



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 354 688**

⑮ Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/68 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03729449 .3**

⑯ Fecha de presentación : **14.01.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1467715**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.2004**

⑭ Título: **Formulaciones para la administración oral de compuestos activos.**

⑯ Prioridad: **15.01.2002 EP 02000871**

⑮ Titular/es: **UCB FARCHIM S.A.**

Z.I. Planchy

**chemin de Croix Blanche, 10 C.P. 411
CH-1630 Bulle, CH**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.03.2011

⑯ Inventor/es: **Fanara, Domenico;
Berwaer, Monique;
Guichaux, Anthony y
Deleers, Michel**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.03.2011

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 354 688 T3

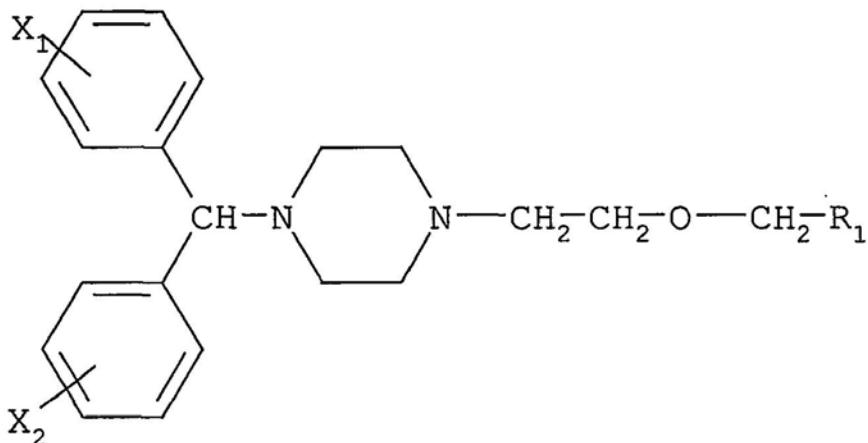
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración oral de compuestos activos.

5 Los compuestos activos contemplados para el uso en esta invención son ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

Fórmula I



en la que:

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

10 X₁ y X₂, tomados separadamente, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diasterómeros y mezclas de los mismos.

15 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I son activos oralmente y antagonistas selectivos del receptor H₁ de la histamina. Se describen en el documento de patente EP 0 058 146, cuyos contenidos se incorporan en esta memoria como referencia. Ejemplos de estos compuestos incluyen cetirizina, en su forma de diclorhidrato comercializada bajo el nombre comercial Zyrtec®, su enantiómero (S), levocetirizina, en su forma de diclorhidrato comercializado bajo el nombre comercial Xyzal® y efletirizina en su forma de diclorhidrato.

20 Un grave problema que acompaña a las formulaciones orales de estos compuestos activos es su sabor, causado por el amargor de los compuestos activos de fórmula I. Este está particularmente acentuado en las preparaciones masticables y de disolución rápida.

En la técnica anterior se han realizado diversos intentos de enmascarar el amargor de los agentes activos en general.

25 En el documento EP-A-0890 358 se describe un comprimido masticable soluble que contiene diferentes componentes. Puede contener sorbitol y el ingrediente activo puede ser cetirizina. El comprimido masticable se caracteriza por una capa uniforme.

30 En el documento EP-A-0636 364 se describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende un comprimido farmacéutico revestido con un revestimiento que enmascara el sabor que comprende dos polímeros, un carbohidrato que se puede desintegrar en agua y un agente ligante. Los componentes de la forma de dosificación se mezclan en seco para formar una mezcla en polvo uniforme. La forma de dosificación comprende partículas farmacéuticas que enmascaran el sabor y que se desintegran rápidamente.

El documento WO 99/01133 se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende una sustancia que pertenece a la familia de las benzhidrilpiperazinas sustituidas y al menos una ciclodextrina: Por ejemplo, el diclorhidrato de cetirizina y la ciclodextrina beta se mezclan entre sí en presencia de agua y a continuación se mezclan adicionalmente con excipientes y después se comprimen para formar una composición oral.

35 Por ejemplo, el documento US 5.244.881 describe que la inclusión en ciclodextrina puede enmascarar el sabor amargo del agente activo imipramina o su derivado trimipramina. El complejo de inclusión se prepara disolviendo la imipramina o trimipramina y la ciclodextrina en una pequeña cantidad de agua o de disolvente, mezclando cuidadosamente la mezcla obtenida y evaporando dicha mezcla.

