | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|---------------------------|-------------------------------------|--------|---------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 8 (microcápsulas) | 0 | 59 (4) | 97 (4) | 98 (1) | 97 (1) |
| MUESTRA 32 | 0 | 66 (2) | 96 (1) | 97 (1) | 96 (1) |
| MUESTRA 36 | 0 | 71 (2) | 100 (1) | 99 (1) | 98 (1) |

[0115] Las características de disolución de los productos son similares a las de las microcápsulas con un pequeño aumento en la velocidad de disolución registrada general.

Tabla 30. Porcentaje de liberación de fexofenadina de microcápsulas y dos mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos usando microcápsulas con un peso de EC promedio del 17 %

| Muestra | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|----------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 9-D (microcápsula) | 0 | 34 (3) | 83 (5) | 97 (2) | 97 (1) |
| MUESTRA 33 | 0 | 37 (1) | 84 (3) | 96 (2) | 95 (1) |
| MUESTRA 37 | 0 | 44 (3) | 90 (5) | 97 (0) | 96 (1) |
| MUESTRA 39 | 0 | 49 (2) | 93 (4) | 97 (1) | 96 (1) |

[0116] Las características de disolución de productos formulados son similares a las de las microcápsulas con un pequeño aumento en la velocidad de disolución registrada general.

[0117] La disolución de producto formulado que contiene microcápsulas con un peso de EC promedio del 20 % se lleva a cabo usando 2º fluido de JP de pH 6,8. Estos resultados se comparan con microcápsulas no formuladas. Estos resultados se resumen en la **Tabla 31** a continuación y también se presentan como un gráfico en la **Figura 20**.

Tabla 31. Porcentaje de liberación de fexofenadina de microcápsulas y dos mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos usando microcápsulas con un peso de EC promedio del 20 %

| Muestra | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 6-D2 (microcápsula) | 0 | 24 (1) | 62 (3) | 89 (1) | 97 (0) |
| MUESTRA 38 | 0 | 25 (1) | 60 (4) | 87 (5) | 92 (1) |

[0118] Para cada nivel de recubrimiento, la velocidad de disolución de los prototipos de microcápsula formulada es similar a la velocidad de disolución de las microcápsulas solas (véanse las **Figuras 21-23**). No pareció que el (los) principio(s) inactivo(s) seleccionado(s) afectaran el perfil de disolución de las microcápsulas.

[0119] La velocidad de disolución para lotes de producto formulado también se lleva a cabo usando microcápsulas con 13 % y 17 % de recubrimientos y se probaron con HCl 1 mM; y agua DI. Los resultados se informan en las siguientes **Tablas** que también incluyen los valores para la solución en 2º fluido de JP de pH 6,8 como se informó anteriormente, y se representan gráficamente en las **Figuras 24-27**.

Tabla 32. Velocidad de disolución de microcápsulas con 13 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 8) en diversos medios de disolución

| Medio de disolución | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| 2º fluido de JP de 6,8 | 0 | 59 (4) | 97 (4) | 98 (1) | 97 (1) |
| HCl 1 mM (pH 3,0) | 0 | 63 (1) | 98 (1) | 98 (0) | 98 (1) |
| Agua DI | 0 | 54 (4) | 95 (1) | 97 (1) | 97 (1) |

Tabla 33. Velocidad de disolución de mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos que contienen microcápsulas con 13 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 32) en diversos medios de disolución

| Medio de disolución | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| 2º fluido de JP de 6,8 | 0 | 66 (2) | 96 (1) | 97 (1) | 96 (1) |
| HCl 1 mM (pH 3,0) | 0 | 77 (3) | 98 (1) | 97 (1) | 97 (1) |
| Agua DI | 0 | 57 (1) | 90 (3) | 92 (3) | 92 (3) |

Tabla 34. Velocidades de disolución de microcápsulas con 17 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 9-D) en diversos medios de disolución

| Medio de disolución | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| 2º fluido de JP de 6,8 | 0 | 34 (3) | 83 (5) | 97 (2) | 97 (1) |
| HCl 1 mM (pH 3,0) | 0 | 36 (2) | 93 (2) | 97 (1) | 97 (1) |
| Agua DI | 0 | 35 (3) | 74 (3) | 88 (1) | 96 (1) |

[0120] Se informan velocidades de disolución del prototipo de sobre MUESTRA 33, que contiene la microcápsula MUESTRA 9-D (17 % de peso de etilcelulosa promedio) a continuación en la **Tabla 35**.

Tabla 35. Velocidades de disolución de mezclas de microcápsulas de fexofenadina/gránulos que contienen microcápsulas con 17 % de peso de etilcelulosa promedio (MUESTRA 33) en diversos medios de disolución

| Medio de disolución | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|------------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| 2º fluido de JP de 6,8 | 0 | 37 (1) | 84 (3) | 96 (2) | 95 (1) |
| HCl 1 mM (pH 3,0) | 0 | 52 (4) | 93 (3) | 96 (3) | 96 (2) |
| Agua DI | 0 | 41 (1) | 80 (1) | 89 (1) | 90 (0) |

[0121] Las velocidades de disolución de prototipos formulados son similares al perfil de disolución de las microcápsulas correspondientes. No parece que el (los) principio(s) inactivo(s) que se usan afecten el perfil de disolución de las microcápsulas.

2.3.2 Segundo conjunto de los ejemplos de microcápsulas de fexofenadina formuladas mezcladas con gránulos de SC y SGX)

[0122] Se prepara una segunda serie de productos de fexofenadina (Tabla 36). Estas composiciones se preparan basándose en los siguientes criterios: 1) los prototipos se formulan usando microcápsulas con 13 % o 15 % de recubrimiento; 2) no se usa β -ciclodextrina; 3) se usa una cantidad única de aroma, banana o fresa, para todos los prototipos; 4) el aroma se introduce en la formulación mezclado con el gránulo de SG y con una pequeña cantidad de dióxido de silicio.

Tabla 36. Composición de prototipos de fexofenadina – Segundo conjunto

| | MUESTRA 40 | MUESTRA 41 | MUESTRA 42 | MUESTRA 43 |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Microcápsula de fexofenadina 13 % | 36,0 | | 36,0 | |
| Microcápsula de fexofenadina 15 % | | 37,0 | | 37,0 |
| Gránulo de SG + aroma de banana + dióxido de silicio | 150,0 | 150,0 | | |
| Gránulo de SG + aroma de fresa + dióxido de silicio | | | 150,0 | 150,0 |
| Gránulo de SGX | 400,0 | 400,0 | 400,0 | 400,0 |
| Total (mg) | 586,0 | 587,0 | 586,0 | 587,0 |

[0123] La fexofenadina se libera con un mecanismo rápido (es decir, ≥ 80 % de liberación en 15 min) (Tabla 37).

Tabla 37. Valores de disolución "in vitro" de fexofenadina en 2º fluido de JP de pH 6,8, del segundo conjunto de prototipos.

| | % de liberación de fármaco (DE) n=3 | | | | |
|-------------------|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min |
| MUESTRA 40 (13 %) | 0 | 65 (2) | 95 (4) | 96 (3) | 96 (3) |
| MUESTRA 41 (15 %) | 0 | 60 (2) | 97 (3) | 97 (3) | 97 (3) |

2.3.3 Tercer conjunto de los ejemplos de microcápsulas de fexofenadina formuladas mezcladas con gránulos de SGX

[0124] Se preparan prototipos adicionales del siguiente modo. Se combinan microcápsulas de fexofenadina con gránulos de SGX, y la cantidad de goma xantana se reduce del 1,5 al 1,1 % en peso/peso en el gránulo de SGX de manera que la concentración de la goma xantana siga igual al 1,0 % en peso/peso.

Tabla 38. Composición del tercer conjunto de prototipos de fexofenadina

| | Fármaco de prueba T1 | | Fármaco de prueba T2 | |
|---|-------------------------|--------|-------------------------|--------|
| | mg | % | mg | % |
| Microcápsulas de fexofenadina | 36,00 | 6,15 | 37,0 | 6,30 |
| Gránulo de sacarosa/goma xantana (1,1 % en peso/peso) | 549,10 | 93,70 | 549,10 | 93,55 |
| Dióxido de silicio | 0,60 | 0,10 | 0,60 | 0,10 |
| Aroma de fresa | 0,30 | 0,05 | 0,30 | 0,05 |
| Total | 586,00 | 100,00 | 587,00 | 100,00 |

2.4 Preparación de los ejemplos de gránulos de fexofenadina

2.4.1 Primer conjunto de granulación de microcápsulas de fexofenadina con sacarosa y goma xantana

[0125] Se granula una parte de las microcápsulas de fexofenadina (15 % en peso de etilcelulosa) junto con 6 partes de polvo de sacarosa en un lecho fluido acoplado a pulverización superior (Glatt GPCG3). Se pulveriza la solución de unión que consiste en una solución acuosa de sacarosa (15 % en peso/peso) y goma xantana (0,5 % en peso/peso) a temperatura ambiente. Al final del proceso de granulación, los gránulos se secan, los gránulos secados se sacan luego del lecho fluido y se tamizan. Los gránulos se caracterizan por la distribución del tamaño de partículas (prueba de tamiz vibratorio), perfil de liberación de fexofenadina (prueba de disolución en aparato II de USP, usando 900 ml de tampón a pH 6,8, 2º de Japón, a 37 °C y velocidad de palas de 50 rpm), uniformidad del contenido de principio activo y aspecto (prueba de microscopía óptica).

[0126] Las pruebas de uniformidad del contenido muestran que las microcápsulas de fexofenadina se distribuyen homogéneamente en gránulos: el contenido promedio medido (n=15) y % de DER relevante son respectivamente 111 mg/g (teórico ajustado según el ensayo de microcápsulas: 114 mg/g) y 3,2 %. Parece que la microscopía óptica muestra que el proceso de granulación produce la incorporación de microcápsulas en gránulos de sacarosa o la adhesión de microcápsulas sobre gránulos de sacarosa.

Tabla 39. Distribución de tamaño de gránulos como se obtuvieron y de microcápsulas correspondientes

| Abertura del tamiz | Cantidad de gránulos retenida | Cantidad de microcápsulas de partida retenidas |
|--------------------|-------------------------------|--|
| μm | % en peso/peso | % en peso/peso |
| 600 | 0,0 (0,0) | NA |
| 500 | 2,7 (0,2) | NA |
| 355 | 21,5 (1,1) | 0,0 (0,0) |
| 250 | 38,9 (1,0) | 0,1 (0,1) |
| 212 | 16,3 (0,3) | 0,2 (0,0) |
| 180 | 8,7 (0,8) | 0,3 (0,1) |
| 125 | 7,8 (0,6) | 1,1 (0,3) |
| 90 | 2,5 (0,2) | 26,1 (1,5) |
| fondo | 1,7 (0,3) | 72,3 (1,7) |

Tabla 40. Cantidad de fexofenadina liberada de gránulos y de las microcápsulas correspondientes en tampón a pH 6,8 (2º fluido de Japón).

| | Liberación de microcápsulas | Liberación de gránulos MUESTRA 44 |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Tiempo (min) | % del teórico (n=6) | % del teórico (n=6) |
| 5 | 69 (3) | 64 (1) |
| 15 | 97 (1) | 93 (4) |
| 30 | 99 (1) | 94 (2) |
| 45 | 98 (1) | 93 (3) |

5

2.4.2 Segundo conjunto de los ejemplos de granulación de microcápsulas de fexofenadina con sacarosa y goma xantana

10 **[0127]** Se granula una parte de las microcápsulas de fexofenadina (15 % en peso de etilcelulosa) junto con 14 partes de polvo de sacarosa en un lecho fluido acoplado a pulverización superior (Glatt GPCG3). Se pulveriza la solución de unión que consiste en una solución acuosa de sacarosa (15 % en peso/peso) y goma xantana (0,5 % en peso/peso) a temperatura ambiente. Al final del proceso de granulación, los gránulos se secan, los gránulos secados se sacan luego del lecho fluido y se tamizan.

