

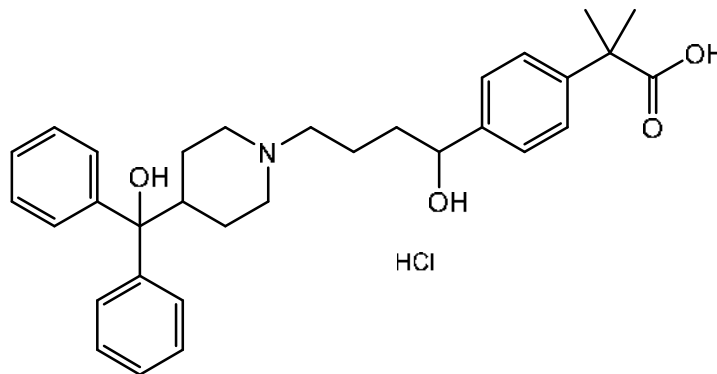
COMPOSICIONES QUE CONTIENEN FEXOFENADINA

CAMPO TÉCNICO

[0001] La divulgación se refiere a composiciones que contienen fexofenadina, procesos para preparar las composiciones y métodos para usar las composiciones.

[0002] Las alergias son una parte molesta de la vida de muchas personas, y a menudo afectan a la calidad de vida de adultos y niños. A menudo, no se puede escapar de las alergias, ya que pueden ser desencadenadas tanto por alérgenos de interior como de exterior. Encontrar tratamientos para las alergias puede ser difícil y a menudo depende del tipo de alergia y de la edad del paciente.

[0003] Diversos medicamentos para la alergia son conocidos en la técnica e incluyen medicamentos para la alergia que contienen clorhidrato de fexofenadina. El clorhidrato de fexofenadina se refiere al clorhidrato de ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]- α,α -dimetilbencenoacético. Tiene la siguiente estructura y está disponible en productos como Goodsense® Aller-ease, Aller-Fex™, Wal-Fex® Allergy, Allegra®, Allegra® Allergy 12 Hour, Allegra® Allergy 24 Hour, Children's Allegra® Allergy y Mucinex Allergy, Allegra® Allergy y Children's Wal-Fex®.



[0004] El clorhidrato de fexofenadina tiene un sabor amargo que puede resultar desagradable. Los productos farmacéuticos sólidos de clorhidrato de fexofenadina disponibles en la técnica se recubren con un agente saborizante que enmascara su sabor amargo. Alternativamente, el clorhidrato de fexofenadina se mezcla con un agente aromatizante, pero este no puede enmascarar por completo el sabor amargo y desagradable.

[0005] Además de tener un sabor amargo, las rutas de las formulaciones de clorhidrato de fexofenadina están plagadas de dificultades. Por ejemplo, cuando las formulaciones de clorhidrato de fexofenadina se secan, se pierde una cantidad significativa de clorhidrato de fexofenadina, lo que reduce el rendimiento del producto final. Además, como

las partículas de clorhidrato de fexofenadina son tan pequeñas, existe la posibilidad de que se inflamen durante el proceso de secado, lo que reduciría el rendimiento del producto final y posiblemente provocaría condiciones de trabajo inseguras.

[0006] Lo que se necesita son métodos más eficientes, sostenibles y seguros para preparar productos farmacéuticos que contengan fexofenadina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0007] En determinadas modalidades, la divulgación proporciona procesos para preparar una formulación secada por pulverización que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina que comprende secado por pulverización (i) una composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina y (ii) una matriz inerte.

[0008] En otras modalidades, la divulgación proporciona productos preparados según los procesos descritos en el presente documento.

[0009] En otras modalidades, la divulgación proporciona formulaciones secadas por pulverización que comprenden zwitterión dihidrato de fexofenadina y una matriz inerte.

[0010] En otras modalidades, la divulgación proporciona formulaciones secadas por pulverización, que comprenden zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un tampón, un edulcorante, un aglutinante, un diluyente, un desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0011] En otras modalidades, la divulgación proporciona formas de dosificación orales sólidas que comprenden la formulación secada por pulverización descrita en el presente documento.

[0012] En otras modalidades, la divulgación proporciona métodos para aliviar los síntomas debidos a una alergia en un paciente que los necesita, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización o de la forma de dosificación sólida oral descrita en el presente documento.

[0013] En otras modalidades, la divulgación proporciona métodos para aliviar los síntomas debidos a una alergia respiratoria superior en un paciente que los necesita, que comprenden la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización o de la forma farmacéutica sólida oral descrita en el presente documento.

[0014] Otros aspectos y modalidades de la invención se desprenderán fácilmente de la siguiente descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015] La presente solicitud se entiende mejor cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la materia, se muestran en los dibujos modalidades de ejemplo del objeto; sin embargo, el objeto divulgado en el presente documento no se limita a las composiciones, métodos y procesos específicos divulgados. Además, los dibujos no están necesariamente dibujados a escala.

[0016] La Fig. 1 es un gráfico de barras que compara el amargor de las formulaciones de fexofenadina.

[0017] La Fig. 2 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el clorhidrato de fexofenadina.

[0018] La Fig. 3 es un termograma DSC para el zwitterión dihidrato de fexofenadina.

[0019] La Fig. 4 es un termograma DSC para el zwitterión fexofenadina comparado con un termograma DSC de un zwitterión dihidrato de fexofenadina secado por pulverización de la divulgación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0020] Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen la referencia plural. La referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “una sustancia” es una referencia a al menos una de tales sustancias y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[0021] Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso de “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular constituye otra modalidad. En general, el uso de “aproximadamente” indica aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante el objeto divulgado y debe interpretarse en el contexto específico en donde se utiliza. El experto en la técnica podrá interpretarlo de forma rutinaria. En algunos casos, el número de cifras significativas utilizadas para un valor concreto puede ser un método no limitativo para determinar el alcance de la palabra “aproximadamente”. En otros casos, las gradaciones utilizadas en una serie de valores pueden utilizarse para determinar el intervalo previsto disponible para el término “aproximadamente” para cada valor. En estos casos, todos los intervalos son

inclusivos y combinables. Es decir, las referencias a valores indicados en intervalos incluyen todos los valores dentro de ese intervalo.

[0022] Tal como se utilizan en el presente documento, aunque los datos se dan con la revelación completa de todas las cifras significativas, los expertos en la técnica entenderán que los datos también pueden entenderse cuando se redondean a 1 o 2 decimales.

[0023] Cuando se presenta una lista, a menos que se indique lo contrario, debe entenderse que cada elemento individual de esa lista y cada combinación de esa lista debe interpretarse como una modalidad separada. Por ejemplo, una lista de modalidades presentada como “A, B o C” debe interpretarse como que incluye las modalidades “A”, “B”, “C”, “A o B”, “A o C”, “B o C”, o “A, B o C”.

[0024] Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen aquí en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única modalidad. Es decir, a menos que sea obviamente incompatible o excluida, cada modalidad individual se considera combinable con cualquier otra(s) modalidad(es) y dicha combinación se considera otra modalidad. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única modalidad, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación. Cabe señalar además que las reivindicaciones pueden redactarse de manera que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base previa para el uso de terminología exclusiva como “únicamente”, “solo” y similares en relación con el enunciado de los elementos de la reivindicación, o el uso de una limitación “negativa”. Por último, si bien una modalidad puede describirse como parte de una serie de pasos o parte de una estructura más general, cada uno de dichos pasos también puede considerarse una modalidad independiente en sí misma.

[0025] Los términos “paciente” o “sujeto” utilizados aquí son intercambiables y se refieren a un animal mamífero. En algunas modalidades, el paciente o sujeto es un ser humano. En otras modalidades, el paciente o sujeto es un animal veterinario o de granja, un animal doméstico o mascota, o un animal utilizado normalmente para la investigación clínica. En algunas modalidades, el paciente es un adulto, es decir, mayor de 18 años. En otras modalidades, el paciente es un niño, es decir, menor de 18 años.

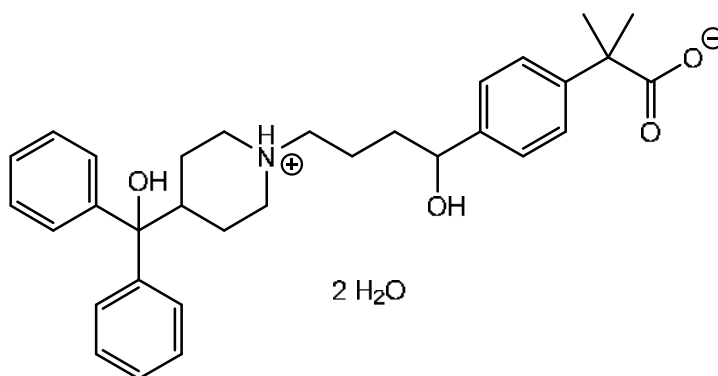
[0026] El término “tratar” incluye mejorar una enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En algunas modalidades, “tratar” se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el sujeto. En otras modalidades, “tratar” se refiere a modular la

enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilizando un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilizando un parámetro físico), o ambos. En otras modalidades, “tratar” se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

Procesos

[0027] La presente divulgación se refiere a composiciones que contienen una forma de fexofenadina que no tiene sabor amargo cuando se administra por vía oral. Tales composiciones pueden usarse en una variedad de formas de dosificación oral y están listas para usar, es decir, no se requiere agua para la administración oral. En particular, los inventores descubrieron que el zwitterión dihidrato de fexofenadina podía formularse en composiciones y formas de dosificación oral, en las que el zwitterión dihidrato de fexofenadina no se convierte en clorhidrato de fexofenadina, que tiene un sabor amargo indeseable. De este modo, se proporciona un producto farmacológico sin sabor amargo para formas de dosificación orales sólidas, promoviendo así una experiencia sensorial satisfactoria (por ejemplo, sabor y textura), sin regusto amargo.

[0028] Los términos “zwitterión fexofenadina” y “zwitterión dihidrato de fexofenadina” se utilizan indistintamente y se refieren al ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]- α,α -dimetilbencenoacético dihidrato. El zwitterión dihidrato de fexofenadina tiene la siguiente estructura:



[0029] Los procesos utilizados para preparar formulaciones de zwitterión dihidrato de fexofenadina secadas por pulverización son ventajosos por varias razones. Por ejemplo, los procesos pueden utilizar tecnologías convencionales y no requieren equipos especiales, reacciones complicadas, reactivos costosos, entre otros. Además, los procesos para preparar zwitterión dihidrato de fexofenadina son eficientes, incluso para composiciones que contienen altas dosis de zwitterión dihidrato de fexofenadina, lo cual es contrario a lo reportado en la técnica. En particular, las formulaciones de fexofenadina en la técnica eran muy amargas, particularmente a dosis altas. Los procesos descritos en el presente documento proporcionan formulaciones que no son amargas a ninguna dosis.

[0030] A. Preparación de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina

[0031] El zwitterión dihidrato de fexofenadina para uso en el proceso de secado por pulverización se prepara como se describe en el presente documento. En primer lugar, se combinan el clorhidrato de fexofenadina, el agua y el agente humectante. En algunas modalidades, el clorhidrato de fexofenadina se combina con una solución que comprende agua y el agente humectante. El agente humectante se selecciona para facilitar la incorporación del clorhidrato de fexofenadina en el agua y/o aumentar la humectabilidad. Pueden utilizarse varios agentes humectantes, entre los que se incluyen, sin limitación, un poloxámero, polisorbato o aceite de ricino hidrogenado polioxilado.