5 En el documento EPA 0811374 se describe un comprimido que enmascara el sabor que comprende a) un núcleo con seudoefedrina, b) un revestimiento de membrana que comprende etilcelulosa y PEG 3350 (como segunda formulación posible), c) un revestimiento de cetirizina que comprende cetirizina y Opadry (HPMC) (como primera formulación) y d) un revestimiento enmascarador del sabor que comprende Opadry (HPMC) y ningún fármaco (como segunda formulación posible).

10 Sin embargo, enmascarar el sabor no es siempre suficiente para obtener composiciones con buen paladar. Una buena palatabilidad requiere adicionalmente la adición de polioles a la composición. El término "poliol" tal y como se emplea en esta memoria, incluye xilitol, manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, maltodextrinas, alfa ciclodextrinas, beta ciclodextrinas, gamma ciclodextrinas y polisacáridos, pero no está limitado a los mismos. Se ha comprobado que el manitol es una sustancia particularmente adecuada para mejorar la palatabilidad de preparaciones que contienen compuestos activos de fórmula I. Tales composiciones, sin embargo, tienen un grave inconveniente. Los compuestos de fórmula I en presencia de ciertos polioles, que incluyen el manitol, pueden dar como resultado productos de reacción indeseados, tales como por ejemplo, los descritos en el documento EP 0 811 374 A1. Esta reacción secundaria se incrementa en presencia de agua y/o por un incremento de la temperatura. La presencia de manitol y de otros polioles puede crear de este modo un problema de estabilidad para los compuestos de fórmula I.

15 Hasta la fecha no había elección para evitar los productos de reacción indeseados, pero si para evitar la presencia de estos polioles en composiciones o para revestir compuestos activos de fórmula I, por ejemplo, con un polímero de celulosa o acrilato antes de la formulación.

20 En el primer caso, empleando otros excipientes tales como celulosa microcristalina, se reduce el sabor de los comprimidos por el hecho de que la celulosa microcristalina no es totalmente soluble en agua y, por tanto, puede dejar una sensación arenosa en la boca.

25 En el segundo caso, el espesor del revestimiento necesario para evitar interacciones entre los compuestos activos de fórmula I y el(los) poliol(es), impide la liberación rápida del fármaco desde la forma farmacéutica.

30 El documento EP 0 811 374 A1 señala que la forma de dosificación total debe estar exenta de alcoholes reactivos, incluyendo los polioles. Por tanto, los polioles que mejoran la palatabilidad no se pueden utilizar en la composición oral total de acuerdo con esta descripción. El Ejemplo 2 del documento EP 0 811 374, que se expone para mostrar una realización preferida, muestra claramente la ausencia de polioles que mejoran la palatabilidad; el único poliol presente en esta composición es polietilenglicol, un poliol de alto peso molecular (PM 3350) que tiene una función diferente de la enmascaración del sabor.

35 Es un objeto de la presente invención superar este inconveniente de pérdida de estabilidad con la presencia de polioles, de un modo que tiene buen paladar y que evita los cambios desventajosos en el rendimiento del producto.

El problema que tenía que resolver la invención era por tanto mejorar el sabor y la palatabilidad de composiciones orales que contienen compuestos activos de fórmula I y polioles que mejoran la palatabilidad, mientras que al mismo tiempo se evita cualquier falta de estabilidad y se mantienen cinéticas de liberación óptimas para el compuesto activo.

Los polioles que enmascaran el sabor son generalmente sólidos y tienen un peso molecular inferior a 3000.

Los inventores han observado que la pérdida de estabilidad causada por la interacción de los compuestos activos de fórmula I y los polioles se correlaciona con una disminución de los pesos moleculares de los polioles.

Tabla 1. Pesos moleculares de algunos polioles

Polioles	PM
Xilitol	152,15
Manitol	182,17
Sorbitol	182,17
Dextrosa	198,17
Sacarosa	342,30
Lactosa	342,30
Maltodextrinas	desde 900,00
Alfa ciclodextrina	972,00

Beta ciclodextrina	1135,00
Gamma ciclodextrina	1297,00
Celulosa microcristalina	36000

5 Generalmente, los polioles con un peso molecular bajo, tales como xilitol, manitol, sorbitol, dextrosa o sacarosa (véase la Tabla 1), son reactivos o muy reactivos y producen una gran cantidad de productos de reacción indeseados. Por otro lado, los polioles con un peso molecular alto, tales como las ciclodextrinas (véase la Tabla 1), son muy poco reactivos.