15 **[0128]** Los gránulos que se recogen se caracterizan por la distribución del tamaño de partículas (prueba de tamiz vibratorio), perfil de liberación de fexofenadina (prueba de disolución en aparato II de USP, usando 900 ml de tampón a pH 6,8, 2º de Japón, a 37 °C y velocidad de palas de 50 rpm), uniformidad del contenido de principio activo y aspecto (prueba de microscopía óptica).

20 **[0129]** Parece que las pruebas de uniformidad del contenido muestran que los gránulos están homogéneamente distribuidos: contenido promedio y % de DER, respectivamente, 53,5 mg/g (valor teórico ajustado según el ensayo de microcápsulas: 54,5 mg/g) y 2,8 %.

25 **[0130]** El aspecto de los gránulos (microscopía óptica) es próximo al de los gránulos preparados en el primer conjunto usando el mismo lote de microcápsulas.

30 **[0131]** El éxito de la granulación se confirma también por los datos de distribución de tamaño (prueba de tamiz vibratorio): la agregación de sacarosa y las microcápsulas conducen a un aumento significativo del tamaño de partícula (**Tabla 41**). Además, la distribución del tamaño de gránulos es comparable a la de los gránulos producidos en el primer conjunto (relación de peso de microcápsulas / sacarosa 1:6).

Tabla 41. Distribución de tamaño de gránulos como se obtuvieron en el primer conjunto y de microcápsulas correspondientes

| Abertura del tamiz | Cantidad de gránulos retenida | Cantidad de microcápsulas de partida retenidas |
|--------------------|-------------------------------|--|
| μm | % en peso/peso | % en peso/peso |
| 600 | 0,0 (0,0) | NA |
| 500 | 1,2 (0,2) | NA |
| 355 | 13,7 (0,8) | 0,0 (0,0) |
| 250 | 41,1 (1,0) | 0,1 (0,1) |
| 212 | 20,3 (0,1) | 0,2 (0,0) |
| 180 | 10,9 (0,8) | 0,3 (0,1) |
| 125 | 9,2 (0,5) | 1,1 (0,3) |
| 90 | 2,1 (0,2) | 26,1 (1,5) |
| fondo | 1,5 (0,3) | 72,3 (1,7) |

35

Tabla 42. Cantidad de fexofenadina liberada de gránulos y de microcápsulas correspondientes en tampón a pH 6,8 (2º fluido de Japón).

| | Liberación de microcápsulas | Liberación de gránulos |
|--------------|-----------------------------|------------------------|
| Tiempo (min) | % del teórico (n=6) | % del teórico (n=6) |
| 5 | 69 (6) | 64 (1) |
| 15 | 97 (4) | 93 (4) |
| 30 | 99 (4) | 94 (2) |
| 45 | 99 (4) | 93 (3) |

2.4.3 Tercer conjunto de los ejemplos de granulación de microcápsulas de fexofenadina con sacarosa y goma xantana

[0132] Se obtiene una mezcla final homogénea granulando microcápsulas de fexofenadina con una porción de los excipientes, luego se mezclan posteriormente con los principios inactivos restantes en una forma granulada. Se mezclan mezclas con tamaños de partícula similares en una relación 1:1 en peso/peso. Este proceso de co-granulación se lleva a cabo en un lecho fluidizado a escala de laboratorio de pulverización superior (GPCG 3, 7 pulgadas). Las microcápsulas se combinan en una relación de 1:6 en peso/peso con sacarosa y se granulan usando una solución de aglutinante de solución acuosa de sacarosa (5 % en peso/peso) que contiene 0,5 % en peso/peso de goma xantana.

[0133] Se prepara un lote de gránulos, MUESTRA 45, combinando microcápsulas en una relación de 1:6 en peso/peso con sacarosa usando una solución de aglutinante de solución acuosa de sacarosa (5 % en peso/peso) en ausencia de goma xantana. La adición de la goma xantana y el simultáneo aumento de la cantidad de sacarosa en la solución de aglutinante mejora el proceso de co-granulación de microcápsulas con sacarosa. La **Tabla 43** enumera la DTP de los gránulos resultantes y el ensayo de fármaco como f(DTP):

Tabla 43. DTP del co-gránulo fabricado a escala de laboratorio:

| | >600 µm | 500 µm | 355 µm | 250 µm | 212 µm | 180 µm | 125 µm | 90 µm | < 90 µm |
|------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|
| MUESTRA 45 | 0,2 | 1,3 | 4,7 | 19,5 | 19,4 | 15,1 | 22,9 | 9,0 | 7,9 |
| MUESTRA 46 | 0,3 | 4,4 | 24,7 | 38,9 | 14,9 | 7,5 | 6,3 | 1,8 | 1,1 |
| U9A333 | 0,0 | 0,6 | 6,3 | 24,6 | 20,4 | 14,2 | 20,5 | 7,7 | 5,8 |
| MUESTRA 44 | 0,0 | 2,7 | 21,5 | 38,9 | 16,3 | 8,7 | 7,8 | 2,5 | 1,7 |
| MUESTRA 47 | 0,0 | 1,8 | 10,1 | 26,7 | 16,2 | 12,2 | 18,2 | 6,6 | 8,2 |
| MUESTRA 48 | 3,9 | 6,9 | 26,3 | 36,8 | 13,3 | 6,3 | 5,3 | 0,9 | 0,2 |
| MUESTRA 49 | 4,1 | 7,3 | 31,0 | 38,8 | 11,1 | 4,0 | 2,5 | 0,4 | 0,5 |
| MUESTRA 50 | 3,9 | 5,5 | 23,9 | 38,8 | 15,3 | 7,1 | 4,7 | 0,7 | 0,1 |

El valor de ensayo teórico es siempre aproximadamente 100 mg/g para todos los gránulos fabricados. La observación microscópica muestra que la fracción fina (< 125 micrómetros) es más rica en microcápsulas cuando se compara con las fracciones más grandes.

Se dan valores de disolución "in vitro" a continuación para algunos de los gránulos fabricados

Tabla 44. Los valores de disolución y ensayos de fármaco para gránulos a escala de laboratorio

| Lote | 2º fluido de JP de pH 6,8 | | | | CORTE (n=15) |
|------------|---------------------------|--------|--------|--------|-----------------|
| | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | |
| MUESTRA 46 | 50±3 | 89±2 | 95±1 | 94±1 | 113,5 (DER 2,6) |
| MUESTRA 44 | 64±1 | 93±4 | 94±2 | 93±3 | 111,0 (DER 3,2) |
| MUESTRA 48 | 44±2 | 79±2 | 93±2 | 95±2 | 108,7 (DER 2,4) |
| MUESTRA 49 | 57±2 | 96±1 | 99±1 | 99±2 | 112,5 (DER 0,7) |

[0134] Con el fin de controlar la fracción de partículas pequeñas, pueden ajustarse los parámetros del proceso de granulación y la cantidad de solución de aglutinante.

[0135] El gráfico presentado en la **Figura 28** correlaciona tres parámetros de proceso: la cantidad de solución de aglutinante pulverizada sobre el polvo, la humedad del aire de entrada y la presión del aire atomizador. Se generan gránulos con un porcentaje más bajo de la fracción fina (los valores se informan sobre los ángulos del octágono en la **Figura**) usando la presión de atomización más baja, cantidad más alta de solución de aglutinante y la humedad del aire de entrada apropiada. El co-gránulo que se produce tiene una fracción fina < 3 % y un contenido de fármaco con una DER (desviación estándar relativa) inferior al 3,0 %.

2.4.4 Cuarto conjunto de los ejemplos de granulación de microcápsula de fexofenadina con sacarosa y goma xantana. Escala industrial

[0136] Se co-granulan las microcápsulas humedecidas con el polvo fino de sacarosa usando la misma solución de aglutinante usada durante los estudios a escala de laboratorio. En particular, se granulan 14,70 kg de microcápsulas

húmedas con 102,90 kg de polvo fino de sacarosa (relación 1:7), usando 29,40 kg de solución de aglutinante. El gránulo obtenido se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable de 840 µm. El producto tamizado se pone en una bolsa de PE doble en tambores de plástico.

5 **Tabla 45.** Composición teórica de estos co-gránulos de fexofenadina MUESTRA 52.

| componentes | % en peso/peso |
|--------------------|----------------|
| Fexofenadina | 9,93 |
| Etilcelulosa | 1,75 |
| Docusato de sodio | 0,07 |
| Dióxido de silicio | 0,27 |
| Sacarosa | 87,86 |
| Goma xantana | 0,12 |

[0137] El co-gránulo obtenido se caracteriza en términos de DTP, ensayo de fármaco como f(DTP), contenido de agua (0,13 %) y valores de disolución "in vitro" en 2º fluido de JP de pH 6,8. Los datos se informan en las siguientes tablas.

10

Tabla 46. DTP del co-gránulo fabricado a escala industrial:

| | > 600 µm | 500 µm | 355 µm | 250 µm | 212 µm | 180 µm | 125 µm | 90 µm | < 90 µm |
|------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|
| MUESTRA 51 | 21,9 | 17,5 | 32,9 | 21,7 | 3,9 | 1,3 | 0,9 | 0,0 | 0,0 |
| MUESTRA 52 | 4,6 | 6,5 | 19,4 | 29,5 | 15,5 | 9,5 | 10,9 | 2,7 | 1,4 |

Tabla 47. Valores de disolución "in vitro" en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 y ensayo (n=3).

| Muestra | Núcleo | 2º fluido de JP de pH 6,8 | | | | Ensayo (mg/g) | % de DER |
|------------|------------|---------------------------|--------|--------|--------|---------------|----------|
| | | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | | |
| MUESTRA 52 | MUESTRA 18 | 55±3 | 88±4 | 91±4 | 91±4 | 98,6 | 3,9 |

15 **[0138]** La cantidad de las partículas finas es baja. La DER es entre el 1,8 % y el 6,0 %.