[0032] El término “poloxámero”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a copolímeros tribloque no iónicos compuestos por un bloque central hidrófobo de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol (PEG). Los poloxámeros están disponibles en la técnica por los nombres comerciales Pluronic, Kolliphor, Lutrol y Synperonic. En algunas modalidades, el agente humectante es un poloxámero como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407, o una combinación de los mismos. El término “polisorbato”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un líquido oleoso derivado de sorbitano etoxilado esterificado con ácidos grasos. Los polisorbatos están disponibles en la técnica como productos Kolliphor, Scattics, Alkest, Canarcel y Tween. En otras modalidades, el agente humectante es un polisorbato como polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano), o SEPITRAP™ 80 (polisorbato 80 y aluminometasilicato de magnesio). En otras modalidades, el agente humectante es polisorbato 80 o SEPITRAP™ 80, o tal como polisorbato 80, o tal como SEPITRAP™ 80. En otras modalidades, el agente humectante es un aceite de ricino hidrogenado polioxilado como SEPITRAP™ 4000 (aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 y aluminosilicato de magnesio). Puede utilizarse uno o más de un agente humectante. En algunas modalidades, se utiliza un agente humectante. En otras modalidades, se utilizan dos agentes humectantes. En otras modalidades, se utilizan tres agentes humectantes.

[0033] Tras el paso con el agente humectante, la composición se combina con un agente alcalinizante. Los inventores descubrieron que el uso del agente alcalinizante reducía la cantidad de sólidos presentes en las composiciones, reduciendo así la viscosidad. Esto permitía secar la composición por pulverización en etapas posteriores, manteniendo al mismo tiempo la mayor concentración de clorhidrato de fexofenadina. Normalmente, el

agente alcalinizante es una base fuerte. Los inventores descubrieron que, utilizando la base fuerte, el clorhidrato de fexofenadina se convertía en zwitterión dihidrato de fexofenadina utilizando menos cantidad de sólidos en comparación con otras rutas, como el uso de un tampón en este paso. En algunos aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de bario, entre otros. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de calcio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de bario. Pueden utilizarse uno o más agentes alcalinizantes. En algunas modalidades, se utiliza un agente alcalinizante. En otras modalidades, se utilizan dos agentes alcalinizantes. En otras modalidades, se utilizan tres agentes alcalinizantes. La relación molar entre el agente alcalinizante y el clorhidrato de fexofenadina es de 0,8:1 a 1,2:1 aproximadamente. En determinados aspectos, la relación molar entre el agente alcalinizante y el clorhidrato de fexofenadina es de aproximadamente 1:1.

[0034] El pH de la composición resultante puede ajustarse in situ a aproximadamente 5,8 a aproximadamente 7 utilizando uno o más de un tampón. En algunas modalidades, el pH se ajusta a aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9, o aproximadamente 7. En otras modalidades, el pH se ajusta a aproximadamente 5,8 a aproximadamente 7, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6,8, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6,6, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6,4, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6,2, de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 6, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,8, de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7, de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8, de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 7, de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 6,8, de aproximadamente 6,4 a aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,6 a aproximadamente 7, de aproximadamente 6,6 a aproximadamente 6,8 o de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7. Ejemplos de tampones incluyen, sin limitación, fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico,

ácido succínico/hidróxido de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, hidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico/hidróxido de sodio, ácido fumárico/hidróxido de sodio, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, hidrato de fosfato de potasio dibásico. En algunas modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico o hidrato de fosfato de potasio dibásico. En otras modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico o hidrato de fosfato de sodio dibásico, o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el tampón es fosfato dibásico y fosfato monobásico. Pueden utilizarse uno o más tampones. En algunas modalidades, se utiliza un tampón. En otras modalidades, se utilizan dos tampones. En otras modalidades, se utilizan tres tampones.

[0035] Puede combinarse un edulcorante con la suspensión resultante que contiene el tampón. En algunos aspectos, el edulcorante se selecciona para proporcionar una experiencia sensorial agradable al paciente. En determinados aspectos, el edulcorante enmascara cualquier sabor salado que pudiera resultar del NaCl que se genera cuando el clorhidrato de fexofenadina se convierte en zwitterión dihidrato de fexofenadina. La expresión “sabor salado”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al sabor reconocido por las papilas gustativas de una persona que corresponde al mismo sabor que la sal, es decir, el NaCl. El sabor salado difiere del sabor amargo que proporciona el clorhidrato de fexofenadina. El sabor salado también es más fácil de enmascarar que el sabor amargo del clorhidrato de fexofenadina. Algunos ejemplos de edulcorantes son la sucralosa, el aspartamo, el acesulfamo de potasio, la sacarina, el glucósido de esteviol, el neotamo, el advantame, la sacarina de sodio, el ciclamato de sodio o el glicirrizato de amonio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el edulcorante es sucralosa. En otros aspectos, el edulcorante es aspartamo. En otros aspectos, el edulcorante es acesulfamo de potasio. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina. En otros aspectos, el edulcorante es un glucósido de esteviol. En otros aspectos, el edulcorante es neotamo. En otros aspectos, el edulcorante es advantame. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina de sodio. En otros aspectos, el edulcorante es ciclamato de sodio. En otros aspectos, el edulcorante es glicirrizato de amonio. Pueden utilizarse uno o más edulcorantes. En algunas modalidades, se utiliza un edulcorante. En otras, se utilizan dos edulcorantes. En otras modalidades, se utilizan tres edulcorantes.

[0036] Puede combinarse un aglutinante con la suspensión resultante que contiene el edulcorante. El aglutinante se selecciona para estabilizar la formulación, por ejemplo, estabilización estérica, y para evitar la aglomeración de partículas. Ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el aglutinante es HPMC. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC con una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 100.000 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC 4 mPa.s o HPMC 5 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPC. En otros aspectos, el aglutinante es PVP. En otros aspectos, el aglutinante es CMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEC. La composición puede contener uno o más aglutinantes. En algunas modalidades, la composición contiene un aglutinante. En otras modalidades, la composición contiene dos aglutinantes. En otras modalidades, la composición contiene tres aglutinantes.

[0037] La composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina, incluyendo el agente alcalinizante, tampón, edulcorante y aglutinante, tiene un pH de aproximadamente 5,8 a aproximadamente 7. En algunas modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9 o aproximadamente 7. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es aproximadamente 5,8. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 5,9. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,1. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,2. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,3. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,4. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,5. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,6. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina es de aproximadamente 6,7. En otras modalidades, el pH de la composición de zwitterión dihidrato

[illegible]

aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,6 a aproximadamente 7, aproximadamente 6,6 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,6 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,6 a aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,7 a aproximadamente 7, aproximadamente 6,7 a aproximadamente 6,9, aproximadamente 6,7 a aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7, aproximadamente 6,8 a aproximadamente 6,9 o de aproximadamente 6,9 a aproximadamente 7.

[0038] Los procesos para formar el zwitterión dihidrato de fexofenadina pueden realizarse utilizando equipos conocidos en la técnica. En algunas modalidades, la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina se prepara usando un homogeneizador de rotor-estator. Durante la preparación de la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina, las partículas de zwitterión dihidrato de fexofenadina se suspenden y se incorpora aire a la composición. Al hacerlo, la densidad de la composición disminuye y el volumen de la composición aumenta.

[0039] B. Preparación de la formulación de zwitterión dihidrato de fexofenadina secada por pulverización

[0040] La composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina se seca luego por pulverización para obtener una formulación de zwitterión dihidrato de fexofenadina secada por pulverización, por ejemplo, gránulos. Una característica de los procesos de la invención es esta formación de gránulos que contienen zwitterión dihidrato de fexofenadina. Los gránulos producidos según estos métodos no tienen sabor amargo e, independientemente de los pasos posteriores que se realicen en los gránulos, el zwitterión dihidrato de fexofenadina no se convierte en clorhidrato de fexofenadina. Los gránulos comprenden una formulación secada por pulverización que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina que se obtiene secando por pulverización (i) una composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina y (ii) una matriz inerte.

[0041] El secado por pulverización para su uso en el presente documento puede realizarse utilizando diversas técnicas e instrumentos. En algunas modalidades, el secado por pulverización se lleva a cabo utilizando un lecho fluido y un sistema de pulverización. Los inventores encontraron que un lecho fluido combina los pasos de granulación y secado. El sistema de pulverización proporciona gránulos bien granulados. En algunas modalidades, el sistema de pulverización es de pulverización superior. En otras modalidades, el sistema de pulverización es inferior. En otras modalidades, el sistema de pulverización es tangencial.

[0042] El secado por pulverización se realiza utilizando una matriz inerte. Los componentes de la matriz inerte incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Es deseable que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables mantengan la forma de zwitterión dihidrato de fexofenadina en los gránulos, es decir, que el zwitterión dihidrato de fexofenadina no se convierta en clorhidrato de fexofenadina. En algunas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables mantienen un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7 para evitar la formación de clorhidrato de fexofenadina. En otras modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables mantienen un pH de aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,6, aproximadamente 5,7, aproximadamente 5,8, aproximadamente 5,9, aproximadamente 6, aproximadamente 6,1, aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,3, aproximadamente 6,4, aproximadamente 6,5, aproximadamente 6,6, aproximadamente 6,7, aproximadamente 6,8, aproximadamente 6,9 o aproximadamente 7. En otras modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente, aglutinante, deslizante o desintegrante, o una combinación de los mismos.

[0043] Ejemplos de diluyentes incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, sacarosa, eritritol, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, isomaltita, xilitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina. En otros aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5, tal como 6,2. En otros aspectos, el diluyente es manitol. El manitol está disponible en la técnica como una variedad de productos. En otros aspectos más, el diluyente es manitol que tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, tal como 6,3. En otros aspectos, el diluyente es maltitol. En otros aspectos, el diluyente es maltitol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa con un pH de aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico con un pH de aproximadamente 5,1 a aproximadamente 7,3, o como aproximadamente 7,3 o aproximadamente 5,1, o aproximadamente 6,1 a aproximadamente 7,2. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico con un pH de 6,8 aproximadamente. En otros aspectos, el diluyente es isomaltita. En

otros aspectos, el diluyente es xilitol. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es lactosa. En otros aspectos, el diluyente es almidón. En otras modalidades, el diluyente es almidón con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol que tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa invertida. En otros aspectos, el diluyente es lactitol. En otros aspectos, el diluyente es lactitol con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es fructosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa con un pH de 4 a 6. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio con un pH de aproximadamente 9. En otros aspectos, el diluyente es celulosa. En otros aspectos, el diluyente es celulosa con un pH de entre 5 y 7,5. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la celulosa. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es lactato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es sulfato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio. Puede utilizarse más de un diluyente para formar los gránulos. En algunas modalidades, los gránulos se forman utilizando un diluyente. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando dos diluyentes. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando tres diluyentes.

[0044] Ejemplos de desintegrantes en los gránulos incluyen, sin limitación, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el desintegrante es croscarmelosa de sodio. En otros aspectos, el desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el desintegrante es crospovidona. En otros aspectos, el desintegrante es almidón pregelatinizado. En otros aspectos, el desintegrante es almidón. En otros aspectos, el desintegrante es hidroxipropilcelulosa (HPC). Puede utilizarse más de un desintegrante para formar los gránulos. En algunas modalidades, los gránulos se forman utilizando un desintegrante. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando dos desintegrantes. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando tres desintegrantes.

[0045] Ejemplos de lubricantes en los gránulos incluyen, sin limitación, talco y dióxido de silicio. En algunos aspectos, el deslizante es talco. En otros aspectos, el

deslizante es dióxido de silicio. Para formar los gránulos puede utilizarse más de un lubricante. En algunas modalidades, los gránulos se forman utilizando un lubricante. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando dos lubricantes.