10 Sorprendentemente, esta correlación entre el peso molecular y la reactividad no es cierta para la lactosa. La lactosa tiene el mismo peso molecular que la sacarosa pero apenas muestra reactividad con los compuestos activos de fórmula I.

15 Los polioles muy reactivos se pueden definir por tanto, como los polioles que tienen un peso molecular inferior a 300. Los polioles reactivos son los que tienen un peso molecular entre 300 y 950, con excepción de la lactosa.

20 Los inventores han descubierto además que, incluso los polioles reactivos y muy reactivos, no provocan cantidades intolerables de productos de reacción indeseados con los compuestos activos de fórmula I, si la relación molar entre estos polioles y el compuesto activo no excede a 10. Si la relación molar entre los polioles reactivos y muy reactivos y el compuesto activo de fórmula I no es superior a 5, el porcentaje de productos secundarios indeseables se minimiza aún más.

25 Basándose en estos descubrimientos, se ha solucionado el problema técnico de acuerdo con la presente invención proporcionando una composición preparada a partir de dos formulaciones, la cual contiene en la primera formulación el compuesto activo de fórmula I y los polioles reactivos o muy reactivos sólo hasta un nivel crítico y la cual contiene en la segunda formulación los polioles necesarios para conseguir un sabor agradable pero no contiene un compuesto de tipo fármaco. Por lo tanto, la formación de productos de reacción indeseados se elimina en gran parte y el sabor desagradable se reduce de forma eficaz o se enmascara.

30 Esta solución del problema es muy diferente de las explicaciones del documento EP 0 811 374 A1. Este documento expone que la forma de dosificación debe estar sustancialmente exenta de alcoholes reactivos en el momento en el que se introduce el componente de cetirizina que se libera inmediatamente en la forma de dosificación y de ahí en adelante, de este modo, los polioles reactivos se tienen que excluir de la composición completa. Los alcoholes descritos en el documento EP 0 811 374 A1 realizan una función completamente diferente a la de esta invención, a saber, como disolventes (alcoholes de bajo peso molecular, tales como metanol, etanol, isopropanol y glicerina) o como compuestos de alto peso molecular (polietilenglicol) para facilitar la liberación de la seudofedrina. Los alcoholes de bajo peso molecular se eliminan antes de añadir la cetirizina, para evitar productos de reacción indeseados.

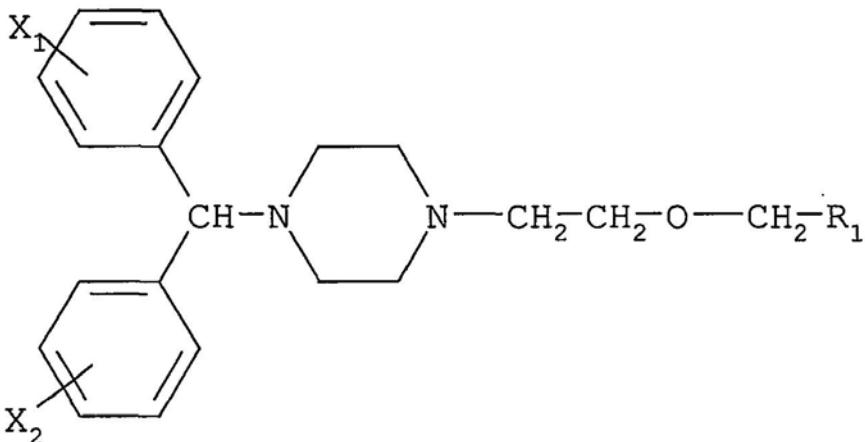
35 De acuerdo con la presente invención, los polioles reactivos pueden estar presentes en cualquier cantidad en la segunda capa. Es más, la presencia de polioles sólidos con un peso molecular inferior a 3000 en la segunda formulación de acuerdo con la invención, es necesaria para la mejora de la palatabilidad que es esencial para las composiciones farmacéuticas que son masticables o que se disuelven rápidamente.