2.4.5 Preparación de gránulos de sacarosa y de xantana

20 **[0139]** Se preparan gránulos de sacarosa con una DTP similar a la que se obtiene con el co-gránulo. Este proceso de aumento de escala se realiza directamente en el lecho fluidizado industrial de pulverización superior Glatt FB500, 500 l. El proceso se lleva a cabo en una única etapa: la goma xantana se granula directamente con la sacarosa pulverizando la misma solución de aglutinante usada para el proceso de co-granulación, sin embargo, se elimina el etanol.

25 **[0140]** En particular, se granulan 147,0 kg de polvo fino de sacarosa y 3,0 kg de goma xantana con 20,0 kg de solución de aglutinante. Al final del proceso de granulación, el producto se tamiza a través de un tamiz de acero inoxidable de 840 µm y se obtienen 149,1 kg de gránulo (rendimiento del proceso 97,4 %).

Tabla 48. Solución de aglutinante y composición teórica del gránulo de sacarosa/goma xantana MUESTRA 53.

| | componentes | % en peso/peso | kg | % de composición MUESTRA 53 |
|-------------------------|------------------------|----------------|-------|-----------------------------|
| Solución de aglutinante | Sacarosa | 15,0 | 3,0 | 2,0 |
| | Goma xantana | 0,5 | 0,1 | 0,1 |
| | Agua desionizada | 84,5 | 16,9 | - |
| Polvo | Polvo fino de sacarosa | 88,0 | 147,0 | 96,0 |
| | Goma xantana | 2,0 | 3,0 | 1,9 |

30

[0141] Se caracterizan la DTP y el contenido de agua (0,48 %) de los gránulos resultantes.

Tabla 49. Análisis del tamaño de partícula MUESTRA 53 y MUESTRA 54.

| Tamiz (µm) | MUESTRA 53 (%) | MUESTRA 54 (%) |
|------------|----------------|----------------|
| >600 | 8,6 | 5,7 |
| 500 | 9,4 | 9,9 |
| 355 | 23,5 | 25,3 |
| 250 | 30,2 | 31,8 |
| 212 | 11,2 | 11,2 |
| 180 | 7,1 | 5,9 |
| 125 | 6,7 | 6,3 |
| 90 | 1,7 | 1,7 |
| < 90 | 1,3 | 2,2 |

35 **[0142]** Los dos gránulos se preparan aplicando los mismos parámetros de proceso y produjeron composiciones con DTP similar en comparación con el co-gránulo (esto es un requisito importante con el fin de confirmar que la

etapa de mezcla posterior pueda ser satisfactoriamente llevada a cabo).

2.5 Mezcla de gránulos de fexofenadina y gránulos de sacarosa

- 5 **[0143]** Se mezclan los dos lotes previos de co-gránulos y gránulos de sacarosa con dos lotes de gránulos de placebo basados en azúcar que tienen una DTP muy similar, a una relación 1:1 en peso/peso con tamaños de lote de aproximadamente 200 kg. La combinación de MUESTRA 51 y placebo MUESTRA 55 se designa MUESTRA 56 después de la mezcla.

- 10 **Tabla 50.** DTP del lote de mezcla número MUESTRA 56 (MUESTRA 51 (co-gránulos) y MUESTRA 55 (gránulos de sacarosa)):

| | > 600 µm | 500 µm | 355 µm | 250 µm | 212 µm | 180 µm | 125 µm | 90 µm | < 90 µm |
|------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|
| MUESTRA 51 | 21,9 | 17,5 | 32,9 | 21,7 | 3,9 | 1,3 | 0,9 | 0,0 | 0,0 |
| MUESTRA 55 | 18,7 | 16,2 | 30,9 | 23,1 | 5,3 | 2,1 | 1,9 | 0,7 | 1,4 |

- Tabla 51.** DTP del lote de mezcla número MUESTRA 57 (MUESTRA 52 (co-gránulos) y MUESTRA 53 (gránulos de sacarosa)):

| | > 600 µm | 500 µm | 355 µm | 250 µm | 212 µm | 180 µm | 125 µm | 90 µm | < 90 µm |
|------------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------|
| MUESTRA 52 | 4,6 | 6,5 | 19,4 | 29,5 | 15,5 | 9,5 | 10,9 | 2,7 | 1,4 |
| MUESTRA 53 | 8,6 | 9,4 | 23,5 | 30,2 | 11,2 | 7,1 | 6,7 | 1,7 | 1,3 |

- 15 **[0144]** Las tablas siguientes describen la composición de los lotes.

Tabla 51. La composición teórica de los lotes.

| componentes | MUESTRA 56, MUESTRA 57 (%) |
|--------------------|----------------------------|
| Fexofenadina | 5,00 |
| Etilcelulosa | 0,88 |
| Docusato de sodio | 0,04 |
| Dióxido de silicio | 0,22 |
| Sacarosa | 92,75 |
| Goma xantana | 1,06 |
| Aroma de fresa | 0,05 |

- 20 **Tabla 53.** El ensayo de fármaco y % de DER:

| lote | Ensayo de fármaco (mg/g), n=3 | Ensayo teórico (mg/g) | % de DER |
|------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| MUESTRA 56 | 48,1 | 50,0 | 5,6 |
| MUESTRA 57 | 49,0 | 50,0 | 3,9 |

- [0145]** La homogeneidad de la mezcla (n=10) de la mezcla MUESTRA 57 es: primer ensayo: 50,5 mg/g (DER 5,1 %); segundo ensayo: 50,7 mg/g (DER 5,5 %). Los ensayos realizados indican que el ensayo promedio es próximo al valor teórico (50 mg/g).

- 25 **[0146]** El rendimiento de disolución de la mezcla a granel de fexofenadina (MUESTRA 57) en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8 (en comparación con el co-gránulo respectivo (MUESTRA 52) (n=6)) y a pH 3,0 se informa a continuación.

- 30 **Tabla 54.** Los perfiles de disolución de la mezcla a granel de fexofenadina (MUESTRA 57) y el co-gránulo (MUESTRA 52) (n=6) en tampón 2º fluido de JP de pH 6,8

| Tiempo (min) | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|
| MUESTRA 52 | 55±3 | 82±5 | 88±4 | 91±4 | 91±4 | 92±5 |
| MUESTRA 57 | 62±2 | 86±7 | 90±5 | 92±4 | 91±4 | 91±4 |

- [0147]** El proceso de mezcla muestra un ligero aumento en la velocidad de disolución durante los primeros cinco minutos, este efecto podría ser posiblemente relacionado con una tensión mecánica que participa durante la mezcla.

- 35 **Tabla 55.** Los perfiles de disolución de la mezcla a granel de fexofenadina (MUESTRA 57) en pH 3,0

| Tiempo (min) | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|----------------------------|-------|-------|------|------|------|------|
| % de fexofenadina liberada | 63±10 | 84±10 | 92±9 | 95±8 | 94±8 | 94±8 |

- [0148]** Los datos de disolución para MUESTRA 57 confirman la rápida liberación.

2.6 Llenado de sobres

[0149] Se produce la concentración de 15 mg correspondiente a 300 mg de mezcla. La máquina de llenado produce 2 sobres en línea (7,0 mm x 5,8 mm). La máxima productividad es 170 sobres/min (velocidad 85 rpm). El material que se usa para la preparación de los sobres es 3LAMINET/M AL12960 (PET 12 µm, aluminio 9 µm, PE antiestático 60 µm).

[0150] Está presente un husillo de alimentación entre la bolsa y la tolva de alimentación, junto con un sensor para detectar la cantidad de polvo con el fin de mantener la cantidad de mezcla en la tolva constante (cuando el volumen de la mezcla disminuye, el husillo alimenta la tolva). La tolva es bipartita, tiene un sistema de llenado izquierdo y derecho, cada lado está equipado con un único husillo de dosificación. Dentro hay dos sistemas de agitación (izquierdo y derecho) que mantienen la mezcla con agitación suave durante el proceso.

[0151] Se lleva a cabo el ensayo de llenado de sobres a partir de una mezcla que se prepara con un co-gránulo con diferentes niveles de partículas finas y DTP. En algunos casos, el valor de ensayo teórico de la mezcla es más bajo y, por tanto, la concentración objetivo de cada contenido de fármaco puede ser variable.

[0152] El sobre MUESTRA 58 se produce usando la mezcla a granel MUESTRA 57 (50,0 mg/g DER 5,6 %). La DTP de la mezcla a granel MUESTRA 57 se da en la **Tabla 51**. Los parámetros de la máquina se establecen como se dan en la **Tabla** a continuación.

Tabla 56. Parámetros de proceso de la máquina de llenado.

| Parámetros | valores |
|--|----------------|
| Velocidad de la máquina | 85 rpm |
| Obturador de flujo | 1,6 mm |
| Control del peso en línea en la salida | 54,5 g ± 0,7 g |

Tabla 57. Límites de aceptación MUESTRA 58.

| Pruebas | Límites de aceptación |
|-------------------|---|
| Peso | 285-315 mg |
| Contenido de masa | T1 = 3,0 % (± 9 mg) T2 = 5,0 % (± 15 mg) |

Tabla 58. Resultados del ensayo MUESTRA 58.

| Envase de envío | 2 | | 4 | | 6 | |
|-------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| muestra | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) |
| 1 | 302,1 | 15,2 | 295,3 | 14,4 | 298,2 | 14,4 |
| 2 | 310,8 | 15,5 | 297,3 | 14,4 | 296,2 | 14,2 |
| 3 | 310,7 | 15,4 | 309,9 | 15,1 | 300,1 | 14,0 |
| 4 | 314,8 | 16,1 | 307,3 | 15,1 | 300,0 | 14,1 |
| 5 | 316,1 | 15,6 | 302,2 | 14,9 | 304,1 | 14,6 |
| 6 | 298,5 | 15,3 | 322,7 | 15,6 | 291,6 | 14,8 |
| 7 | 313,5 | 16,1 | 306,4 | 14,7 | 290,2 | 14,0 |
| 8 | 310,3 | 15,8 | 294,2 | 14,4 | 298,8 | 14,3 |
| 9 | 305,8 | 15,9 | 307,2 | 15,2 | 297,0 | 14,3 |
| 10 | 304,9 | 15,7 | 307,2 | 14,6 | 297,4 | 14,4 |
| promedio | 308,8 | 15,7 | 305,0 | 14,8 | 297,4 | 14,3 |
| DE | 5,7 | 0,3 | 8,4 | 0,4 | 4,1 | 0,3 |
| DER | 1,8 | 1,9 | 2,8 | 2,7 | 1,4 | 2,1 |
| % de recuperación | | 104,7 | | 98,7 | | 95,3 |
| | Variación de masa | Uniformidad del contenido | Variación de masa | Uniformidad del contenido | Variación de masa | Uniformidad del contenido |
| AV | 7,8 | 8,0 | 6,5 | 6,5 | 6,3 | 7,2 |

[0153] Los resultados indican que se obtienen sobres de 300 mg que tienen variación de masa entre 6,3 y 7,8 y uniformidad del contenido entre 6,5 y 8,0 con el co-gránulo de microcápsulas de fexofenadina de la invención.