[0046] Ejemplos de aglutinantes en los gránulos incluyen, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el aglutinante es HPMC. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 100.000 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC 4 mPa.s o HPMC 5 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPC. En otros aspectos, el aglutinante es PVP. En otros aspectos, el aglutinante es CMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEC. Puede utilizarse más de un aglutinante para formar los gránulos. En algunas modalidades, los gránulos se forman utilizando un aglutinante. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando dos aglutinantes. En otras modalidades, los gránulos se forman utilizando tres aglutinantes.

[0047] C. Preparación del producto farmacéutico final zwitterión dihidrato de fexofenadina

[0048] Tras la formación de los gránulos/formulación secados por pulverización que contienen el zwitterión dihidrato de fexofenadina, pueden realizarse pasos adicionales para incorporar una fase externa. En algunas modalidades, la fase externa se incluye e integra con los gránulos.

[0049] En algunas modalidades, se proporciona una fase externa combinando la formulación secada por pulverización con una o más de una segunda porción del desintegrante, un segundo desintegrante, una segunda porción del diluyente, un agente aromatizante, una segunda porción del agente humectante, uno o más lubricantes, o una combinación de los mismos.

[0050] En determinadas modalidades, la formulación secada por pulverización se combina con una segunda porción del desintegrante que se utilizó para preparar los gránulos. Ejemplos del desintegrante en la fase externa incluyen, sin limitación, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el desintegrante en la fase externa es croscarmelosa de sodio. En otros aspectos, el desintegrante en la fase externa es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el desintegrante en la fase externa es crospovidona. En otros aspectos, el desintegrante en la fase

externa es almidón pregelatinizado. En otros aspectos, el desintegrante en la fase externa es almidón. En otros aspectos, el desintegrante en la fase externa es hidroxipropilcelulosa (HPC).

[0051] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización se combina con un segundo desintegrante. Ejemplos del segundo desintegrante son almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón, hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el segundo desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el segundo desintegrante es crospovidona. En otros aspectos, el segundo desintegrante es almidón pregelatinizado. En otros aspectos, el segundo desintegrante es almidón. En otros aspectos, el segundo desintegrante es HPC.

[0052] En otros aspectos, la formulación secada por pulverización se combina con una segunda porción del diluyente que se utilizó para preparar los gránulos. Ejemplos del diluyente incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, sacarosa, eritritol, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, isomalta, xilitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina. En otros aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5, tal como 6,2. En otros aspectos, el diluyente es manitol. En otros aspectos, el diluyente es manitol con un pH de entre 6 y 7, por ejemplo 6,3. En otros aspectos, el diluyente es maltitol. En otros aspectos, el diluyente es maltitol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa con un pH de aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico con un pH de aproximadamente 5,1 a aproximadamente 7,3, o como aproximadamente 7,3, o aproximadamente 5,1, o aproximadamente 6,1 a aproximadamente 7,2. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico con un pH de 6,8 aproximadamente. En otros aspectos, el diluyente es isomalta. En otros aspectos, el diluyente es xilitol. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es lactosa. En otros aspectos, el diluyente es almidón. En otras modalidades, el diluyente es almidón con un pH

de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol que tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa invertida. En otros aspectos, el diluyente es lactitol. En otros aspectos, el diluyente es lactitol con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es fructosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa con un pH de 4 a 6. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio con un pH de aproximadamente 9. En otros aspectos, el diluyente es celulosa. En otros aspectos, el diluyente es celulosa con un pH de entre 5 y 7,5. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la celulosa. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es lactato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es sulfato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio.

[0053] En otros aspectos, la formulación secada por pulverización se combina con un agente aromatizante cuyo uso en humanos ha sido aprobado por la FDA estadounidense.

[0054] En otros aspectos, la formulación secada por pulverización se combina con una segunda porción de agente humectante. Ejemplos de agentes humectantes incluyen, sin limitación, un poloxámero, polisorbato o aceite de ricino hidrogenado polioxilado. En algunas modalidades, el agente humectante es un poloxámero tal como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407, o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el agente humectante es un polisorbato, como polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano), o SEPITRAP™ 80 (polisorbato 80 y aluminometasilicato de magnesio). En otras modalidades, el agente humectante es polisorbato 80 o SEPITRAP™ 80, o tal como polisorbato 80, o tal como SEPITRAP™ 80. En otras modalidades, el agente humectante es un aceite de ricino hidrogenado polioxilado, como SEPITRAP™ 4000 (aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 y aluminosilicato de magnesio).

[0055] En otros aspectos, la formulación secada por pulverización se combina con uno o más lubricantes. Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de

sorbitano, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, estearato de calcio, estearato de zinc, hidrato de silicato de magnesio, oleato de sodio, sterotex, benzoato de sodio, talco, acetato de sodio, una cera, laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el lubricante es PEG, como un PEG superior a aproximadamente 6000 (por ejemplo, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 o PEG 35000). En otros aspectos, el lubricante es estearato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es ácido esteárico. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de sorbitano. En otros aspectos, el lubricante es monopalmitato de sacarosa. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es tribehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es dibehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es estearato de calcio. En otros aspectos, el lubricante es estearato de zinc. En otros aspectos, el lubricante es hidrato de silicato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es oleato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es STEROTEX. En otros aspectos, el lubricante es benzoato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es talco. En otros aspectos, el lubricante es acetato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es una cera. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante comprende un PEG y un estearato, por ejemplo estearato de magnesio. Puede utilizarse más de un lubricante en la fase externa. En algunas modalidades, la fase externa utiliza un lubricante. En otras modalidades, la fase externa utiliza dos lubricantes. En otras modalidades, la fase externa utiliza tres lubricantes.

Formulaciones / Composiciones

[0056] Los procesos descritos en el presente documento proporcionan productos que son útiles como se describe en la divulgación. En determinadas modalidades, la divulgación proporciona formulaciones secadas por pulverización que comprenden zwitterión dihidrato de fexofenadina y una matriz inerte, es decir, gránulos. La formulación secada por pulverización que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina no produce un sabor amargo al entrar en contacto con la lengua de un sujeto humano. El término “amargo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sabor agudo, mordaz y/o desagradable que se produce cuando una sustancia entra en contacto con las papilas gustativas o la lengua de un sujeto.

[0057] Además, los productos de fexofenadina zwitterión definidos en el presente documento (formulaciones y composiciones) pueden masticarse o tragarse. En

algunos aspectos, la masticación proporciona una disponibilidad más rápida para que la fexofenadina sea absorbida, en comparación con un comprimido ingerido que debe desintegrarse completamente antes de que la fexofenadina pueda ser absorbida. Así pues, la fexofenadina zwitterión puede formularse tanto en forma masticable como deglutible.

[0058] Como se discutió con anterioridad, estas formulaciones secadas por pulverización están en forma de gránulos y proporcionan un medio estable para el zwitterión dihidrato de fexofenadina. Es decir, el zwitterión dihidrato de fexofenadina permanece en forma de zwitterión en los gránulos y no se convierte en clorhidrato de fexofenadina u otra sal de fexofenadina al combinarse con otros excipientes. En algunas modalidades, el zwitterión dihidrato de fexofenadina permanece en forma de zwitterión en los gránulos cuando se formula como una forma farmacéutica sólida.

[0059] La expresión “matriz inerte”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma sólida que proporciona un entorno estable para el zwitterión dihidrato de fexofenadina. En algunas modalidades, la matriz inerte comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables es un diluyente o un primer desintegrante.

[0060] Ejemplos de diluyentes incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, sacarosa, eritritol, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, isomalta, xilitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina. En otros aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5, tal como 6,2. En otros aspectos, el diluyente es manitol. En otros aspectos, el diluyente es manitol con un pH de entre 6 y 7, por ejemplo 6,3. En otros aspectos, el diluyente es maltitol. En otros aspectos, el diluyente es maltitol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa con un pH de aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico con un pH de aproximadamente 5,1 a aproximadamente 7,3, o como aproximadamente 7,3, o aproximadamente 5,1, o aproximadamente 6,1 a aproximadamente 7,2. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico con un pH de 6,8

aproximadamente. En otros aspectos, el diluyente es isomalta. En otros aspectos, el diluyente es xilitol. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es lactosa. En otros aspectos, el diluyente es almidón. En otras modalidades, el diluyente es almidón con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol que tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa invertida. En otros aspectos, el diluyente es lactitol. En otros aspectos, el diluyente es lactitol con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es fructosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio con un pH de aproximadamente 9. En otros aspectos, el diluyente es celulosa. En otros aspectos, el diluyente es celulosa con un pH de entre 5 y 7,5. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la celulosa. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es lactato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es sulfato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio.

[0061] Ejemplos del primer desintegrante incluyen croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón, hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el primer desintegrante es croscarmelosa de sodio. En otros aspectos, el primer desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el primer desintegrante es crospovidona. En otros aspectos, el primer desintegrante es almidón pregelatinizado. En otros aspectos, el primer desintegrante es almidón. En otros aspectos, el primer desintegrante es hidroxipropilcelulosa (HPC).

[0062] La formulación/granulado secado por pulverización puede combinarse con excipientes adicionales para proporcionar una composición final de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene además uno o más de un agente humectante, un agente alcalinizante, un tampón, un edulcorante, un aglutinante o un disolvente.

[0063] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más agentes humectantes. Ejemplos de agentes humectantes incluyen, sin limitación, un poloxámero, polisorbato o aceite de ricino

hidrogenado polioxilado. En algunas modalidades, el agente humectante es un poloxámero, como el poloxámero 188, el poloxámero 237, el poloxámero 338, el poloxámero 407 o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el agente humectante es un polisorbato, como polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano) o SEPITRAP™ 80 (polisorbato 80 y aluminometasilicato de magnesio). En otras modalidades, el agente humectante es polisorbato 80 o SEPITRAP™ 80, o tal como polisorbato 80, o tal como SEPITRAP™ 80. En otras modalidades, el agente humectante es un aceite de ricino hidrogenado polioxilado, como SEPITRAP™ 4000 (aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 y aluminosilicato de magnesio).

[0064] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más agentes alcalinizantes. En determinados aspectos, el agente alcalinizante es una base fuerte. En algunos aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de bario, entre otros. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de calcio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de bario.

[0065] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más tampones. Ejemplos de tampones incluyen, sin limitación, fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, ácido succínico/hidróxido de sodio, ácido cítrico/ citrato de sodio, hidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico/hidróxido de sodio, ácido fumárico/hidróxido de sodio, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, hidrato de fosfato de potasio dibásico. En algunas modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico o hidrato de fosfato de potasio dibásico. En otras modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico o hidrato de fosfato de sodio dibásico, o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el tampón es fosfato dibásico y fosfato monobásico.

[0066] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más edulcorantes. Los ejemplos de edulcorantes incluyen sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarina, glucósidos de esteviol, neotamo, advantame, sacarina de sodio, ciclamato de sodio o glicirrizato de amonio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el edulcorante es sucralosa. En otros aspectos, el edulcorante es aspartamo. En otros aspectos, el edulcorante es acesulfamo de potasio. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina. En otros aspectos, el edulcorante es un glucósido de esteviol. En otros aspectos, el edulcorante es neotamo. En otros aspectos, el edulcorante es advantame. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina de sodio. En otros aspectos, el edulcorante es ciclamato de sodio. En otros aspectos, el edulcorante es glicirrizato de amonio.

[0067] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más aglutinantes. Ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el aglutinante es HPMC. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 100.000 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC 4 mPa.s o HPMC 5 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPC. En otros aspectos, el aglutinante es PVP. En otros aspectos, el aglutinante es CMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEC.

[0068] En otras modalidades, la formulación/granulado secado por pulverización contiene además uno o más disolventes. En algunas modalidades, el disolvente es agua. En otras modalidades, el disolvente es agua estéril.