40 El documento EP 0 811 374 A1 no hace referencia al enmascaramiento del sabor ya que la forma de dosificación no se pretende dispersar en la boca, sino que se traga en su totalidad.

La invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica oral que contiene al menos dos formulaciones distintas:

- una primera formulación que contiene un compuesto activo seleccionado a partir de ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

Fórmula I



en la que:

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

5 X₁ y X₂, tomados por separado, representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diasterómeros y mezclas de los mismos, y cuya primera formulación no contiene polioles que tienen un peso molecular inferior a 950 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 10; con excepción de la lactosa; y

10 - una segunda formulación que contiene uno o varios polioles sólidos con un peso molecular inferior a 3000 y que está exenta de cualquier fármaco;

siendo la composición un comprimido masticable o un jarabe seco.

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

15 Puesto que la lactosa no tiene una reactividad significativa con los compuestos activos de fórmula I, puede estar presente en proporciones mayores.

En una realización preferida, la primera formulación no contiene polioles que tienen un peso molecular inferior a 950 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 5, con excepción de la lactosa.

En otra realización aún más preferida, la primera formulación no contiene polioles que tienen un peso molecular inferior a 950, con excepción de la lactosa.

20 La expresión compuestos activos de fórmula I, tal y como se emplea en esta invención, se refiere a ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I tal y como se ha definido anteriormente y también a sus sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diasterómeros y mezclas de los mismos (racematos). En una realización preferida, el compuesto activo en la primera formulación es diclorhidrato de cetirizina, diclorhidrato de levocetirizina o diclorhidrato de efletirizina.

25 El término fármaco incluye los compuestos activos de fórmula I así como cualquier otro fármaco.

Preferentemente, la composición farmacéutica oral sólo contiene un ingrediente activo.

Los polioles empleados en la segunda formulación son típicamente los que tienen la capacidad de reducir el sabor amargo de los compuestos activos de fórmula I y que mejoran la palatabilidad de la preparación. Ejemplos incluyen sorbitol, xilitol, maltitol, dextrosa, sacarosa, polisacáridos y preferentemente manitol.

30 Las formulaciones se preparan en forma de polvos, gránulos, soluciones o suspensiones.

Las soluciones o las suspensiones se emplean para realizar un revestimiento.

La primera y/o la segunda formulación también puede contener un agente alcalinizante, preferentemente citrato sódico. Este agente disminuye adicionalmente la producción de productos de reacción indeseados entre los polioles y los compuestos activos de fórmula I.

La primera formulación puede contener uno o varios excipientes adicionales tales como sílices coloidales anhidros, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, agentes saboreantes o colorantes o mezclas de los mismos.

La primera formulación también puede contener polioles con la condición de que no tengan un peso molecular específico con una relación molar específica, tal y como se ha descrito anteriormente. La primera formulación puede 5 contener además agentes edulcorantes no polioles, tales como acesulfamo K, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato.

Agentes saboreantes adecuados para el uso en la presente invención incluyen aceites esenciales y agentes 10 saboreantes sintéticos, tales como aceites esenciales de cítricos, esencias de frutas, aceite de menta, aceite de hierbabuena, aceite de eugenol, aceite de ericácea, anís, eucalipto y similares. Otros agentes saboreantes artificiales conocidos por los expertos en la técnica también entran dentro del alcance de esta invención.

Las formas de composiciones orales previstas por esta invención incluyen comprimidos, gomas de mascar o jarabe seco.

Un jarabe seco se define como una formulación sólida, tal como por ejemplo polvo, o gránulos destinados a ser administrados oralmente en esta forma o después de la adición de un líquido.

15 Por tanto, la presente invención se refiere en una realización particular a comprimidos con doble capa en donde cada una de las capas se prepara a partir de una de las formulaciones.

Ambas formulaciones de polvos se mezclan por separado y a continuación se comprimen en una prensa rotatoria para preparar comprimidos con doble capa.

El término compresión se define como la reducción del volumen de un lecho en polvo, debido a la aplicación de 20 una fuerza (véase, "Pharmaceutical powder compaction technology" editado por Göran Alderborn y Chryster Nyström, pág. vii, Marcel Dekker, Inc., Nueva York).