2.6.2 Llenado de sobres con la mezcla MUESTRA 57 > 125 µm

[0154] Se prepara la mezcla a granel MUESTRA 57 > 125 micrómetros a partir de MUESTRA 57 eliminando la fracción fina (< 125 micrómetros); esto se realiza por tamizado. Los datos de DTP de la mezcla se informan en la **Tabla 59**.

Tabla 59

| tamiz | MUESTRA 57 >125 µm |
|-------|--------------------|
| >600 | 10,0 |
| 355 | 37,0 |
| 212 | 39,2 |
| 125 | 13,1 |
| < 125 | 0,5 |

[0155] Se llevan a cabo ensayos de llenado de sobres en el sobre de 15 mg de dosis usando esta mezcla a granel. Se obtiene el número de lote de los sobres MUESTRA 79. La siguiente **Tabla** resume los resultados:

5

Tabla 60. Resultados del ensayo MUESTRA 79.

| Envase de envío | 2 | | 4 | | 8 | |
|-----------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| Muestra | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) |
| 1 | 318,6 | 14,1 | 316,1 | 13,5 | 303,7 | 13,6 |
| 2 | 319,6 | 14,2 | 294,5 | 13,8 | 307,4 | 13,9 |
| 3 | 308,4 | 13,9 | 310,6 | 13,7 | 306,3 | 13,5 |
| 4 | 319,8 | 14,2 | 305,2 | 13,3 | 305,3 | 13,9 |
| 5 | 319,0 | 14,0 | 302,7 | 14,2 | 306,8 | 14,0 |
| 6 | 313,6 | 14,0 | 301,3 | 13,2 | 306,2 | 13,4 |
| 7 | 317,3 | 14,0 | 312,8 | 13,5 | 304,5 | 13,5 |
| 8 | 319,1 | 14,3 | 298,5 | 13,1 | 314,8 | 13,9 |
| 9 | 309,9 | 13,7 | 310,4 | 13,7 | 313,1 | 13,6 |
| 10 | 325,6 | 14,5 | 303,5 | 12,9 | 302,7 | 13,6 |
| Promedio | 317,1 | 14,1 | 305,6 | 13,5 | 307,1 | 13,7 |
| DE | 5,1 | 0,2 | 6,8 | 0,4 | 3,9 | 0,2 |
| DER | 1,6 | 1,4 | 2,2 | 3,0 | 1,3 | 1,5 |
| Recuperación | | 102,2 | | 97,8 | | 99,3 |
| | Variación de masa | Uniformidad del contenido | Variación de masa | Uniformidad del contenido | Variación de masa | Uniformidad del contenido |
| AV | 4,6 | 4,5 | 5,9 | 7,4 | 3,0 | 3,7 |

[0156] Se obtienen buenos resultados en términos del peso de llenado y además el ensayo del sobre es prácticamente igual al valor teórico (13,8 mg/g); no se producen fenómenos de segregación.

10

2.6.3 Llenado de sobres con la mezcla MUESTRA 56

[0157] Se llevan a cabo ensayos en el sobre de 15 mg de dosis usando la mezcla a granel MUESTRA 56. La DTP de la mezcla a granel se informa en la **Tabla 61**.

15

Tabla 61. Resultados del ensayo para sobres con MUESTRA 56

| Envase de envío | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
|-----------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| muestra | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) | peso (mg) | Ensayo (mg/sobre) |
| 1 | 315,1 | 15,9 | 315,0 | 16,0 | 313,2 | 16,4 | 303,8 | 16,5 |
| 2 | 310,6 | 16,7 | 324,8 | 16,0 | 314,9 | 16,7 | 319,2 | 15,7 |
| 3 | 318,8 | 16,9 | 316,0 | 16,5 | 316,8 | 16,5 | 303,9 | 16,3 |
| 4 | 315,1 | 16,6 | 319,2 | 16,1 | 309,1 | 16,7 | 305,7 | 16,8 |
| 5 | 313,3 | 16,5 | 323,1 | 17,0 | 309,6 | 16,2 | 302,3 | 16,7 |
| 6 | 313,5 | 16,2 | 314,0 | 14,5 | 316,0 | 15,2 | 300,4 | 15,4 |
| 7 | 312,8 | 15,4 | 312,8 | 15,2 | 317,7 | 15,5 | 339,1 | 15,8 |
| 8 | 315,7 | 15,6 | 314,2 | 15,3 | 314,1 | 15,7 | 298,9 | 14,9 |
| 9 | 313,1 | 16,3 | 317,5 | 14,7 | 315,9 | 14,6 | 300,8 | 15,4 |
| 10 | 312,5 | 15,8 | 316,4 | 15,0 | 314,3 | 14,7 | 298,7 | 14,9 |
| promedio | 314,1 | 16,2 | 317,3 | 15,6 | 314,2 | 15,8 | 307,3 | 15,8 |
| DE | 2,1 | 0,5 | 3,8 | 0,8 | 2,7 | 0,8 | 12,0 | 0,7 |
| DER | 0,7 | 2,9 | 1,2 | 4,9 | 0,9 | 4,8 | 3,9 | 4,2 |
| % de rec. | | 107,9 | | 104,2 | | 105,5 | | 105,6 |

[0158] El ensayo es coherente con el peso de llenado, siempre por encima del teórico de 300 mg; hay una ausencia total de fenómenos de segregación, el ensayo sigue siendo muy coherente durante toda la producción y principalmente su variabilidad.

20

2.6.4 Llenado de sobres con equipo a escala industrial

[0159] Se realizan ensayos adicionales usando equipo a escala industrial; los tamaños de lote implicados están en el intervalo de cientos de kilos para la mezcla a granel final y en el orden de cientos de miles de unidades de dosificación.

[0160] Los co-gránulos de fexofenadina se preparan a partir de microcápsulas humedecidas. Ejemplos de la distribución del tamaño de partículas de microcápsulas humedecidas se informan en la **Tabla 62**.

Tabla 62 Distribuciones del tamaño de partículas de microcápsulas humedecidas (metodología de tamiz)

| > 355 μm | Entre 355 y 125 μm | < 125 μm |
|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| 1,0 | 4,0 | 95,0 |
| 1,0 | 6,0 | 93,0 |
| 0,0 | 2,0 | 98,0 |
| 0,0 | 1,0 | 99,0 |
| 0,0 | 2,0 | 98,0 |
| 1,0 | 2,0 | 97,0 |

[0161] Los co-gránulos se preparan y se mezclan con componentes granulados; los tres lotes que se obtienen tienen la misma composición que los lotes de la **Tabla 51**. Los ensayos se llevan a cabo en estos tres lotes.

[0162] La siguiente **Tabla** muestra datos relacionados con la distribución del tamaño de partículas, de las mezclas y el ensayo y desviación estándar correspondiente de los sobres producidos para los 3 lotes:

Tabla 63: Distribución del tamaño de partícula de las mezclas

| Número de MUESTRA | MUESTRA 59 | MUESTRA 60 | MUESTRA 61 |
|---------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| Abertura del tamiz | % retenido por cada tamiz | | |
| > 600 μm | 8,2 \pm 1,0 | 9,6 \pm 0,7 | 13,2 \pm 2,1 |
| > 355 μm | 49,4 \pm 4,9 | 46,8 \pm 4,3 | 58,0 \pm 0,5 |
| > 212 μm | 36,2 \pm 2,5 | 37,1 \pm 2,6 | 25,4 \pm 0,4 |
| > 125 μm | 5,2 \pm 1,4 | 5,7 \pm 2,3 | 2,1 \pm 0,8 |
| < 125 μm | 1,0 \pm 0,7 | 0,7 \pm 0,4 | 1,2 \pm 0,7 |

[0163] Cada lote de mezcla se usa para preparar dos lotes de sobres, uno para cada concentración de dosificación predicha: 15 y 30 mg, donde los 30 mg se corresponden con los 600 mg de peso de llenado y los 15 mg con los 300 mg.

[0164] En detalle, cada lote de mezcla da lugar a los siguientes lotes de sobres:

- Mezcla muestra 59 \Rightarrow Sobres 62 (300 mg) y 63 (600 mg)
- Mezcla muestra 60 \Rightarrow Sobres 64 (300 mg) y 65 (600 mg)
- Mezcla muestra 61 \Rightarrow Sobres 66 (300 mg) y 67 (600 mg)

[0165] La siguiente **Tabla** muestra los valores experimentales de ensayo para cada lote producido de sobres:

Tabla 64: Ensayo de los sobres

| Número de lote | Ensayo práctico, mg/sobre | Ensayo práctico, % | DE en el ensayo práctico | DER en el ensayo práctico |
|----------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|
| A62 | 14,9 | 99 | 0,4 | 2,7 |
| A63 | 14,8 | 99 | 0,3 | 2,0 |
| A64 | 15,2 | 101 | 0,3 | 2,0 |
| A65 | 30,6 | 102 | 0,5 | 1,6 |
| A66 | 30,3 | 101 | 0,7 | 2,3 |
| A67 | 30,9 | 103 | 0,6 | 1,9 |

[0166] Además, también se analizan los sobres que contienen 600 mg de jarabe seco en términos de velocidad de disolución "*in vitro*", la prueba de disolución se lleva a cabo a pH = 3,0 usando n = 12 muestras. La siguiente **Tabla** informa de los datos expresados para el % liberado después de 15 minutos, desviación estándar y desviación estándar relativa:

Tabla 65: Datos de disolución "*in vitro*" de lotes de 600 mg

| | % liberado | DE | DER |
|----|------------|----|-----|
| 63 | 92 | 3 | 3,3 |
| 65 | 93 | 5 | 5,4 |
| 67 | 85 | 3 | 3,5 |