[0069] La formulación/granulado secado por pulverización puede combinarse con excipientes adicionales para proporcionar un producto terminado que comprenda una composición de zwitterión fexofenadina divulgada. En algunas modalidades, la composición final de zwitterión fexofenadina contiene además uno o más de un segundo desintegrante, agente saborizante y lubricante. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene un segundo desintegrante. Ejemplos del segundo desintegrante incluyen glicolato de sodio de almidón, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el segundo desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el segundo desintegrante es crospovidona. En otros aspectos, el segundo desintegrante es almidón

pregelatinizado. En otros aspectos, el segundo desintegrante es almidón. En otros aspectos, el segundo desintegrante es hidroxipropilcelulosa (HPC).

[0070] En otras modalidades, la composición final de fexofenadina contiene un agente aromatizante.

[0071] En otras modalidades, la composición final de fexofenadina contiene un lubricante. Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de zinc, hidrato de silicato de magnesio, oleato de sodio, sterotex, benzoato de sodio, talco, acetato de sodio, una cera, laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el lubricante es PEG, tal como PEG 6000. En otros aspectos, el lubricante es estearato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es ácido esteárico. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de sorbitano. En otros aspectos, el lubricante es monopalmitato de sacarosa. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es tribehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es dibehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es estearato de calcio. En otros aspectos, el lubricante es estearato de zinc. En otros aspectos, el lubricante es hidrato de silicato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es oleato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es STEROTEX. En otros aspectos, el lubricante es benzoato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es talco. En otros aspectos, el lubricante es acetato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es una cera. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante comprende un PEG y un estearato, por ejemplo estearato de magnesio.

[0072] En determinados aspectos, la divulgación proporciona una formulación secada por pulverización, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un amortiguador, un edulcorante, un aglutinante, un diluyente, un desintegrante, un agente saborizante y un lubricante. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene dos agentes humectantes. Ejemplos de humectantes sin limitación, un poloxámero, polisorbato, o polioxil aceite de ricino hidrogenado. En algunas modalidades, el agente humectante es un poloxámero tal como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407, o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el agente humectante es un polisorbato, como polisorbato

20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 60 (monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20) sorbitano), o SEPITRAP™ 80 (polisorbato 80 y aluminometasilicato de magnesio). En otras modalidades, el agente humectante es polisorbato 80 o SEPITRAP™ 80, o tal como polisorbato 80, o tal como SEPITRAP™ 80. En otras modalidades, el agente humectante es un aceite de ricino hidrogenado polioxilado como SEPITRAP™ 4000 (aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40 y aluminosilicato de magnesio). La formulación secada por pulverización puede contener aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 % p/p de uno o más agentes humectantes. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 % p/p del uno o más agentes humectantes. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, aproximadamente 1 a aproximadamente 9, aproximadamente 1 a aproximadamente 8, aproximadamente 1 a aproximadamente 7, aproximadamente 1 a aproximadamente 6, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, aproximadamente 2 a aproximadamente 9, aproximadamente 2 a aproximadamente 8, aproximadamente 2 a aproximadamente 7, aproximadamente 2 a aproximadamente 6, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 9, aproximadamente 3 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7, aproximadamente 3 a aproximadamente 6, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4, aproximadamente 4 a aproximadamente 10, aproximadamente 4 a aproximadamente 9, aproximadamente 4 a aproximadamente 8, aproximadamente 4 a aproximadamente 7, aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 5 a

aproximadamente 9, aproximadamente 5 a aproximadamente 8, aproximadamente 5 a aproximadamente 7, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 6 a aproximadamente 10, aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 6 a aproximadamente 8, aproximadamente 6 a aproximadamente 7, aproximadamente 7 a aproximadamente 10, aproximadamente 7 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 a aproximadamente 8, aproximadamente 8 a aproximadamente 10, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 o de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 % p/p de uno o más agentes humectantes.

[0073] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene un agente alcalinizante. En determinados aspectos, el agente alcalinizante es una base fuerte. En algunos aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de bario, entre otros. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de potasio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de calcio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de sodio. En otros aspectos, el agente alcalinizante es hidróxido de bario. La formulación secada por pulverización puede contener entre un 0,5 y un 5 % en peso de uno o más agentes alcalinizantes. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, o aproximadamente 5 % p/p del uno o más agente alcalinizante. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4,

aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4, aproximadamente 3 a aproximadamente 3,5, aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,5, aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5 o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5 % p/p del uno o más agentes alcalinizantes.

[0074] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene uno o dos tampones. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene un tampón. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene dos tampones. Los ejemplos de tampones incluyen, sin limitación, fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, ácido succínico/hidróxido de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, hidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico/hidróxido de sodio, ácido fumárico/hidróxido de sodio, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, hidrato de fosfato de potasio dibásico. En algunas modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico o hidrato de fosfato de potasio dibásico. En otras modalidades, el tampón es fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico o hidrato de fosfato de sodio dibásico, o una combinación de los mismos. En otras modalidades, el tampón es fosfato dibásico y fosfato monobásico. En algunos aspectos, el tampón es un hidrato de fosfato de sodio, tal como fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, o una combinación de los mismos. La formulación secada por pulverización contiene entre un 0,2 y un 10 % en peso de uno o más tampones. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 % p/p del uno o más tampón. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene de 0,2 a

aproximadamente 9, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 8, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, aproximadamente 1 a aproximadamente 9, aproximadamente 1 a aproximadamente 8, aproximadamente 1 a aproximadamente 7, aproximadamente 1 a aproximadamente 6, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, aproximadamente 2 a aproximadamente 9, aproximadamente 2 a aproximadamente 8, aproximadamente 2 a aproximadamente 7, aproximadamente 2 a aproximadamente 6, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 9, aproximadamente 3 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7, aproximadamente 3 a aproximadamente 6, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4, aproximadamente 4 a aproximadamente 10, aproximadamente 4 a aproximadamente 9, aproximadamente 4 a aproximadamente 8, aproximadamente 4 a aproximadamente 7, aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 5 a aproximadamente 9, aproximadamente 5 a aproximadamente 8, aproximadamente 5 a aproximadamente 7, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 6 a aproximadamente 10, aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 6 a aproximadamente 8, aproximadamente 6 a aproximadamente 7, aproximadamente 7 a aproximadamente 10, aproximadamente 7 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 a aproximadamente 8, aproximadamente 8 a aproximadamente 10, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 o de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 % p/p del uno o más tampones.

[0075] Algunos ejemplos de edulcorantes son la sucralosa, el aspartamo, el acesulfamo de potasio, la sacarina, los glucósidos de esteviol, el neotamo, el advantamo, la sacarina de sodio, el ciclamato de sodio o el glicirrizato de amonio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el edulcorante es sucralosa. En otros aspectos, el edulcorante es aspartamo. En otros aspectos, el edulcorante es acesulfamo de potasio. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina. En otros aspectos, el edulcorante es un glucósido de esteviol. En otros aspectos, el edulcorante es neotamo. En otros aspectos, el edulcorante es advantame. En otros aspectos, el edulcorante es sacarina de sodio. En otros aspectos, el edulcorante es ciclamato de sodio. La formulación secada por pulverización contiene entre un 0,2 y un 3 % en peso de uno o más edulcorantes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,75, aproximadamente 1, aproximadamente 1,25, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,75, aproximadamente 2, aproximadamente 2,25, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,75, aproximadamente o 3 % p/p del uno o más edulcorante. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene de 0,2 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1, aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5, aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 2 a aproximadamente 2,5 o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 % p/p del uno o más edulcorantes.

[0076] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene un aglutinante. Ejemplos de aglutinantes incluyen, sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el aglutinante es HPMC. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC que tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 100.000 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPMC 4mPa.s o HPMC 5 mPa.s. En otros aspectos, el aglutinante es HPC. En otros aspectos, el aglutinante es PVP. En otros aspectos, el aglutinante es CMC. En otros aspectos, el aglutinante es HEMC.

En otros aspectos, el aglutinante es HEC. La formulación secada por pulverización puede contener entre un 0,5 y un 5 % en peso de uno o más aglutinantes. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4 o aproximadamente 5 % p/p del uno o más aglutinante. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 % p/p del uno o más aglutinantes.

[0077] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene uno o más diluyentes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis diluyentes. En otros aspectos, la formulación atomizada contiene dos diluyentes. En otros aspectos, la formulación atomizada contiene tres diluyentes. En otros aspectos, la formulación seca por pulverización contiene cuatro diluyentes. En otros aspectos, la formulación seca por pulverización contiene cinco diluyentes. En otros aspectos, la formulación seca por pulverización contiene seis diluyentes. Ejemplos de diluyentes incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina, manitol, maltitol, sacarosa, eritritol, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, isomalta, xilitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos. En determinados aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina. En otros aspectos, el diluyente es celulosa microcristalina que tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5, tal como 6,2. En otros aspectos, el diluyente es manitol. En otros aspectos, el diluyente es manitol con un pH de entre 6 y 7, por ejemplo 6,3. En otros aspectos, el diluyente es maltitol. En otros aspectos, el diluyente es maltitol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa con un pH de aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de entre 5 y 7. En otros aspectos, el

diluyente es fosfato de calcio dibásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio dibásico con un pH de aproximadamente 5,1 a aproximadamente 7,3, o como aproximadamente 7,3, o aproximadamente 5,1, o aproximadamente 6,1 a aproximadamente 7,2. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio tribásico con un pH de 6,8 aproximadamente. En otros aspectos, el diluyente es isomalta. En otros aspectos, el diluyente es xilitol. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina. En otros aspectos, el diluyente es maltodextrina con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es lactosa. En otros aspectos, el diluyente es almidón. En otras modalidades, el diluyente es almidón con un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol. En otros aspectos, el diluyente es sorbitol que tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la sacarosa. En otros aspectos, el diluyente es sacarosa invertida. En otros aspectos, el diluyente es lactitol. En otros aspectos, el diluyente es lactitol con un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es eritritol. En otros aspectos, el diluyente es eritritol con un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En otros aspectos, el diluyente es fructosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa. En otros aspectos, el diluyente es glucosa con un pH de 4 a 6. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio con un pH de aproximadamente 9. En otros aspectos, el diluyente es celulosa. En otros aspectos, el diluyente es celulosa con un pH de entre 5 y 7,5. En otros aspectos, el diluyente es un derivado de la celulosa. En otros aspectos, el diluyente es carbonato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es lactato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es sulfato de calcio. En otros aspectos, el diluyente es fosfato de calcio. La formulación secada por pulverización puede contener entre un 30 y un 80 % p/p de uno o más diluyentes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70 o aproximadamente 80 % p/p del uno o más diluyente. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 30 a aproximadamente 70, aproximadamente 30 a aproximadamente 60, aproximadamente 30 a aproximadamente 50, aproximadamente 30 a aproximadamente 40, aproximadamente 40 a aproximadamente 80, aproximadamente 40 a aproximadamente 70, aproximadamente 40 a aproximadamente 60, aproximadamente 40 a aproximadamente 50, aproximadamente 50 a aproximadamente 80, aproximadamente 50 a aproximadamente 70, aproximadamente 50 a aproximadamente 60, aproximadamente 60 a aproximadamente 80, aproximadamente 60 a

aproximadamente 70, o aproximadamente 70 a aproximadamente 80 % p/p del uno o más diluyentes.