En otra realización, la invención se refiere a un comprimido con tres capas en donde una capa inerte separa las capas preparadas a partir de las dos formulaciones.

25 Otros diseños de comprimidos que también están de acuerdo con esta invención incluyen, p. ej., un diseño de tipo "sándwich" en el que una capa interna preparada a partir de una formulación, se reviste por ambos lados por capas preparadas a partir de la otra formulación, o comprimidos dobles que tienen un núcleo interno preparado a partir de una formulación y un recubrimiento externo preparado a partir de la otra formulación o comprimidos multicapa que comprenden capas adicionales además de una primera y segunda capas preparadas a partir de la primera y la segunda formulación.

30 Una realización adicional de la invención se refiere a un jarabe seco preparado a partir de una mezcla de las dos formulaciones preparadas en forma de gránulos, una que contiene los compuestos activos de fórmula I y otra que contiene el(es) poliol(es).

35 En este caso, las formulaciones en polvo se mezclan por separado y a continuación se compactan, se muelen y se tamizan separadamente y se obtienen dos tipos de gránulos. Estos gránulos se mezclan entre sí para proporcionar el producto final.

Se prefiere una compactación separada de cada formulación para preparar un jarabe seco eficaz.

El término compactación se define como la transformación de un polvo en un espécimen ligado con forma definida mediante la compresión del polvo (véase, "Pharmaceutical powder compaction technology" editado por Göran Alderborn y Chryster Nyström, pág. vii, Marcel Dekker, Inc., Nueva York).

40 Otra realización adicional de esta invención se refiere a una goma de mascar caracterizada, por ejemplo, por un núcleo preparado a partir de la primera formulación y que contiene adicionalmente la base de goma y un revestimiento preparado a partir de la segunda formulación. Alternativamente, la goma de mascar se puede caracterizar por un núcleo preparado a partir de la segunda formulación y que contiene adicionalmente la base de goma y un revestimiento preparado a partir de la primera formulación.

45 La base de goma empleada en la presente invención para la preparación de una goma de mascar puede ser cualquier base de goma adecuada conocida en la técnica, incluyendo las bases de goma naturales y sintéticas.

Todas las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o varios revestimientos 50 externos adicionales.

Cuando está presente una ciclodextrina, la relación molar entre la ciclodextrina y la sustancia activa de fórmula I está en el intervalo de 10:1 hasta 1:1.

La relación en peso entre la primera formulación y la segunda formulación es de 1:20 hasta 20:1.

5 Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden dispersar en la boca y no es necesaria la ingestión de agua, en contraposición con la forma de dosificación descrita en el documento EP 0 811 374A1, la cual se tiene que tragar con agua. Las composiciones de la presente invención están, por ejemplo, en forma de comprimidos bucodispersibles (comprimidos que se colocan en la boca en donde se dispersan rápidamente antes de tragárselos), pueden ser masticables o estar destinadas a ser masticadas o chupadas.

Resultados experimentales prueban que composiciones de acuerdo con la presente invención que se pueden dispersar en la boca, son bioequivalentes a las formas de dosificación deglutidas.

10 Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la presente invención son formulaciones de liberación inmediata, es decir, formulaciones farmacéuticas que no tienen un impacto o tienen un impacto ligero sobre la tasa de disposición del ingrediente activo en el sitio de acción.

Otra realización se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con la presente invención mediante la preparación por separado de la primera formulación, la preparación de la segunda formulación y la combinación de las dos formulaciones.

15 Las formulaciones se obtienen mediante tecnologías convencionales, tales como la compresión, la compresión directa, la granulación, la granulación por vía húmeda, el revestimiento. Las tecnologías son conocidas por una persona experta en la técnica.

Otras tecnologías para enmascarar el sabor se pueden utilizar junto con esta invención. Las propiedades enmascarantes se pueden obtener aplicando las tecnologías de enmascaramiento en una o en ambas formulaciones.

20 La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Comprimidos de doble capa masticables de cetirizina.

Se prepararon dos formulaciones de forma separada. Las Tablas 2 y 3 proporcionan las composiciones de estas formulaciones.

Tabla 2. Composición de la formulación de cetirizina.2HCl para comprimidos de doble capa.