[0167] A partir de lo anterior puede demostrarse que los pesos de llenado adicionales (600 y 300 mg por unidad) y las concentraciones de dosificación adicionales (15 mg y 30 mg de HCl de fexofenadina por unidad) de sobres que contienen el jarabe seco se fabrican satisfactoriamente.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica que comprende microcápsulas co-granuladas de liberación inmediata de sabor enmascarado, en la que dichas microcápsulas comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua.
- 2.** La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha fexofenadina es clorhidrato de fexofenadina.
- 10 **3.** La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que dicho polímero insoluble en agua está seleccionado del grupo que consiste en etilcelulosa, poli(acetato de vinilo), acetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, poli(acetato de vinilo), copolímeros de amonio-metacrilato y mezclas de los mismos.
- 15 **4.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el peso del polímero insoluble en agua de dichas microcápsulas es de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 40 %.
- 5.** La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicha composición libera al menos aproximadamente el 60 % de dicho clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8.
- 20 **6.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dichas microcápsulas comprenden además un tensioactivo.
- 7.** La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dichas microcápsulas comprenden además un deslizante o un agente antiadherente.
- 25 **8.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además al menos un principio inactivo que está opcionalmente granulado y/o al menos un excipiente.
- 30 **9.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicha composición está en forma de un comprimido, cápsula o sobre.
- 10.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que las microcápsulas co-granuladas consisten en microcápsulas de liberación inmediata de sabor enmascarado y sacarosa, en la que la relación de peso de microcápsulas con respecto a sacarosa es 1:7.
- 35 **11.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que las microcápsulas co-granuladas tienen una fracción fina inferior a $125\ \mu\text{m}$ < 5,0 % y una fracción superior a $600\ \mu\text{m}$ < 10,0 %.
- 12.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, las microcápsulas co-granuladas tienen una fracción fina inferior a $125\ \mu\text{m}$ < 5,0 % y una fracción superior a $600\ \mu\text{m}$ < 5,0 %.
- 40 **13.** La composición farmacéutica de las reivindicaciones 8-12, en la que la relación de las microcápsulas co-granuladas con respecto al principio inactivo granulado es 1:1.
- 45 **14.** Un proceso de preparación de una composición farmacéutica de liberación inmediata de sabor enmascarado en forma de sobres que comprende las siguientes etapas: (a) disolver un polímero insoluble en agua en un disolvente orgánico; (b) suspender fexofenadina en dicho disolvente orgánico; (c) aplicar un recubrimiento de dicho polímero insoluble en agua sobre dicha fexofenadina por separación de fases; (d) separar dichas microcápsulas de dicho disolvente orgánico; (e) humedecer opcionalmente las microcápsulas; (f) co-granular las microcápsulas con al menos un principio inactivo; (g) granular por separado al menos un principio inactivo; h) mezclar el co-gránulo obtenido en la etapa (f) junto con el principio inactivo granulado obtenido en la etapa (g); (i) llenar la mezcla a granel de la etapa (h) en sobres.
- 50 **15.** Una composición farmacéutica que comprende microcápsulas co-granuladas de liberación inmediata de sabor enmascarado para tratar una afección relacionada con inflamación, en la que dichas microcápsulas comprenden fexofenadina y un recubrimiento de polímero insoluble en agua.
- 55 **16.** La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en la que el peso del polímero insoluble en agua de dichas microcápsulas es de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 40 %.
- 60 **17.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en la que dicha afección relacionada con la inflamación es rinitis alérgica estacional o urticaria idiopática crónica.
- 65 **18.** La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que dicha composición libera al menos aproximadamente el 80 % de dicho clorhidrato de fexofenadina en el plazo de 15 minutos en 2º fluido de JP de pH 6,8.

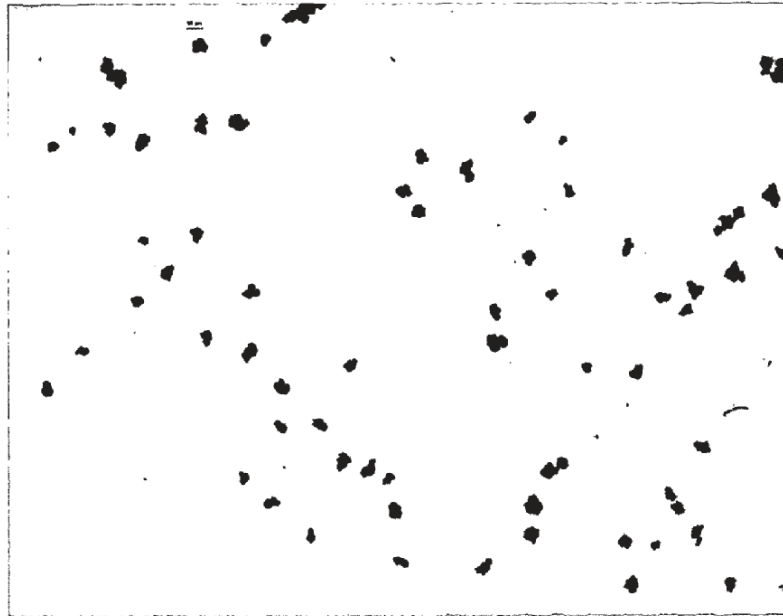
19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en la que dichas microcápsulas comprenden además un tensioactivo.

20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 15-19, que comprende además al menos un principio inactivo que está opcionalmente granulado y/o al menos un excipiente.

5

Figura 1

2,5X



10X

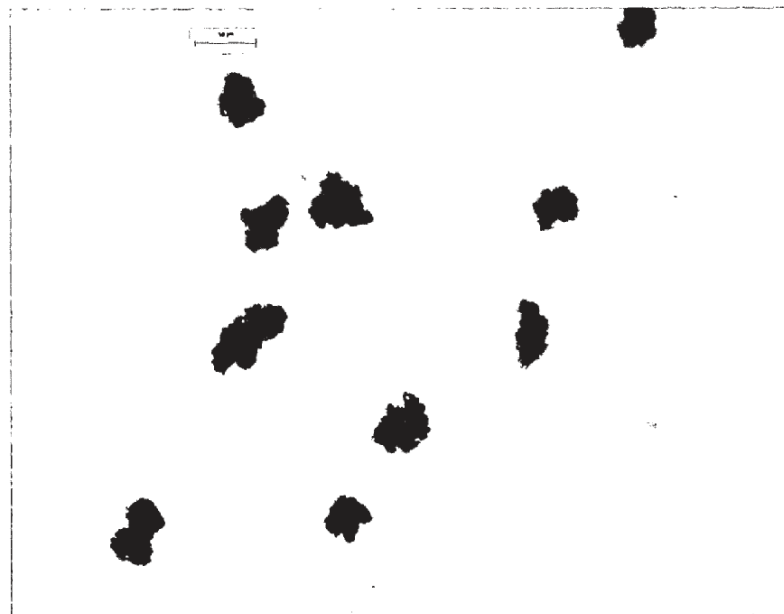


Figura 2

2,5x



10x

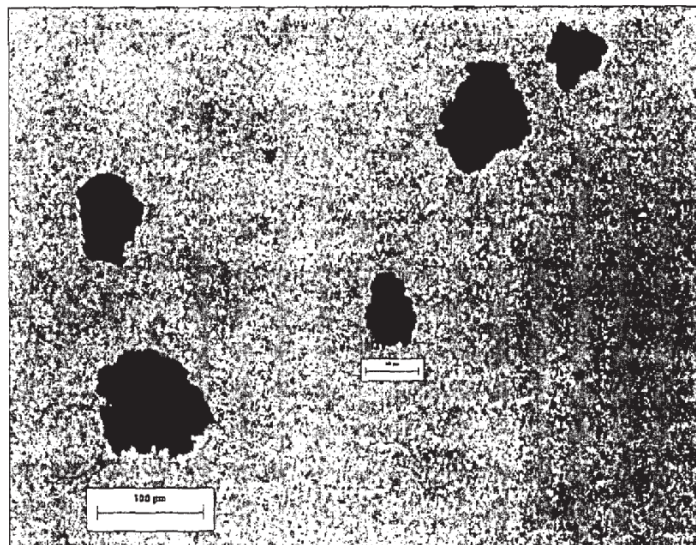
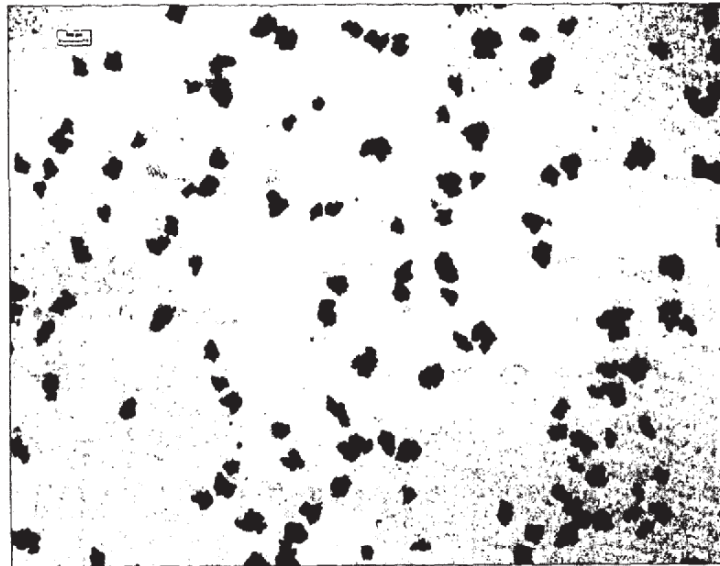


Figura 3

2,5x



10x

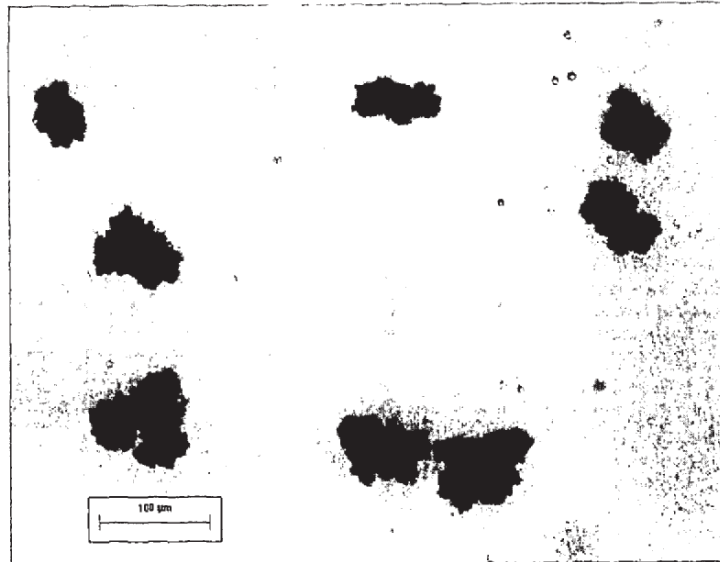
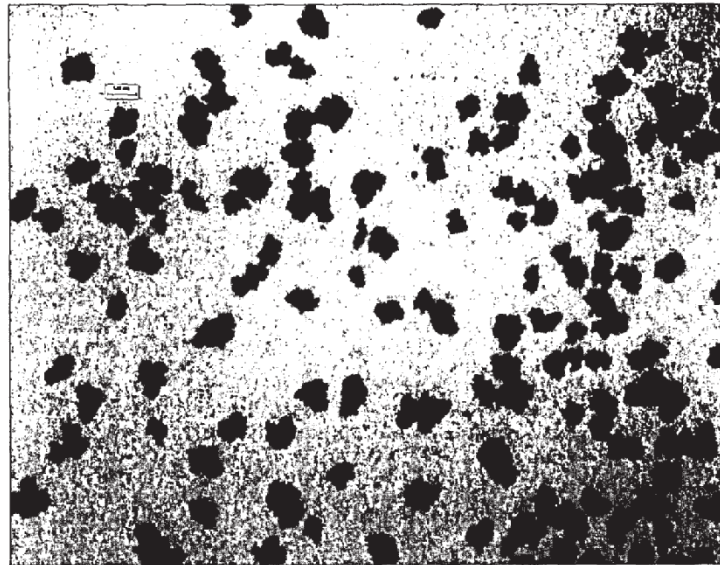