[0078] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene uno o más desintegrantes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene dos desintegrantes. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene tres desintegrantes. Ejemplos de desintegrantes incluyen, sin limitación, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el desintegrante es croscarmelosa de sodio. En otros aspectos, el desintegrante es almidón glicolato de sodio. En otros aspectos, el desintegrante es crospovidona. En otros aspectos, el desintegrante es almidón pregelatinizado. En otros aspectos, el desintegrante es almidón. En otros aspectos, el desintegrante es hidroxipropilcelulosa (HPC). La formulación atomizada puede contener entre un 3 y un 15 % p/p de uno o más desintegrantes. En determinados aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14 o aproximadamente 15 % p/p del uno o más desintegrantes. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 3 a aproximadamente 14, aproximadamente 3 a aproximadamente 13, aproximadamente 3 a aproximadamente 12, aproximadamente 3 a aproximadamente 11, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 9, aproximadamente 3 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7, aproximadamente 3 a aproximadamente 6, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4, aproximadamente 4 a aproximadamente 15, aproximadamente 4 a aproximadamente 14, aproximadamente 4 a aproximadamente 13, aproximadamente 4 a aproximadamente 12, aproximadamente 4 a aproximadamente 11, aproximadamente 4 a aproximadamente 10, aproximadamente 4 a aproximadamente 9, aproximadamente 4 a aproximadamente 8, aproximadamente 4 a aproximadamente 7, aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 15, aproximadamente 5 a aproximadamente 14, aproximadamente 5 a aproximadamente 13, aproximadamente 5 a aproximadamente 12, aproximadamente 5 a aproximadamente 11, aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 5 a aproximadamente 9, aproximadamente 5 a aproximadamente 8, aproximadamente 5 a

aproximadamente 7, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 6 a aproximadamente 15, aproximadamente 6 a aproximadamente 14, aproximadamente 6 a aproximadamente 13, aproximadamente 6 a aproximadamente 12, aproximadamente 6 a aproximadamente 11, aproximadamente 6 a aproximadamente 10, aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 6 a aproximadamente 8, aproximadamente 6 a aproximadamente 7, aproximadamente 7 a aproximadamente 15, aproximadamente 7 a aproximadamente 14, aproximadamente 7 a aproximadamente 13, aproximadamente 7 a aproximadamente 12, aproximadamente 7 a aproximadamente 11, aproximadamente 7 a aproximadamente 10, aproximadamente 7 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 a aproximadamente 8, aproximadamente 8 a aproximadamente 15, aproximadamente 8 a aproximadamente 14, aproximadamente 8 a aproximadamente 13, aproximadamente 8 a aproximadamente 12, aproximadamente 8 a aproximadamente 11, aproximadamente 8 a aproximadamente 10, aproximadamente 8 a aproximadamente 9, aproximadamente 9 a aproximadamente 15, aproximadamente 9 a aproximadamente 14, aproximadamente 9 a aproximadamente 13, aproximadamente 9 a aproximadamente 12, aproximadamente 9 a aproximadamente 11, aproximadamente 9 a aproximadamente 10, aproximadamente 10 a aproximadamente 15, aproximadamente 10 a aproximadamente 14, aproximadamente 10 a aproximadamente 13, aproximadamente 10 a aproximadamente 12, aproximadamente 10 a aproximadamente 11, aproximadamente 11 a aproximadamente 15, aproximadamente 11 a aproximadamente 14, aproximadamente 11 a aproximadamente 13, aproximadamente 11 a aproximadamente 12, aproximadamente 12 a aproximadamente 15, aproximadamente 12 a aproximadamente 14, aproximadamente 12 a aproximadamente 13, aproximadamente 13 a aproximadamente 15, aproximadamente 13 a aproximadamente 14 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 15 % p/p del uno o más desintegrantes.

[0079] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene uno o más lubricantes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene dos lubricantes. Ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, polietilenglicol (PEG), estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de zinc, hidrato de silicato de magnesio, oleato de sodio, sterotex, benzoato de sodio, talco, acetato de sodio, una cera, laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el lubricante es PEG, tal como PEG 6000. En otros aspectos, el lubricante es estearato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En

otros aspectos, el lubricante es ácido esteárico. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de sorbitano. En otros aspectos, el lubricante es monopalmitato de sacarosa. En otros aspectos, el lubricante es monoestearato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es tribehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es dibehenato de glicerilo. En otros aspectos, el lubricante es estearato de calcio. En otros aspectos, el lubricante es estearato de zinc. En otros aspectos, el lubricante es hidrato de silicato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante es oleato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es STEROTEX. En otros aspectos, el lubricante es benzoato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es talco. En otros aspectos, el lubricante es acetato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es una cera. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de sodio. En otros aspectos, el lubricante es laurilsulfato de magnesio. En otros aspectos, el lubricante comprende un PEG y un estearato, por ejemplo estearato de magnesio. La formulación secada por pulverización puede contener entre un 0,5 y un 10 % en peso de uno o más lubricantes. En algunas modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10 % p/p del uno o más lubricante. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 10, aproximadamente 1 a aproximadamente 9, aproximadamente 1 a aproximadamente 8, aproximadamente 1 a aproximadamente 7, aproximadamente 1 a aproximadamente 6, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, aproximadamente 2 a aproximadamente 9, aproximadamente 2 a aproximadamente 8, aproximadamente 2 a aproximadamente 7, aproximadamente 2 a aproximadamente 6, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 9, aproximadamente 3 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7, aproximadamente 3 a aproximadamente 6, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4,

aproximadamente 4 a aproximadamente 10, aproximadamente 4 a aproximadamente 9, aproximadamente 4 a aproximadamente 8, aproximadamente 4 a aproximadamente 7, aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 5 a aproximadamente 9, aproximadamente 5 a aproximadamente 8, aproximadamente 5 a aproximadamente 7, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 6 a aproximadamente 10, aproximadamente 6 a aproximadamente 9, aproximadamente 6 a aproximadamente 8, aproximadamente 6 a aproximadamente 7, aproximadamente 7 a aproximadamente 10, aproximadamente 7 a aproximadamente 9, aproximadamente 7 a aproximadamente 8, aproximadamente 8 a aproximadamente 10, aproximadamente 8 a aproximadamente 9 o de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 % p/p del uno o más lubricantes.

[0080] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización puede contener uno o más agentes aromatizantes. Ejemplos de agentes aromatizantes incluyen agentes con sabor a uva o menta. La formulación secada por pulverización puede contener entre un 0,1 y un 5 % en peso de uno o más agentes aromatizantes. En algunos aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4 o aproximadamente 5 % p/p de uno o más agentes aromatizantes. En otros aspectos, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 1 a aproximadamente 4, aproximadamente 1 a aproximadamente 3, aproximadamente 1 a aproximadamente 2, aproximadamente 2 a aproximadamente 5, aproximadamente 2 a aproximadamente 4, aproximadamente 2 a aproximadamente 3, aproximadamente 3 a aproximadamente 5, aproximadamente 3 a aproximadamente 4 o de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 % p/p del uno o más agentes aromatizantes.

[0081] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0082] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante,

un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un primer lubricante, un segundo lubricante y un agente aromatizante.

[0083] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0084] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0085] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0086] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un primer agente humectante, un segundo agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0087] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un cuarto diluyente, un quinto diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0088] En otras modalidades, la formulación atomizada contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un cuarto diluyente, un quinto diluyente, un sexto diluyente, un

primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

[0089] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un primer agente humectante, un segundo agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante, un primer lubricante y un segundo lubricante.

[0090] En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante, un primer lubricante y un segundo lubricante.

[0091] Como se ha descrito, la formulación secada por pulverización también puede contener agua. En algunos aspectos, el agua es agua estéril.

[0092] La divulgación también proporciona formas de dosificación sólidas orales que comprenden una formulación/granulado secado por pulverización o una composición final de zwitterión fexofenadina como se describe en el presente documento. Ejemplos de la dosificación sólida oral incluyen tabletas, cápsulas o gránulos dispersables. En algunos aspectos, la forma de dosificación sólida oral es un comprimido, como un comprimido de desintegración oral o un comprimido masticable. En otros aspectos, la forma farmacéutica sólida oral es un comprimido, como un comprimido de desintegración oral o un comprimido masticable. En otros aspectos, la forma farmacéutica sólida oral son gránulos dispersables. De forma deseable, la forma farmacéutica sólida oral carece de una capa de recubrimiento para enmascarar el sabor amargo. En algunas modalidades, la forma farmacéutica sólida oral carece de una capa de recubrimiento que contenga un polímero Eudagrit. El término “masticable”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una forma de dosificación destinada a ser masticada y luego tragada por el sujeto en lugar de tragada entera. En algunas modalidades, el sujeto mastica la forma de dosificación masticable, rompiendo así la forma de dosificación en partículas más finas que tienen una mayor área de superficie. Sin querer ceñirse a ninguna teoría en particular, esta mayor área superficial permite que el zwitterión fexofenadina se absorba más rápidamente, en comparación con una forma de dosificación sin masticar. En otras modalidades, la forma de

dosificación en un comprimido de desintegración oral que se disuelve cuando se mantiene en la boca del sujeto. En otras modalidades, el paciente mastica y disuelve la forma farmacéutica. En otros casos, el paciente traga la forma farmacéutica.

[0093] La forma farmacéutica sólida oral puede contener una cantidad de zwitterión dihidrato de fexofenadina determinada por un experto en la técnica. En algunas modalidades, la forma de dosificación oral contiene entre 10 y 200 mg del zwitterión dihidrato de fexofenadina. En algunas modalidades, la forma de dosificación oral contiene aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 110, aproximadamente 120, aproximadamente 130, aproximadamente 140, aproximadamente 150, aproximadamente 160, aproximadamente 170, aproximadamente 180, aproximadamente 190 o aproximadamente 200 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En otras modalidades, la forma de dosificación oral contiene de aproximadamente 10 a aproximadamente 180, aproximadamente 10 a aproximadamente 160, aproximadamente 10 a aproximadamente 140, aproximadamente 10 a aproximadamente 120, aproximadamente 10 a aproximadamente 100, aproximadamente 10 a aproximadamente 80, aproximadamente 10 a aproximadamente 60, aproximadamente 10 a aproximadamente 40, aproximadamente 20 a aproximadamente 200, aproximadamente 20 a aproximadamente 180, aproximadamente 20 a aproximadamente 160, aproximadamente 20 a aproximadamente 140, aproximadamente 20 a aproximadamente 120, aproximadamente 20 a aproximadamente 100, aproximadamente 20 a aproximadamente 80, aproximadamente 20 a aproximadamente 60, aproximadamente 20 a aproximadamente 40, aproximadamente 30 a aproximadamente 200, aproximadamente 30 a aproximadamente 180, aproximadamente 30 a aproximadamente 160, aproximadamente 30 a aproximadamente 140, aproximadamente 30 a aproximadamente 120, aproximadamente 30 a aproximadamente 100, aproximadamente 30 a aproximadamente 80, aproximadamente 30 a aproximadamente 60, aproximadamente 40 a aproximadamente 200, aproximadamente 40 a aproximadamente 180, aproximadamente 40 a aproximadamente 160, aproximadamente 40 a aproximadamente 140, aproximadamente 40 a aproximadamente 120, aproximadamente 40 a aproximadamente 100, aproximadamente 40 a aproximadamente 80, aproximadamente 40 a aproximadamente 60, aproximadamente 50 a aproximadamente 200, aproximadamente 50 a aproximadamente 180, aproximadamente 50 a aproximadamente 160, aproximadamente 50 a aproximadamente 140, aproximadamente 50 a aproximadamente 120, aproximadamente 50 a aproximadamente 100, aproximadamente 50 a aproximadamente 80, aproximadamente 60 a aproximadamente 200,