Componentes	Composición (mg/comprimido)
Cetirizina.2HCl	10,00
β ciclodextrina	82,50
Acesulfamo K	3,50
Sílice coloidal anhidro	1,10
Celulosa microcristalina	43,86
Sabores	0,80
Monohidrato de lactosa	55,00
Colorantes	0,48
Estearato magnésico	2,76

25

Tabla 3. Composición de la formulación de manitol para comprimidos de doble capa.

Componentes	Composición (mg/comprimido)
Manitol	241,21
Acesulfamo K	4,69
Sabores	1,00

Colorantes	0,60
Esterato magnésico	2,50

Las formulaciones de cetirizina y manitol se comprimieron a continuación en una prensa rotatoria para preparar comprimidos con doble capa (p. ej., Courtoy 292/43).

5 Los comprimidos se colocaron a 25°C - con una humedad relativa (HR) del 60%, a 30°C - HR 60% y a 40°C - HR 75% RH durante 3 meses en blísters de aluminio/aluminio (blísters Alu/Alu) y botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). La Tabla 4 proporciona los resultados de este estudio de la estabilidad.

Tabla 4. Estudio de la estabilidad de comprimidos masticables de doble capa de cetirizina.

Envase	Condiciones	Cetirizina (%)	Productos de reacción (%)
Botellas de HDPE	25°C - HR 60%	100,50	0,10
	30°C - HR 60%	100,00	0,20
	40°C - HR 75%	99,27	0,29
Blísters de Alu/Alu	25°C - HR 60%	96,28	0,10
	30°C - HR 60%	99,32	BLQ
	40°C - HR 75%	99,99	0,22

BLQ: por debajo del límite de cuantificación (= 0,1 %)

10 El contenido en agua, la resistencia a la trituración, el tiempo de desintegración, la cinética de disolución también se determinaron y todos los comprimidos, independientemente de las condiciones de almacenamiento, cumplían con todos los requerimientos.

Ejemplo 2. Jarabe seco de cetirizina.

Dos formulaciones se prepararon de forma separada. Las Tablas 5 y 6 proporcionan las composiciones de estas formulaciones.

15

Tabla 5. Composiciones de las formulaciones de cetirizina.2HCl para jarabes secos.

Componentes	Composición (mg)		
	A	B	C
Cetirizina.2HCl	10,00	10,00	10,00
β ciclodextrina	82,50	82,50	82,50
Acesulfamo K	3,00	3,00	3,00
Celulosa microcristalina	279,00	83,70	0,00
Monohidrato de lactosa	0,00	195,30	0,00
Citrato sódico	25,50	25,50	0,00
 Total	 400,00	 400,00	 95,50

Tabla 6. Composición de la formulación de manitol para jarabes secos.

Componentes	Composición (mg)
	D
Manitol	399,60
Sabor	0,40
Total	400,00

Las formulaciones A, B, C y D se compactaron, se molieron y se tamizaron separadamente y se obtuvieron los gránulos A', B', C' y D'. La composición final de los jarabes secos se obtuvo mezclando los gránulos A', B', C' y D' de acuerdo con las proporciones descritas en la Tabla 7.

5

Tabla 7. Composiciones de jarabes secos.

Composiciones	Componentes (mg)			
	A'	B'	C'	D'
E	400,00	0,00	0,00	400,00
F	0,00	400,00	0,00	400,00
G	0,00	0,00	95,50	404,50
H	100,00	0,00	0,00	200,00

Los jarabes secos se colocaron a 25°C - HR del 60%, a 30°C - HR del 60% y a 40°C - HR del 75% durante 10 semanas en blísters de Aluminio/Aluminio. La Tabla 8 proporciona los porcentajes de productos de reacción indeseados detectados en las preparaciones.

Tabla 8. Porcentajes de productos de reacción indeseados en los jarabes secos después de 10 semanas.

Composiciones	Condiciones	Productos de reacción (%)
E	25°C - HR 60%	0,00
	30°C - HR 60%	0,00
	40°C - HR 75%	0,26
F	25°C - HR 60%	0,00
	30°C - HR 60%	0,00
	40°C - HR 75%	0,31
G	25°C - HR 60%	0,00
	30°C - HR 60%	0,06
	40°C - HR 75%	0,34
H	25°C - HR 60%	0,03
	30°C - HR 60%	0,04
	40°C - HR 75%	0,30

10 Toda las formulaciones cumplen con los requerimientos.

Ejemplo 3. Goma de mascar de cetirizina.