Figura 4

2,5x



10x

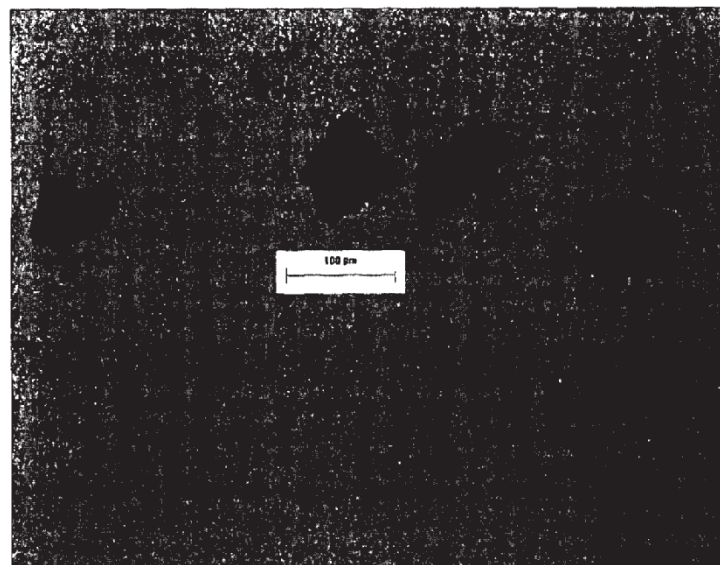


Figura 5

2,5x



10x

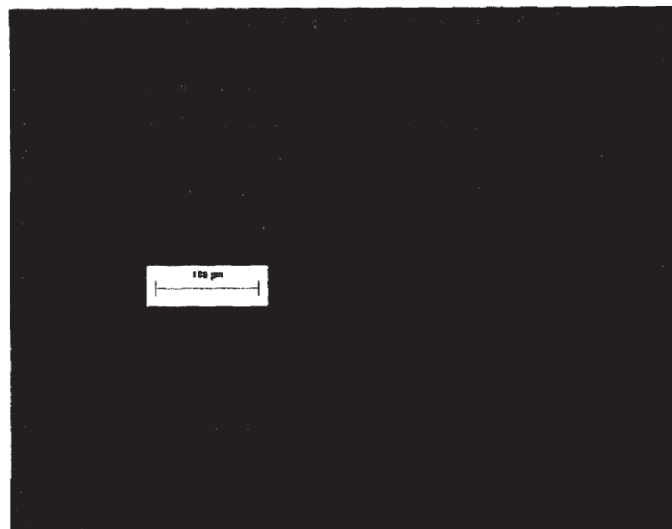


Figura 6

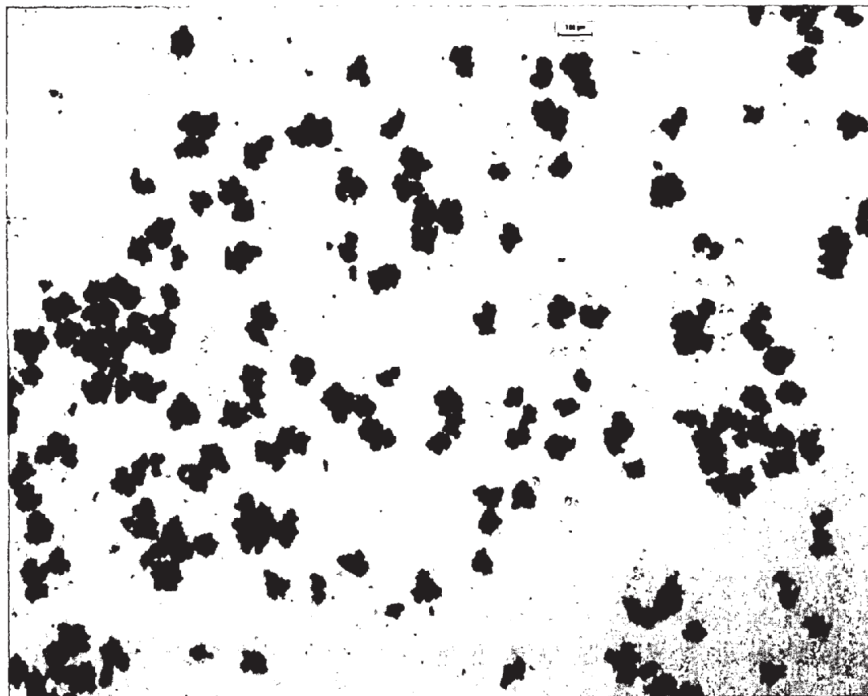


Figura 7

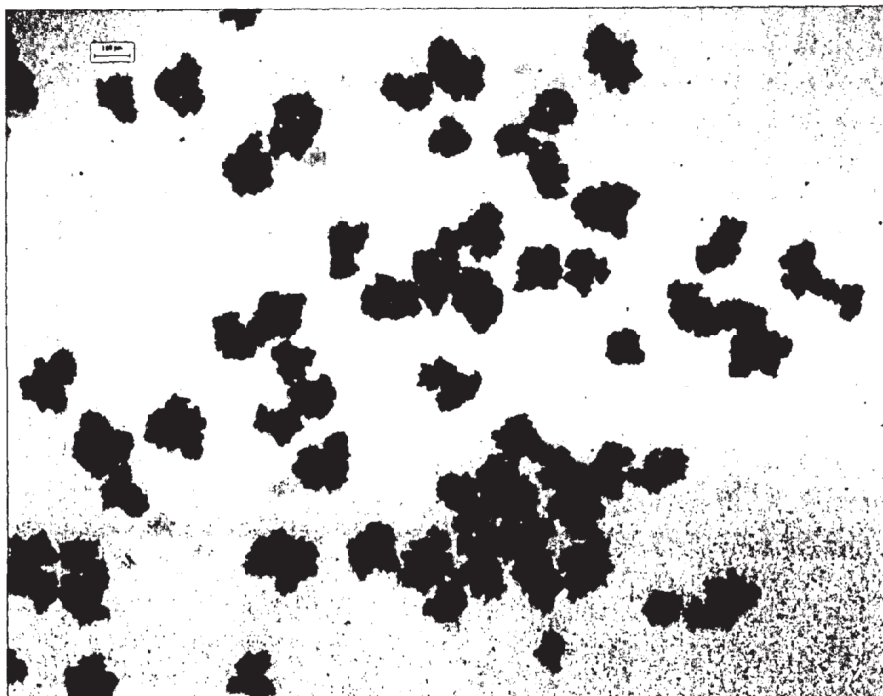


Figura 8

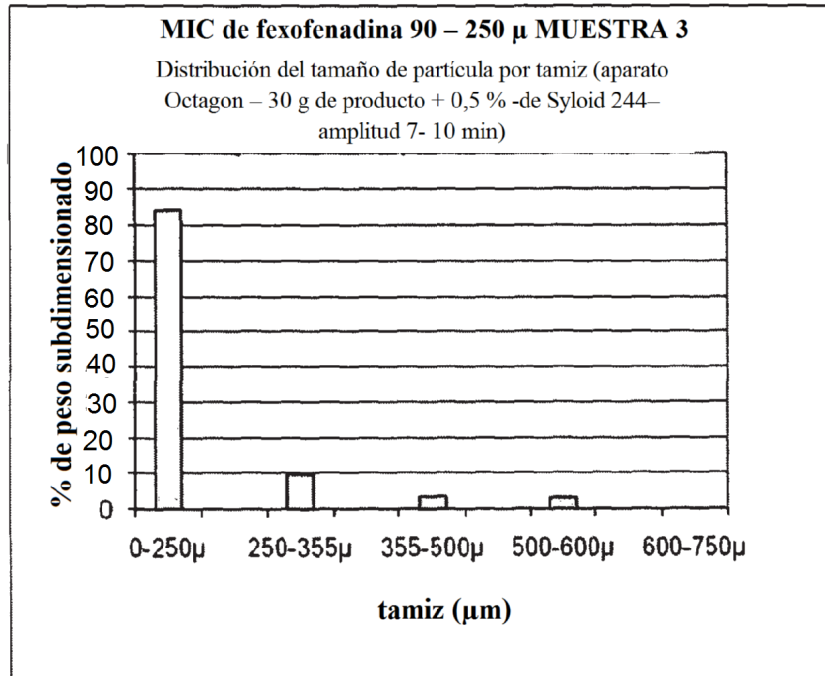


Figura 9

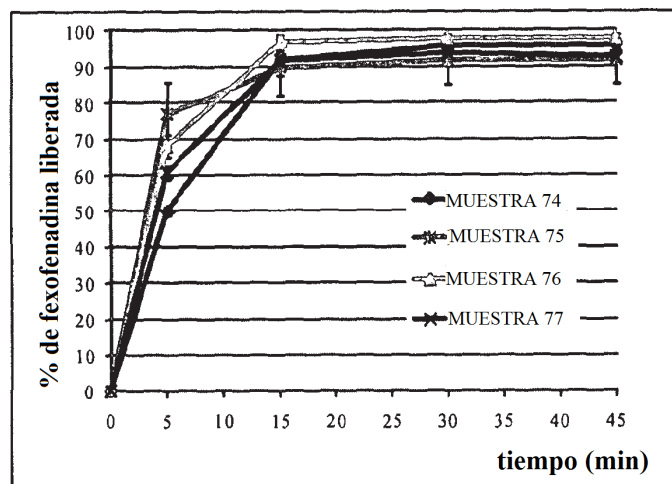


Figura 10

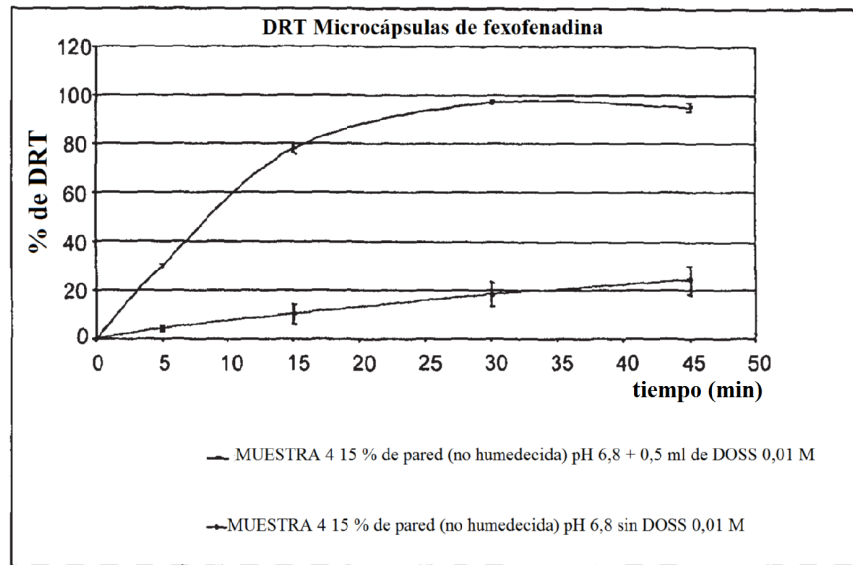


Figura 11

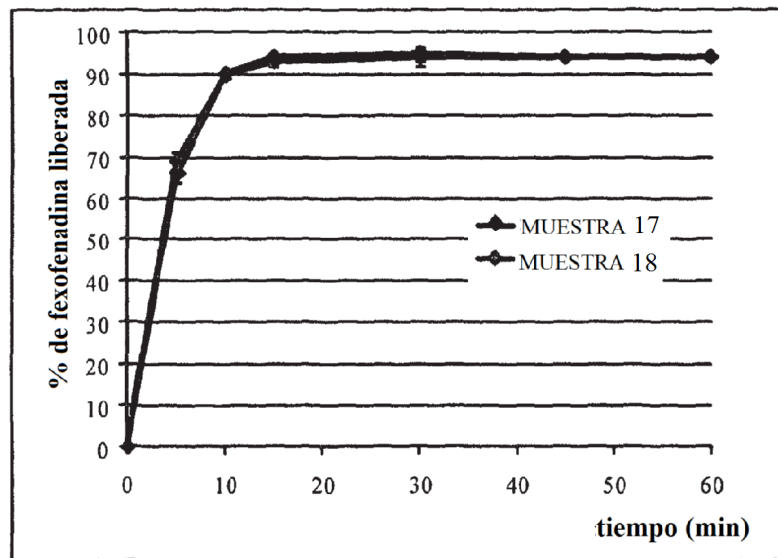