aproximadamente 60 a aproximadamente 180, aproximadamente 60 a aproximadamente 160, aproximadamente 60 a aproximadamente 140, aproximadamente 60 a aproximadamente 120, aproximadamente 60 a aproximadamente 100, aproximadamente 60 a aproximadamente 80, aproximadamente 70 a aproximadamente 200, aproximadamente 70 a aproximadamente 180, aproximadamente 70 a aproximadamente 160, aproximadamente 70 a aproximadamente 140, aproximadamente 70 a aproximadamente 120, aproximadamente 70 a aproximadamente 100, aproximadamente 80 a aproximadamente 200, aproximadamente 80 a aproximadamente 180, aproximadamente 80 a aproximadamente 160, aproximadamente 80 a aproximadamente 140, aproximadamente 80 a aproximadamente 120, aproximadamente 80 a aproximadamente 100, aproximadamente 90 a aproximadamente 200, aproximadamente 90 a aproximadamente 180, aproximadamente 90 a aproximadamente 160, aproximadamente 90 a aproximadamente 140, aproximadamente 90 a aproximadamente 120, aproximadamente 100 a aproximadamente 200, aproximadamente 100 a aproximadamente 180, aproximadamente 100 a aproximadamente 160, aproximadamente 100 a aproximadamente 140, aproximadamente 100 a aproximadamente 120, aproximadamente 110 a aproximadamente 200, aproximadamente 110 a aproximadamente 180, aproximadamente 110 a aproximadamente 160, aproximadamente 110 a aproximadamente 140, aproximadamente 120 a aproximadamente 200, aproximadamente 120 a aproximadamente 180, aproximadamente 120 a aproximadamente 160, aproximadamente 120 a aproximadamente 140, aproximadamente 130 a aproximadamente 200, aproximadamente 130 a aproximadamente 180, aproximadamente 130 a aproximadamente 160, aproximadamente 140 a aproximadamente 200, aproximadamente 140 a aproximadamente 180, aproximadamente 140 a aproximadamente 160, aproximadamente 150 a aproximadamente 200, aproximadamente 150 a aproximadamente 170, aproximadamente 160 a aproximadamente 200, aproximadamente 160 a aproximadamente 180, aproximadamente 170 a aproximadamente 200, aproximadamente 180 a aproximadamente 200 o de aproximadamente 190 a aproximadamente 200. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene entre 30 y 180 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 30 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 60 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 120 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina. En otras modalidades, la formulación secada por pulverización contiene aproximadamente 180 mg de zwitterión dihidrato de fexofenadina.

Métodos

[0094] Las composiciones secadas por pulverización y las formas de dosificación sólidas orales aquí descritas son útiles para aliviar los síntomas debidos a una alergia en un paciente que las necesite. Los métodos incluyen la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización o de la forma de dosificación sólida oral.

[0095] Un experto en la técnica sería capaz de determinar las alergias adecuadas que pueden tratarse utilizando las composiciones y formas de dosificación descritas. Por ejemplo, las alergias pueden deberse a alérgenos interiores o exteriores. En algunas modalidades, la alergia se debe a uno o más alérgenos de interior. Se conocen diversos alérgenos de interior, como los ácaros del polvo, los alérgenos de los animales domésticos o el moho. En otras modalidades, la alergia se debe a los ácaros del polvo. En otras modalidades, la alergia se debe a un alérgeno de animales domésticos, como la saliva, la orina o la caspa de animales. En otras modalidades, la alergia se debe al moho de interiores. En otras modalidades, la alergia se debe a uno o más alérgenos de exterior. Una serie de alergias al aire libre son conocidos en la parte e incluyen, sin limitación, el polen y el moho. En algunas modalidades, la alergia exterior es el polen, como el de la hierba, las malas hierbas o los árboles. En otras modalidades, la alergia exterior proviene del moho exterior.

[0096] La alergia puede dar lugar a cualquier número de síntomas en el paciente. Por ejemplo, el paciente puede desarrollar uno o más de los siguientes síntomas: enrojecimiento ocular, picazón ocular, lagrimeo ocular, picazón de nariz, goteo nasal, congestión nasal, estornudos, sibilancias, tos, opresión torácica, dolor facial, erupción cutánea, urticaria, dificultad respiratoria, tos, goteo posnasal, picazón de garganta, piel seca, presión sinusal, disminución del sentido del olfato, disminución del sentido del gusto o mala calidad del sueño. En algunas modalidades, el síntoma es el ojo rojo. En otras, el síntoma es picazón de ojos. En otras, el síntoma es lagrimeo. En otras modalidades, el síntoma es picazón de nariz. En otras modalidades, el síntoma es el goteo nasal. En otras modalidades, el síntoma es congestión nasal. En otras modalidades, el síntoma es estornudo. En otras, el síntoma es congestión nasal. En otras modalidades, el síntoma son las sibilancias. En otras modalidades, el síntoma es tos. En otras modalidades, el síntoma es opresión en el pecho. En otras modalidades, el síntoma es dolor facial. En otras modalidades, el síntoma es erupción cutánea. En otras modalidades, el síntoma es urticaria. En otras modalidades, el síntoma es falta de aliento. En otras modalidades, el síntoma es tos. En otras modalidades, el síntoma es

goteo posnasal. En otras modalidades, el síntoma es picazón de garganta. En otras modalidades, el síntoma es piel seca. En otras modalidades, el síntoma es la presión sinusal. En otras modalidades, el síntoma es una disminución del sentido del olfato. En otras modalidades, el síntoma es la disminución del sentido del gusto. En otras modalidades, el síntoma es la mala calidad del sueño. Por lo tanto, los métodos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de estos síntomas. En algunas modalidades, los métodos mejoran uno o más, o todos, los síntomas. En otras modalidades, los métodos reducen el número de síntomas en el paciente. En otras modalidades, los métodos previenen la aparición de uno o más síntomas en el paciente.

[0097] Las composiciones y formas de dosificación son, por lo tanto, útiles para aliviar los síntomas debidos a una alergia respiratoria superior en un paciente que las necesite. Los métodos incluyen la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización o de la dosificación sólida oral descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el síntoma es secreción nasal, picazón, lagrimeo, estornudos, picazón de nariz, picazón de garganta o una combinación de los mismos. En otras modalidades, la alergia de las vías respiratorias superiores es la fiebre del heno.

[0098] Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar algunos de los conceptos descritos en la presente divulgación. Aunque se considera que cada Ejemplo proporciona modalidades individuales específicas de composición, métodos de preparación y uso, no debe considerarse que ninguno de los Ejemplos limite las modalidades más generales descritas en el presente documento.

[0099] En los siguientes ejemplos, se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero debe tenerse en cuenta cierto error experimental y desviación. A menos que se indique lo contrario, la temperatura es en grados C, la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Aspectos

Aspecto 1: Un proceso de preparación de una formulación secada por pulverización que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, el cual comprende secar por pulverización (i) una composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina y (ii) una matriz inerte.

Aspecto 2: El proceso del Aspecto 1, en el que la matriz inerte comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Aspecto 3: El proceso del Aspecto 1 o 2, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente, aglutinante, deslizante o desintegrante, o una combinación de los mismos.

Aspecto 4: El proceso del Aspecto 3, en el que el diluyente es celulosa microcristalina, manitol, maltitol, sacarosa, eritritol, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, isomalt, xilitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos.

Aspecto 5: El proceso del Aspecto 4, en el que el pH de la celulosa microcristalina tiene un pH de 5 a 7,5, preferiblemente 6,2.

Aspecto 6: El proceso del Aspecto 4, en el que el pH del manitol es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, preferiblemente 6,3.

Aspecto 7: El proceso del Aspecto 3, en el que el desintegrante es croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos.

Aspecto 8: El proceso de cualquiera de los Aspectos 1-7, que se realiza utilizando un lecho fluido y un sistema de pulverización como la pulverización tangencial, la pulverización superior o la pulverización inferior.

Aspecto 9: El proceso de cualquiera de los Aspectos 1-8, que comprende además:

- (a) combinar clorhidrato de fexofenadina, agua y agente humectante;
- (b) combinar un agente alcalinizante con el producto de la etapa (a);
- (c) ajustar el pH del producto de la etapa (b) a un pH de 5,8 a 7 utilizando uno o más de un tampón;
- (d) combinar un edulcorante con el producto de la etapa c)
- (e) combinar el producto de la etapa (d) con un aglutinante;

en donde la composición de zwitterión dihidrato de fexofenadina tiene un pH de 6,5 a 7, preferiblemente 6,7.

- Aspecto 10: El proceso del Aspecto 9, en el que el clorhidrato de fexofenadina se combina con una solución que comprende agua y el agente humectante.
- Aspecto 11: El proceso del Aspecto 9 o 10, que se realiza utilizando un recipiente que comprende un homogeneizador de rotor-estator.
- Aspecto 12: El proceso de cualquiera de los Aspectos 9-11, que comprende además combinar la formulación secada por pulverización con una o más de una segunda porción del desintegrante, un segundo desintegrante, una segunda porción del diluyente, un agente aromatizante, una segunda porción del agente humectante y uno o más lubricantes.
- Aspecto 13: El proceso del Aspecto 12, en el que el segundo desintegrante es glicolato de sodio de almidón, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón, hidroxipropilcelulosa (HPC) o una combinación de los mismos.
- Aspecto 14: El proceso del Aspecto 12 o 13, en el que el lubricante es polietilenglicol (PEG) tal como PEG 6000, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de zinc, hidrato de silicato de magnesio, oleato de sodio, sterotex, benzoato de sodio, talco, acetato de sodio, una cera, laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, o una combinación de los mismos.
- Aspecto 15: Un producto preparado de acuerdo con el proceso de cualquiera de los aspectos anteriores.
- Aspecto 16: Una formulación secada por pulverización que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina y una matriz inerte.
- Aspecto 17: La formulación secada por pulverización del Aspecto 16, en la que la matriz inerte comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Aspecto 18: La formulación secada por pulverización del Aspecto 17, en la que uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables son un diluyente o un primer desintegrante.
- Aspecto 19: La formulación secada por pulverización del Aspecto 18, en la que el diluyente es celulosa microcristalina, manitol, isomalt, xilitol, o una combinación de

los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina y manitol, preferiblemente celulosa microcristalina, manitol, maltitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos.

Aspecto 20: La formulación secada por pulverización del Aspecto 19, en la que el pH de la celulosa microcristalina es de 5 a 7,5, preferiblemente 6,2.

Aspecto 21: La formulación secada por pulverización del Aspecto 19, en la que el pH del manitol es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, preferiblemente 6,3.

Aspecto 22: La formulación secada por pulverización del Aspecto 18, en la que el primer desintegrante es croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón, hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos.

Aspecto 23: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 16-22, que comprende además uno o más de un agente humectante, un agente alcalinizante, un tampón, un edulcorante, un aglutinante o un disolvente.

Aspecto 24: La formulación secada por pulverización del Aspecto 23, en la que el agente humectante comprende un poloxámero, como poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407, o una combinación de los mismos.

Aspecto 25: La formulación secada por pulverización del Aspecto 23 o 24, en la que el agente alcalinizante es una base fuerte como hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de bario.

Aspecto 26: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 23-25, en la que el tampón es fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, ácido succínico/hidróxido de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, hidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico/hidróxido de sodio, ácido fumárico/hidróxido de sodio, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico,

fosfato de potasio dibásico, hidrato de fosfato de potasio dibásico, o preferiblemente fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico o hidrato de fosfato de potasio dibásico, o más preferiblemente fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico o hidrato de fosfato de sodio dibásico, o una combinación de los mismos, o preferiblemente fosfato dibásico y fosfato monobásico.

Aspecto 27: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 23-26, en la que el edulcorante es sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarina, glucósidos de esteviol, neotamo, advantamo, sacarina de sodio, ciclamato de sodio o glicirrizato de amonio, o una combinación de los mismos.

Aspecto 28: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 23-27, en la que el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como HPMC 4mPa.s o HPMC 5 mPa.s, hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de las mismas.

Aspecto 29: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 23-28, en la que el disolvente es agua.