Una composición de goma de mascar que se caracteriza por un núcleo que contiene cetirizina, obtenido por compresión, y un revestimiento que contiene los polioles, se proporciona en la Tabla 9.

Tabla 9. Composición de la goma de mascar.

Componentes	Composición (mg)
Núcleo:	
Cetirizina.HCl	10,00
β ciclodextrina	100,00
Base de goma	660,00
Aspartamo	3,00
Acesulfamo K	2,00
Sílice coloidal	30,00
Talco	30,00
Esterato magnésico	20,00
Edulcorante	65,00
Sabores	80,00
Revestimiento:	
Xilitol	382,50
Manitol	85,00
Polietilenglicol 6000	10,00
Dióxido de titanio	10,00
Goma arábiga	10,00
Sabor	2,50
Cera de carnauba	0,0015

5

Como en el caso de los comprimidos de doble capa y los jarabes secos, la goma de mascar cumple con los requerimientos de estabilidad.

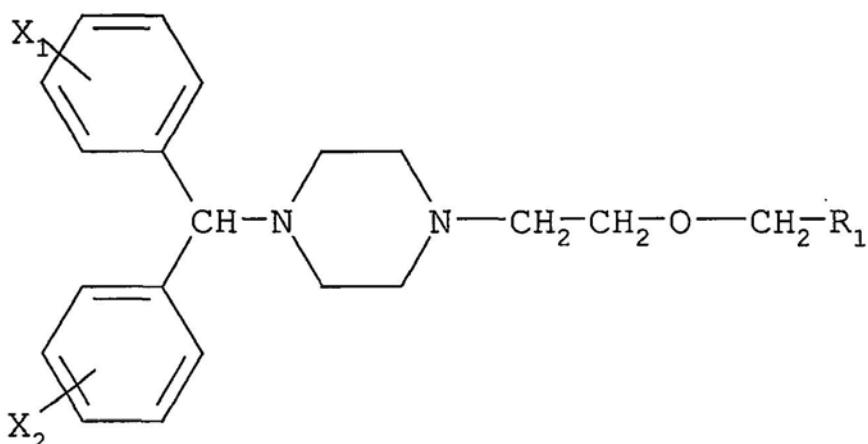
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral que contiene al menos dos formulaciones distintas:

- una primera formulación que contiene un compuesto activo seleccionado a partir de ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]-acéticos y sus amidas que tienen la fórmula general I

5

Fórmula I



en la que:

R₁ es un grupo -COOH o un grupo -CONH₂, y

10 X₁ y X₂, tomados separadamente, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada o un grupo trifluorometilo, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus isómeros geométricos, sus enantiómeros, sus diasterómeros y mezclas de los mismos, y esta primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular inferior a 950 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 10, con excepción de la lactosa; y

15 - una segunda formulación que contiene uno o varios polioles sólidos con un peso molecular inferior a 3000 y que está exenta de cualquier fármaco;

siendo la composición un comprimido masticable o un jarabe seco.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular inferior a 950 en una relación molar entre el poliol y el compuesto activo de fórmula I superior a 5, con excepción de la lactosa.

20 3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular inferior a 950, con excepción de la lactosa.

4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la primera formulación contiene adicionalmente ciclodextrina.

25 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el poliol de la segunda formulación es manitol.

6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el poliol de la segunda formulación es un polisacárido.

7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde al menos una de las formulaciones contiene adicionalmente un agente alcalinizante.

30 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente alcalinizante es citrato sódico.

9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la primera formulación contiene adicionalmente uno o varios excipientes seleccionados entre ciclodextrinas, sílices coloidales anhídros, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, agentes saboreantes o colorantes.

10. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la primera formulación contiene adicionalmente agentes edulcorantes sin poliol, tales como acesulfamo K, aspartamo, sacarina, sacarina sódica o ciclamato.

5 11. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto activo de la primera formulación es diclorhidrato de cetirizina, diclorhidrato de levocetirizina o diclorhidrato de efletirizina.

12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se prepara un jarabe seco a partir de una mezcla de dos tipos de gránulos, en donde un tipo de gránulos se prepara por compactación de la primera formulación y el otro tipo de gránulos se prepara por compactación de la segunda formulación.