Figura 12

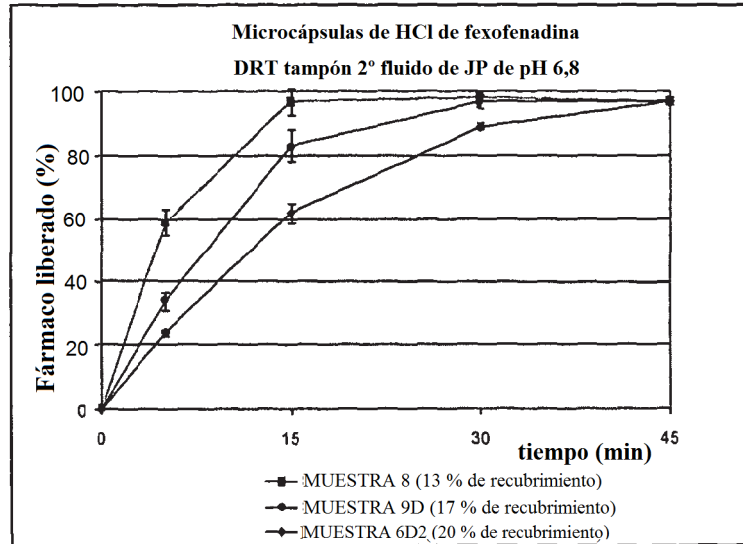


Figura 13

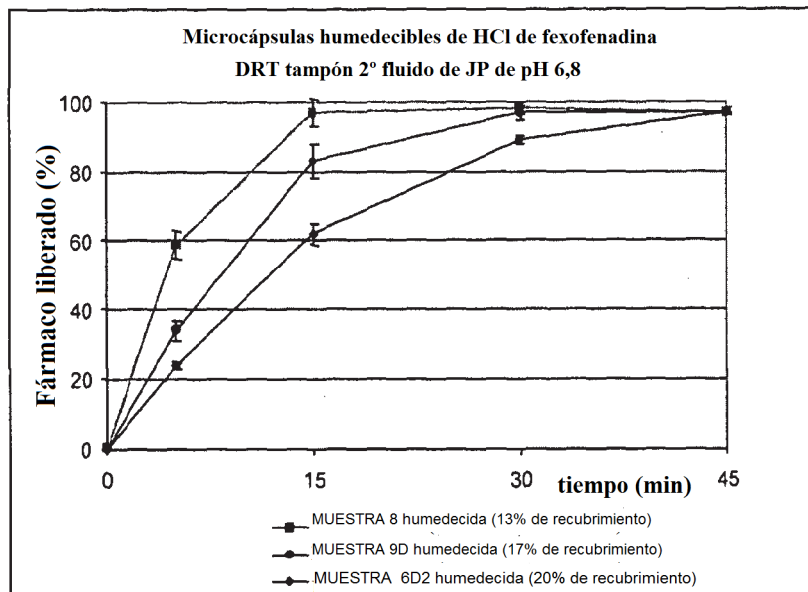


Figura 14

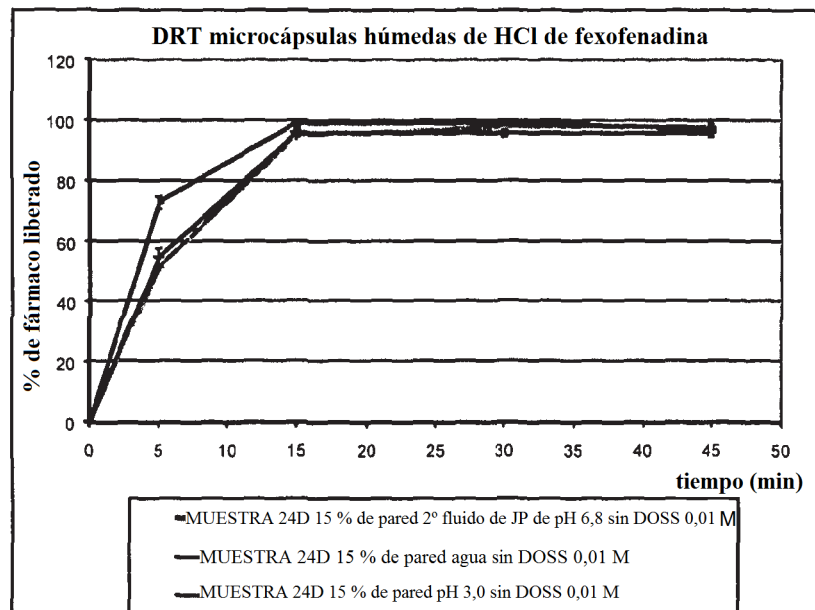


Figura 15

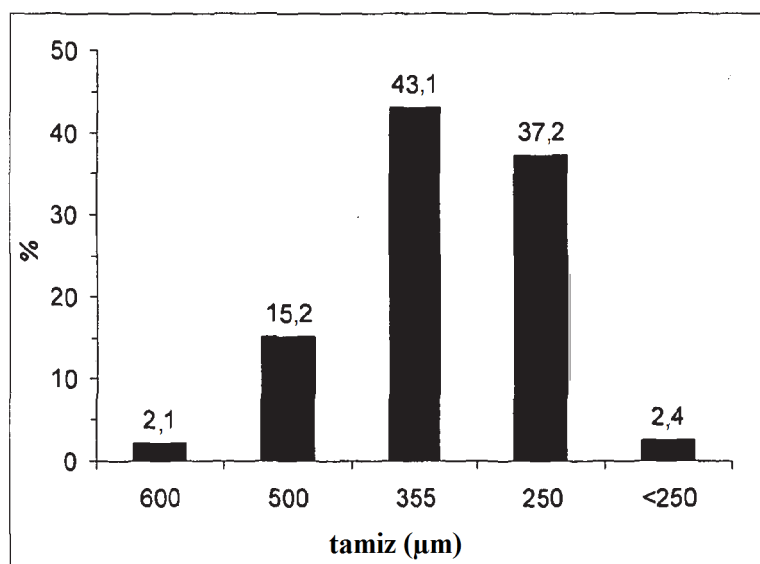


Figura 16

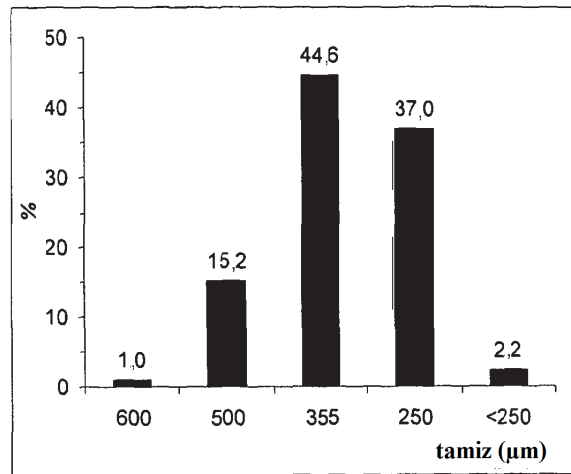


Figura 17

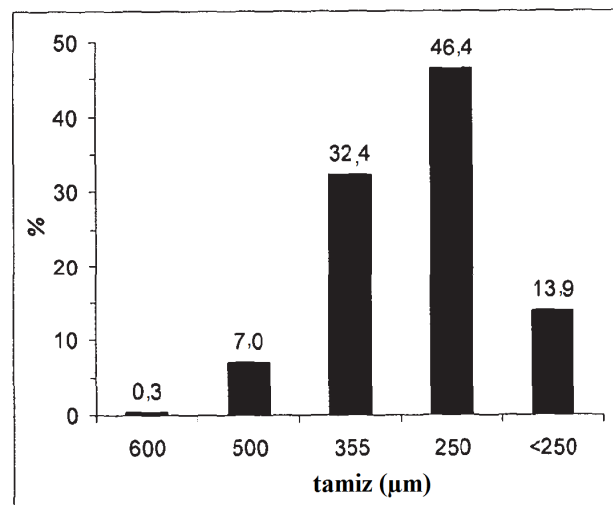


Figura 18

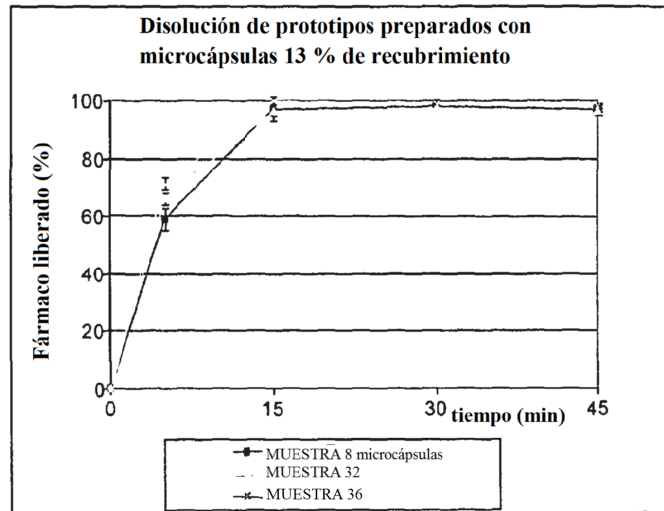


Figura 19

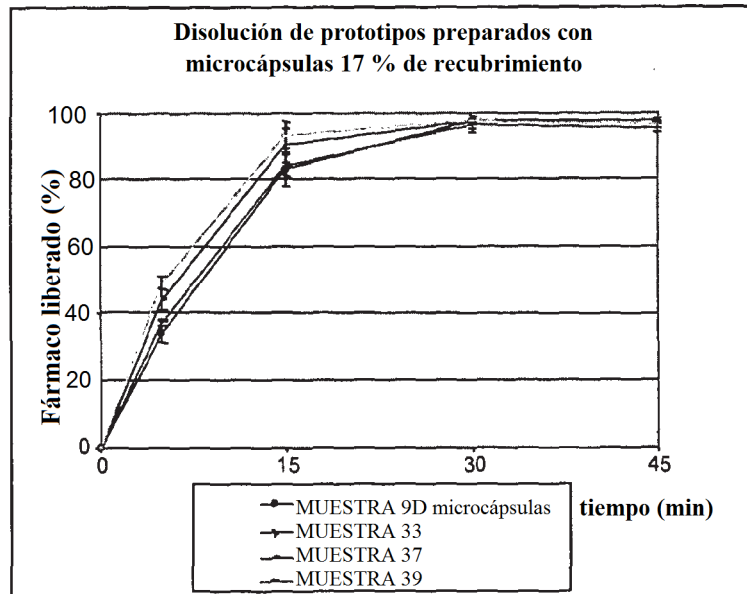