Aspecto 30: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 23-29, que comprende además uno o más de un segundo desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 31: La formulación secada por pulverización del Aspecto 30, en la que el segundo desintegrante es almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos.

Aspecto 32: La formulación secada por pulverización del Aspecto 30 o 31, en la que el lubricante es polietilenglicol, tal como polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos.

Aspecto 33: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 16-32, en la que al entrar en contacto con la lengua de un sujeto humano no produce un sabor amargo.

Aspecto 34: Una formulación secada por pulverización, que comprende:

zwitterión dihidrato de fexofenadina;

un agente humectante;

un agente alcalinizante;

un tampón;

un edulcorante;

un aglutinante;

un diluyente;

un desintegrante;

un agente aromatizante; y

un lubricante.

Aspecto 35: La formulación secada por pulverización del Aspecto 34, que comprende dos agentes humectantes.

Aspecto 36: La formulación secada por pulverización del Aspecto 34 o 35, en la que el agente humectante comprende un poloxámero, tal como poloxámero 188, poloxámero 407, poloxámero 237, poloxámero 338, un polisorbato tal como polisorbato 80 o SEPITRAP™ 80, o un polioxil aceite de ricino hidrogenado, tal como SEPITRAP™ 4000, o una combinación de los mismos.

Aspecto 37: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-36, que comprende aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 10 % p/p del agente humectante.

Aspecto 38: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-37, en la que el agente alcalinizante es hidróxido de sodio.

Aspecto 39: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-38, que comprende aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 % p/p del agente alcalinizante.

Aspecto 40: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-39, que comprende dos tampones.

Aspecto 41: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-40, en la que el tampón es el tampón es fosfato de sodio dibásico $2H_2O$, fosfato de sodio monobásico, ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, ácido succínico/hidróxido de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, hidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico/hidróxido de sodio, ácido fumárico/hidróxido de sodio, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico, hidrato de fosfato de potasio dibásico, o preferiblemente fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico, fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, hidrato de fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio dibásico o hidrato de fosfato de potasio dibásico, o más preferiblemente fosfato de sodio monobásico, hidrato de fosfato de sodio monobásico/fosfato de sodio dibásico o hidrato de fosfato de sodio dibásico, o una combinación de los mismos, o preferiblemente fosfato dibásico y fosfato monobásico.

Aspecto 42: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-41, que comprende aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 10 % p/p, del tampón.

Aspecto 43: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-42, en la que el edulcorante es sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio, sacarina, glucósido de esteviol, neotamo, advantamo, sacarina de sodio, ciclamato de sodio o glicirrizato de amonio, o una combinación de los mismos.

Aspecto 44: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-43, que comprende aproximadamente de 0,2 a aproximadamente 3 % p/p del edulcorante.

Aspecto 45: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-44, en la que el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), como HPMC 4 mPa.s o HPMC 5 mPa.s, hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (PVP), o

carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), o hidroxietilcelulosa (HEC), o una combinación de las mismas.

Aspecto 46: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-45, que comprende aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 5 % p/p del aglutinante.

Aspecto 47: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-46, que comprende uno, dos, tres, cuatro o cinco diluyentes.

Aspecto 48: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-47, en la que el diluyente es celulosa microcristalina, manitol, isomalta, xilitol, maltitol, maltodextrina, lactosa, almidón, sorbitol, sacarosa, un derivado de la sacarosa, sacarosa invertida, lactitol, eritritol, fructosa, glucosa, carbonato de calcio, celulosa, un derivado de la celulosa, carbonato de calcio, lactato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de calcio, o una combinación de los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina y manitol.

Aspecto 49: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-48, que comprende de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 % p/p del diluyente.

Aspecto 50: La formulación secada por pulverización del Aspecto 48, en la que el pH de la celulosa microcristalina tiene un pH de 5 a 7,5, preferiblemente 6,2.

Aspecto 51: La formulación secada por pulverización del Aspecto 48, en la que el pH del manitol es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, o tal como 6,3.

Aspecto 52: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-50, que comprende uno, dos o tres desintegrantes.

Aspecto 53: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-52, en la que el desintegrante es croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón pregelatinizado, almidón o hidroxipropilcelulosa (HPC), o una combinación de los mismos, o una combinación de los mismos.

Aspecto 54: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-53, que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 15 % p/p del desintegrante.

Aspecto 55: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-54, que comprende uno o dos lubricantes.

Aspecto 56: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-55, en la que el lubricante es polietilenglicol, tal como polietilenglicol 6000, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de sorbitano, monopalmitato de sacarosa, monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, estearato de calcio y estearato de zinc, hidrato de silicato de magnesio, oleato de sodio, sterotex, benzoato de sodio, talco, acetato de sodio, una cera, laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, o una combinación de los mismos.

Aspecto 57: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-56, que comprende aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 10 % p/p del lubricante.

Aspecto 58: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-57, que comprende aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5 % p/p del agente aromatizante.

Aspecto 59: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 60: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un primer lubricante, un segundo lubricante y un agente aromatizante.

Aspecto 61: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 62: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 63: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 64: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un primer agente humectante, un segundo agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 65: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un cuarto diluyente, un quinto diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 66: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un cuarto diluyente, un quinto diluyente, un sexto diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante y un lubricante.

Aspecto 67: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un primer agente humectante, un segundo agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante, un primer lubricante y un segundo lubricante.

Aspecto 68: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-58, que comprende zwitterión dihidrato de fexofenadina, un agente humectante, un agente alcalinizante, un primer tampón, un segundo tampón, un edulcorante, un aglutinante, un primer diluyente, un segundo diluyente, un tercer diluyente, un primer desintegrante, un segundo desintegrante, un tercer desintegrante, un agente aromatizante, un primer lubricante y un segundo lubricante.

Aspecto 69: La formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-68, que comprende además agua.

Aspecto 70: Una forma de dosificación sólida oral que comprende la formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 34-69.

Aspecto 71: La forma farmacéutica sólida oral del Aspecto 70, que es una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido, por ejemplo, un comprimido de desintegración oral, un comprimido masticable o gránulos dispersables, o una forma farmacéutica líquida, tal como una suspensión.

Aspecto 72: La forma farmacéutica sólida oral del Aspecto 70 o 71, que es un comprimido masticable.

Aspecto 73: La forma de dosificación sólida oral de cualquiera de los Aspectos 70-72, que comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg de zwitterión fexofenadina, tal como de aproximadamente 30 a aproximadamente 180 mg, o tal como aproximadamente 30 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg.

Aspecto 74: La forma farmacéutica sólida oral de cualquiera de los Aspectos 70-73, que carece de una capa de recubrimiento para enmascarar el sabor amargo, tal como un polímero Eudagrit.

Aspecto 75: Un método para aliviar los síntomas debidos a una alergia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización de cualquiera de los Aspectos 1-69 o de la forma farmacéutica sólida oral de cualquiera de los Aspectos 70-74.

Aspecto 76: El método del Aspecto 75, en el que el paciente es un adulto.

Aspecto 77: El método del Aspecto 75, en el que el paciente es un niño.

Aspecto 78: El método de cualquiera de los Aspectos 75-77, en el que la alergia se debe a un alérgeno de interior o a un alérgeno de exterior.

Aspecto 79: El método del Aspecto 78, en el que el alérgeno de interior son los ácaros del polvo, un alérgeno de animales domésticos como en la saliva de animales, la orina de animales o la caspa de animales, o moho.

Aspecto 80: El método del Aspecto 78, en el que el alérgeno exterior es polen como el de la hierba, maleza o árboles, como el de la fiebre del heno, o moho.

Aspecto 81: El método de cualquiera de los Aspectos 75-80, en el que el síntoma es uno o más de ojo rojo, ojo con picazón, ojo lloroso, picazón de nariz, nariz que gotea, nariz tapada, estornudos, congestión nasal, sibilancias, tos, opresión en el pecho, dolor facial, erupción cutánea, urticaria, dificultad para respirar, tos, goteo posnasal, picazón de garganta, piel seca, presión sinusal, disminución del sentido del olfato, disminución del sentido del gusto o mala calidad del sueño.

Aspecto 82: Un método para aliviar los síntomas debidos a una alergia respiratoria superior en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación secada por pulverización de

cualquiera de los Aspectos 16-69 o de la forma de dosificación sólida oral de cualquiera de los Aspectos 70-74.

Aspecto 83: El método del Aspecto 82, en el que el síntoma es secreción nasal, picazón, lagrimeo, estornudos, picazón de nariz, picazón de garganta, o una combinación de los mismos.

Aspecto 84: El método del Aspecto 82 u 83, en el que la alergia de las vías respiratorias superiores es la fiebre del heno.

Ejemplos

[0100] Ejemplo 1 - Preparación de los gránulos de zwitterión fexofenadina

[0101] Los gránulos que contienen zwitterión fexofenadina se prepararon de la siguiente manera, utilizando los componentes de la Tabla 1.

Tabla 1			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	21,94
	Poloxámero 407	15,0	1,83
	Hidróxido de sodio	13,5	1,65
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	5,34
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	3,17
	Sucralosa	5,4	0,66
	HPMC (5mPa.s)	26,8	3,27
	Agua		0,00
Matriz	Manitol	391,1	47,67
	Celulosa microcristalina	97,8	11,92
	Croscarmelosa de sodio	21,0	2,56
	Masa del gránulo	820,4	100,00
	Total seco		

[0102] En primer lugar, la formulación en suspensión de zwitterión dihidrato de fexofenadina se prepara a temperatura ambiente utilizando un recipiente con un rotor-estator.

[0103] Paso 1: Poloxámero 407 se combina con agua.

[0104] Paso 2: El clorhidrato de fexofenadina se incorpora a la mezcla de agua + poloxámero, es decir, al paso 1, para formar una suspensión.

[0105] Paso 3: El hidróxido de sodio se combina entonces con la suspensión usando una cantidad equimolar de HCl de fexofenadina para proporcionar el zwitterión dihidrato de fexofenadina y cloruro de sodio.

[0106] Paso 4: Un tampón fosfato, por ejemplo, dihidrato de fosfato de sodio dibásico e hidrato de fosfato de sodio monobásico se añaden a la suspensión del paso 3 para mantener un pH en el intervalo de 5,80 a aproximadamente 7,0.

[0107] Paso 5: Se añade sucralosa a la suspensión.

[0108] Paso 6: Se incluye HPMC en la suspensión para proporcionar una suspensión final que tenga un pH en torno a 6,7.

[0109] A continuación, la suspensión final se pulverizó y secó en una matriz inerte para obtener los gránulos. La pulverización y el secado se realizaron utilizando un lecho fluido y un sistema de pulverización tangencial. La matriz inerte incluye celulosa microcristalina, manitol y croscarmelosa de sodio. Tras la granulación, se calibraron los gránulos.

[0110] La formulación final se preparó integrando una fase externa con los gránulos. Para ello se utilizó glicolato de almidón, PEG6000, Poloxámero 407, un agente aromatizante y estearato de magnesio.

[0111] Ejemplos 2-26

[0112] La suspensión y los gránulos de zwitterión dihidrato de fexofenadina de las Tablas 2-26 se prepararon como se describe en el Ejemplo 1, pero usando los componentes de la suspensión y los gránulos indicados en las Tablas 2-26. Los gránulos de las Tablas 2-26 se combinaron luego con los componentes de la fase externa para proporcionar la formulación final de zwitterión dihidrato de fexofenadina. Los gránulos de las Tablas 2-26 se combinaron luego con los componentes de la fase externa para proporcionar la formulación final de zwitterión dihidrato de fexofenadina.