Figura 20

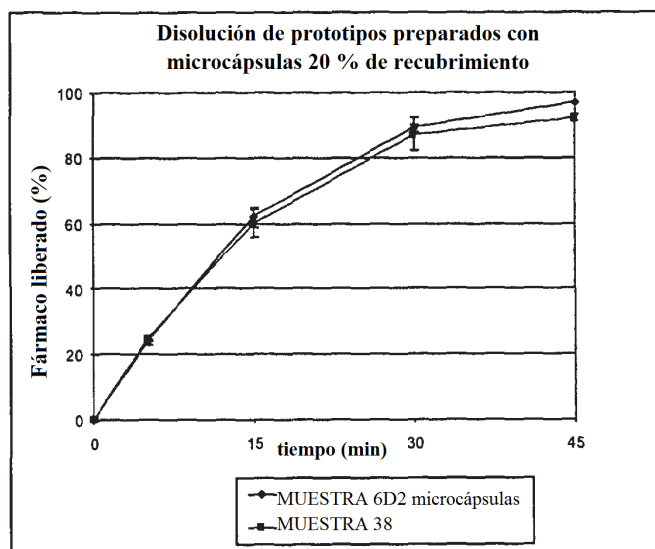


Figura 21

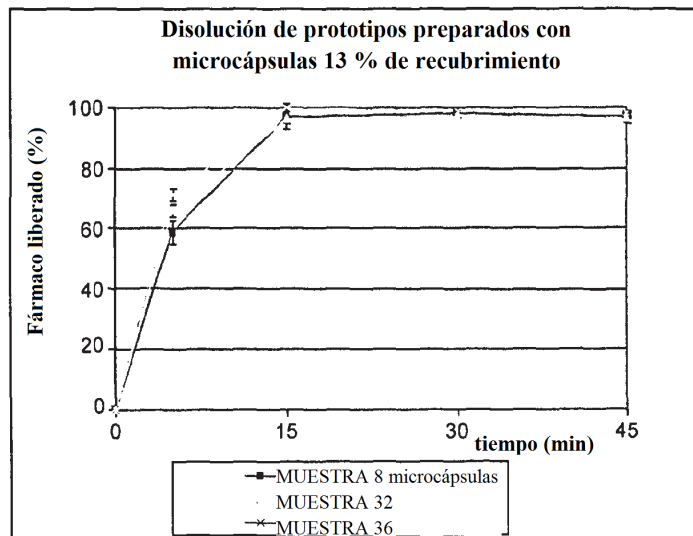


Figura 22

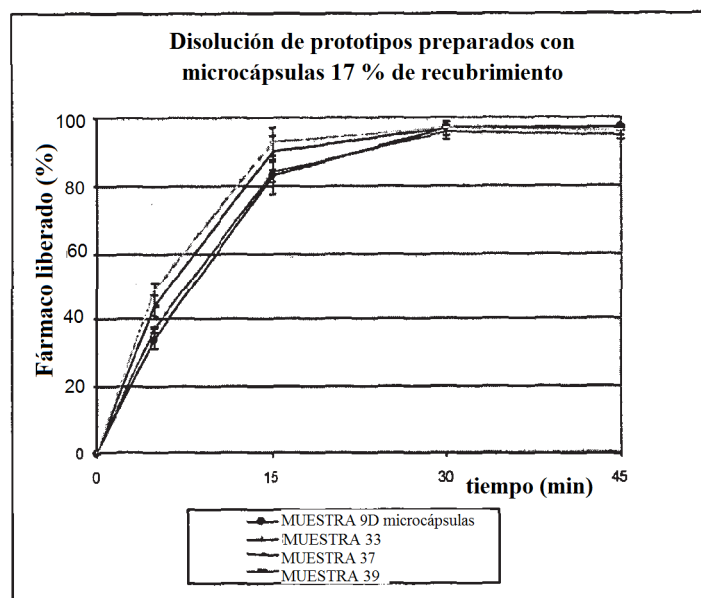


Figura 23

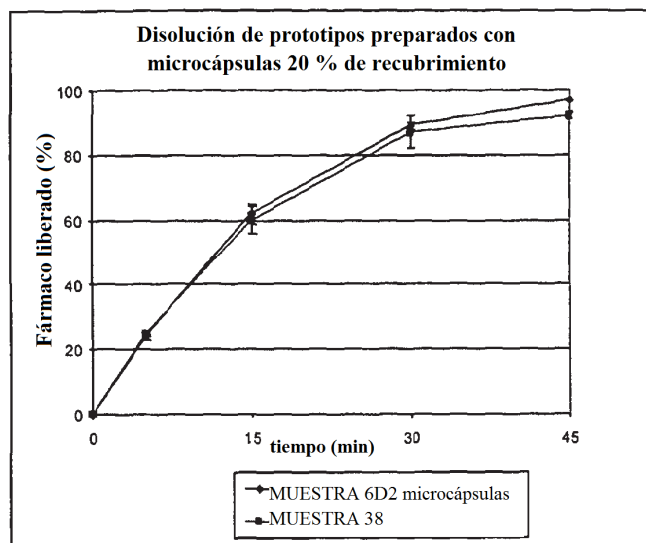


Figura 24

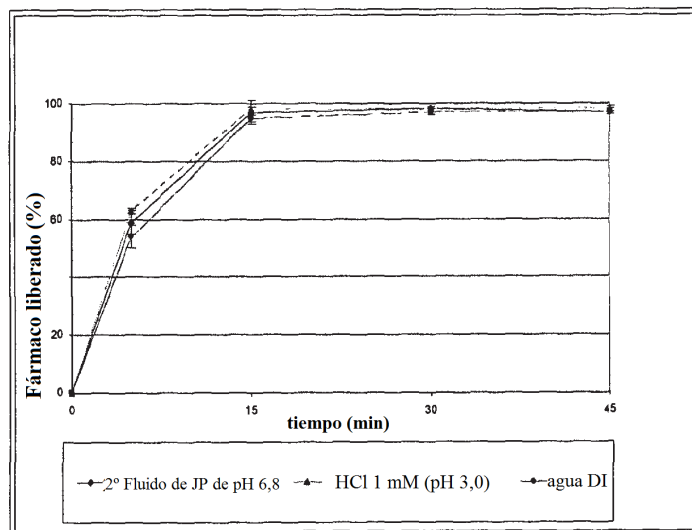


Figura 25

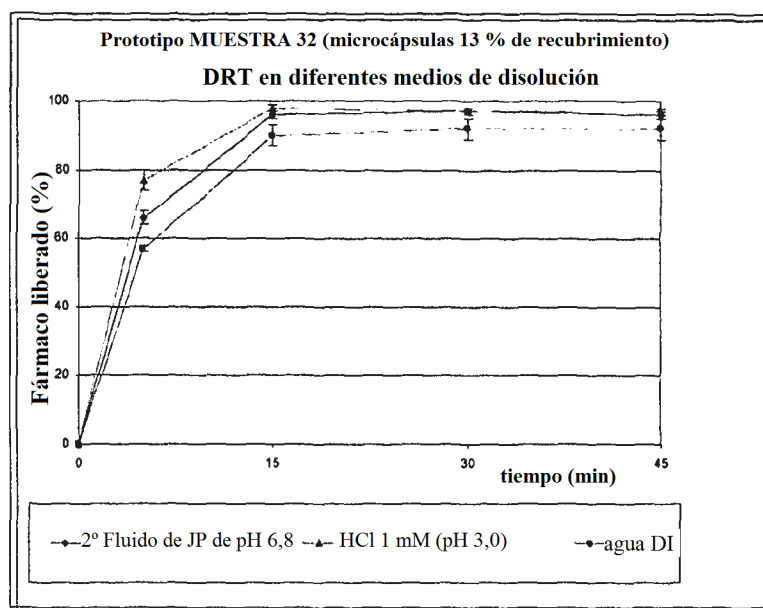


Figura 26

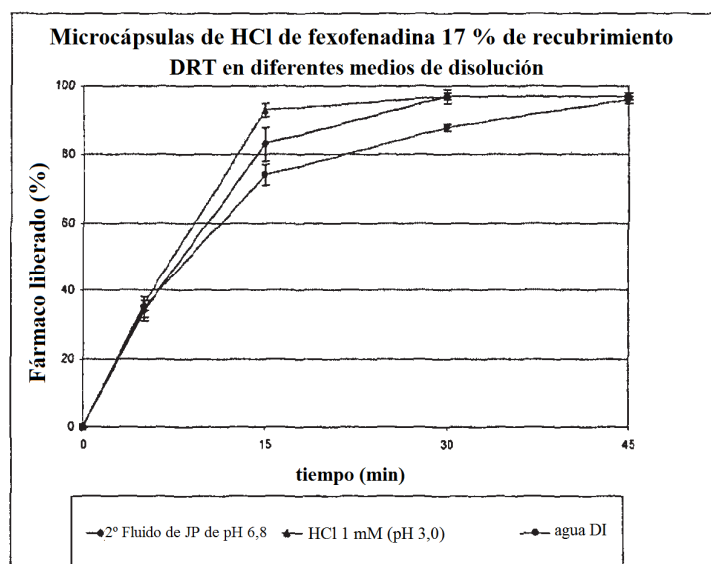


Figura 27

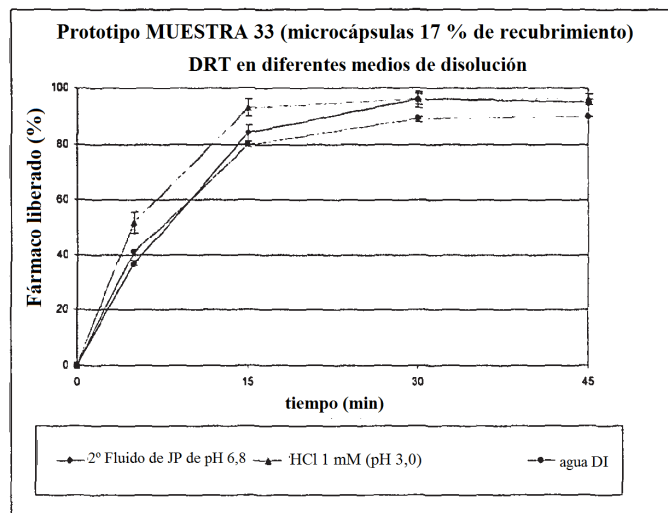


Figura 28