FML6356 - Tabla 2			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,75
	Poloxámero 407	15,0	1,06
	Hidróxido de sodio	13,5	0,95
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,10
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,84
	Sucralosa	5,4	0,38
	HPMC (4mPa.s)	13,4	0,95
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	502,2	35,56
	Celulosa microcristalina	502,2	35,56
	Croscarmelosa de sodio	40,2	2,85
	Masa del gránulo	1,341,7	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,3	3,00
	Saborizante	14,1	1,00
	Estearato de magnesio	14,1	1,00
	Masa del núcleo	1.412,2	100,00 %

FML6435 - Tabla 3			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,75
	Poloxámero 407	15,0	1,06
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,10
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,84
	Sucralosa	5,4	0,38
	HPMC (5mPa.s)	53,6	3,80
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	771,4	54,62
	Celulosa microcristalina	192,9	13,66
	Croscarmelosa de sodio	40,2	2,85
	Masa del gránulo	1.341,8	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,3	3,00
	Saborizante	14,1	1,00
	Estearato de magnesio	14,1	1,00
	Masa del núcleo	1.412,3	100,00 %
Unidad operativa: 1,493 cps; corte: 2,108 kg			

FML6475 - Tabla 4			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,75
	Poloxámero 407	15,0	1,06
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,10
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,84
	Sucralosa	5,4	0,38
	HPMC (5mPa.s)	29,5	2,09
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	790,7	55,99
	Celulosa microcristalina	197,7	14,00
	Croscarmelosa de sodio	40,2	2,85
	Masa del gránulo	1.341,8	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,3	3,00
	Saborizante	14,1	1,00
	Estearato de magnesio	14,1	1,00
	Masa del núcleo	1.412,3	100,00 %

FML6570 - Tabla 5			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	782,0	55,86
	Celulosa microcristalina	195,5	13,96
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Masa del gránulo	1.330,0	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,0	3,00
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	14,0	1,00
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6570PEG - Tabla 6			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,24
	Poloxámero 407	15,0	1,02
	Hidróxido de sodio	13,5	0,92
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	2,98
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,77
	Sucralosa	5,4	0,37
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,82
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	782,0	53,20
	Celulosa microcristalina	195,5	13,30
	Croscarmelosa de sodio	42,0	2,86
	Masa del gránulo	1.330,0	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,0	2,86
	PEG 6000	70,0	4,76
	Saborizante	14,0	0,95
	Estearato de magnesio	14,0	0,95
	Masa del núcleo	1.470,0	100,00 %

FML6571 - Tabla 7			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	726,0	51,86
	Celulosa microcristalina	181,5	12,96
	Croscarmelosa de sodio	70,0	5,00
	Masa del gránulo	1.288,0	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,0	3,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	14,0	1,00
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6593 - Tabla 8			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,25
	Poloxámero 188	69,8	4,75
	Hidróxido de sodio	13,5	0,92
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	2,98
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,77
	Sucralosa	5,4	0,37
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,82
	Agua	NA	NA
Matriz	Manitol	746,8	50,84
	Celulosa microcristalina	195,5	13,31
	Croscarmelosa de sodio	44,0	3,00
	Masa del gránulo	1.351,6	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	44,0	3,00
	Croscarmelosa de sodio	44,0	3,00
	Saborizante	14,7	1,00
	Estearato de magnesio	14,7	1,00
	Masa del núcleo	1.469,0	100,00 %

FML6635 - Tabla 9			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,88
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,97
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,92
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,99
	Celulosa microcristalina	97,8	7,00
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	42,0	3,01
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,01
	Celulosa microcristalina	467,6	33,47
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.397,3	100,00 %

FML6646 - Tabla 11			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Isomalta	456,3	32,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6647 - Tabla 12			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	456,3	32,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6648 - Tabla 13			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Celulosa microcristalina	456,3	32,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6659 - Tabla 14			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	182,5	13,04
	Xilitol	182,5	13,04
	Celulosa microcristalina	91,3	6,52
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6680 - Tabla 15			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	330,3	23,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Poloxámero 407	56,0	4,00
	PEG 6000	70,0	5,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6681 - Tabla 16			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	358,3	25,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Poloxámero 407	28,0	2,00
	PEG 6000	70,0	5,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6682 - Tabla 17			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	330,3	23,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Poloxámero 407	56,0	4,00
	PEG 6000	70,0	5,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6683 - Tabla 18			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	15,00
	Poloxámero 407	15,0	1,25
	Hidróxido de sodio	13,5	1,13
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,65
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	2,17
	Sucralosa	5,4	0,45
	HPMC (5mPa.s)	26,8	2,23
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	32,59
	Celulosa microcristalina	97,8	8,15
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,75
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	48,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	36,0	3,00
	Manitol	166,1	13,84
	Saborizante	12,0	1,00
	Poloxámero 407	48,0	4,00
	PEG 6000	60,0	5,00
	Estearato de magnesio	9,5	0,79
	Masa del núcleo	1.200,0	100,00 %

FML6660 - Tabla 19			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	136,9	9,78
	Xilitol	136,9	9,78
	Celulosa microcristalina	182,5	13,04
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FML6684 - Tabla 20			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	15,00
	Poloxámero 407	15,0	1,25
	Hidróxido de sodio	13,5	1,13
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,65
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	2,17
	Sucralosa	5,4	0,45
	HPMC (5mPa.s)	26,8	2,23
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	32,59
	Celulosa microcristalina	97,8	8,15
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,75
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,67
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,50
	Manitol	186,3	15,53
	Saborizante	14,0	1,17
	PEG 6000	70,0	5,83
	Estearato de magnesio	11,3	0,94
	Masa del núcleo	1.200,0	100,00 %

FML6685 - Tabla 21			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	18,03
	Poloxámero 407	15,0	1,50
	Hidróxido de sodio	13,5	1,35
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	4,39
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	2,60
	Sucralosa	5,4	0,54
	HPMC (5mPa.s)	26,8	2,68
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	39,17
	Celulosa microcristalina	97,8	9,79
	Croscarmelosa de sodio	21,0	2,10
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	40,0	4,01
	Croscarmelosa de sodio	30,0	3,00
	Saborizante	10,0	1,00
	Poloxámero 407	40,0	4,01
	PEG 6000	50,0	5,01
	Estearato de magnesio	8,0	0,80
	Masa del núcleo	998,4	100,00 %

FRC6695 - Tabla 22			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	456,3	32,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FRC6696 - Tabla 23			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	400,3	28,59
	Saborizante	14,0	1,00
	Poloxámero 407	56,0	4,00
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FRC6701 - Tabla 24			
	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	180,0	12,86
	Poloxámero 407	15,0	1,07
	Hidróxido de sodio	13,5	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	43,8	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	26,0	1,86
	Sucralosa	5,4	0,39
	HPMC (5mPa.s)	26,8	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	391,1	27,94
	Celulosa microcristalina	97,8	6,98
	Croscarmelosa de sodio	21,0	1,50
	Masa del gránulo	820,4	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	56,0	4,00
	Croscarmelosa de sodio	42,0	3,00
	Manitol	365,3	26,09
	Saborizante	14,0	1,00
	Poloxámero 407	56,0	4,00
	PEG 6000	35,0	2,50
	Estearato de magnesio	11,3	0,81
	Masa del núcleo	1.400,0	100,00 %

FRC6714 - Tabla 25

	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	120,0	12,86
	Poloxámero 407	10,0	1,07
	Hidróxido de sodio	9,0	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	29,2	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	17,3	1,86
	Sucralosa	3,6	0,39
	HPMC (5mPa.s)	17,9	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	260,7	27,94
	Celulosa microcristalina	65,2	6,98
	Croscarmelosa de sodio	14,0	1,50
	Masa del gránulo	546,9	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	37,3	4,00
	Croscarmelosa de sodio	28,0	3,00
	Manitol	220,2	23,59
	Saborizante	9,3	1,00
	Poloxámero 407	37,3	4,00
	PEG 6000	46,7	5,00
	Estearato de magnesio	7,5	0,81
	Masa del núcleo	933,3	100,00 %

FRC6715 - Tabla 26

	Material	Unidad de fórmula (mg)	Fórmula cuantitativa (%)
Suspensión	Fexofenadina HCl	30,0	12,86
	Poloxámero 407	2,5	1,07
	Hidróxido de sodio	2,3	0,96
	Fosfato de sodio dibásico 2H ₂ O	7,3	3,13
	Fosfato de sodio monobásico 1H ₂ O	4,3	1,86
	Sucralosa	0,9	0,39
	HPMC (5mPa.s)	4,5	1,91
	Agua		NA
Matriz	Manitol	65,2	27,94
	Celulosa microcristalina	16,3	6,98
	Croscarmelosa de sodio	3,5	1,50
	Masa del gránulo	136,7	
Fase externa	Glicolato de almidón de sodio	9,3	4,00
	Croscarmelosa de sodio	7,0	3,00
	Manitol	55,1	23,59
	Saborizante	2,3	1,00
	Poloxámero 407	9,3	4,00
	PEG 6000	11,7	5,00
	Estearato de magnesio	1,9	0,81
	Masa del núcleo	233,3	100,00 %

[0113] Ejemplo 27: Prueba de amargor

[0114] Se llevó a cabo un análisis lingual para comparar los niveles de amargor entre muestras de una suspensión que contenía clorhidrato de fexofenadina recubierto para enmascarar el sabor (muestra 1), zwitterión dihidrato de fexofenadina de la divulgación (muestra 2), un comprimido masticable que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina con sabor a uva (muestra 3), una formulación masticable que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina comprimido masticable con sabor a menta (muestra 4), y una formulación masticable que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina secado por pulverización de la divulgación un sabor a uva (muestra 5). Los resultados se presentan en la figura 1. Como referencia, se midieron diferentes concentraciones de quinina, una sustancia amarga, para determinar la escala de amargor. Además, se midieron las distintas muestras y los datos generados se interpretaron como niveles de amargor del clorhidrato de quinina. Los resultados muestran niveles muy bajos de amargor para la suspensión de fexofenadina zwitterión de la divulgación en comparación con las composiciones que contienen clorhidrato de fexofenadina.

[0115] Ejemplo 28: Caracterización

[0116] El zwitterión dihidrato de fexofenadina preparado en el Ejemplo 1 se caracterizó usando calorimetría diferencial de barrido (DSC) y se comparó con la DSC para clorhidrato de fexofenadina. Véanse, por ejemplo, las Fig. 2 y 3. Estos resultados muestran que el clorhidrato de fexofenadina tiene un punto de fusión de 196 - 200 °C y el zwitterión fexofenadina tiene un punto de fusión de 220 - 230 °C.

[0117] También se realizó un análisis de DSC, comparando los termogramas DSC para el zwitterión dihidrato de fexofenadina y una formulación secada por pulverización de la divulgación que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina. Los resultados mostraron que la DSC para la formulación secada por pulverización de la divulgación que contiene zwitterión dihidrato de fexofenadina mostró un evento térmico en el mismo intervalo que el punto de fusión para el zwitterión fexofenadina.

[0118] Debe entenderse que, aunque la divulgación se ha descrito junto con las modalidades específicas preferidas de la misma, la descripción anterior y los ejemplos que siguen pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Se entenderá por los expertos en la técnica que varios cambios se pueden hacer y equivalentes pueden ser sustituidos sin apartarse del alcance de la divulgación, y además que otros aspectos, ventajas

y modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la divulgación. Además de las modalidades aquí descritas, la presente divulgación contempla y reivindica aquellas invenciones resultantes de la combinación de las características de la divulgación aquí citada y las de las referencias del estado de la técnica citadas que complementan las características de la presente divulgación. Del mismo modo, se apreciará que cualquier material, característica o artículo descrito puede utilizarse en combinación con cualquier otro material, característica o artículo, y tales combinaciones se consideran dentro del alcance de la presente divulgación.

[0119] Las divulgaciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia, cada una en su totalidad, a todos los efectos.