

Es traducción fiel de la solicitud de patente depositada en la Oficina Europea de Patentes con fecha 19 de junio de 2023, bajo el número PCT/EP2023/066500.

Datos de la solicitante: OPELLA HEALTHCARE GROUP SAS.

FORMULACIONES DE FEXOFENADINA SIN PARABENOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

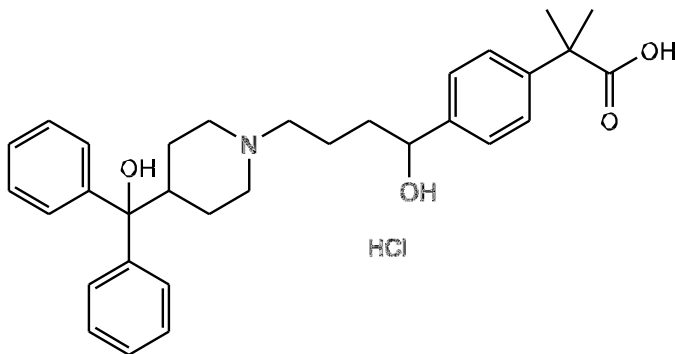
La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente estadounidense N.º 63/440.356 (presentada el 20 de enero de 2023), cuyo contenido completo se incorpora al presente documento a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a formulaciones líquidas sin parabeno de fexofenadina y a los usos de dichas formulaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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 tales 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®. En general, se sabe que la fexofenadina tiene baja solubilidad y baja permeabilidad.



También se sabe que el clorhidrato de fexofenadina tiene un sabor amargo que puede resultar desagradable. La actual formulación en suspensión de fexofenadina disponible en el mercado (Allegra®) contiene, entre otros, propilparabeno y butilparabeno. El propilparabeno y el butilparabeno se usaron como sistema conservante porque, en el momento del desarrollo, se

los usaba habitualmente para formas farmacéuticas líquidas orales, y por su actividad microbiana y estabilidad al pH del producto farmacológico ($\approx 6,2$), y su amplio espectro de actividad.

En forma específica, esta suspensión es una suspensión blanca uniforme, que suele contener 6 mg de clorhidrato de fexofenadina por mililitro y los siguientes excipientes: polipropilenglicol, edetato disódico, propilparabeno, butilparabeno, goma xantana, poloxámero 407, dióxido de titanio, fosfato de sodio monobásico monohidratado, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, saborizante artificial de crema de frambuesa, sacarosa, xilitol y agua purificada. Esta suspensión se diseñó en especial para proporcionar una estabilidad óptima y enmascarar el sabor amargo asociado a la fexofenadina.

Se utilizaron parabenos para prevenir y reducir la proliferación de bacterias nocivas y moho, aumentando la vida útil de los productos. En los últimos años, los formuladores han empezado a eliminar los parabenos.

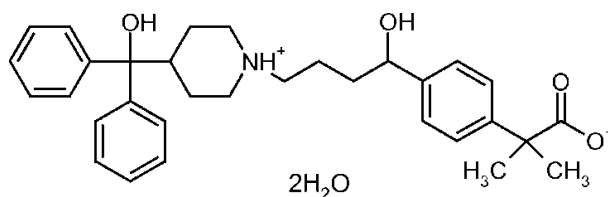
Sin embargo, "no es tarea fácil encontrar ingredientes que sustituyan a los parabenos, que sean eficaces contra la contaminación microbiológica y que garanticen la seguridad de las fórmulas y el éxito de los productos para los consumidores". Frick, R. "Formulating without parabens? Alternatives to handle with care," Premium Beauty News (23 de julio de 2011) (disponible en línea en www.premiumbeautynews.com/en/formulating-without-parabens, 3268 (último acceso: 18 de enero de 2023)). "Desafortunadamente, no existen soluciones universales y hay que trabajar caso por caso en función del tipo de fórmula a proteger, su naturaleza, su pH, su modo de empleo." Id. (cita de Jean-Pierre Arnaud, Director General de Lucas Meyer Cosmetics).

En consecuencia, lo que se necesita es una formulación de fexofenadina sin parabenos que sea bioequivalente a la actual formulación de fexofenadina en suspensión.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a suspensiones farmacéuticas acuosas sin parabenos, con un pH de 5,8 a 7,0, que comprende

Entre el 0,03 % y el 1,20 % (p/p) de la Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenamida



(I)

Entre el 0,01 % y el 0,20 % (p/p) de un agente humectante;

un agente de suspensión que comprende entre el 0,10 % y el 0,50 % (p/p) de una goma hidrocoloide,

un sistema edulcorante que comprende entre el 5 % y el 40 % (p/p) de sacarosa, y

Entre el 5 % y el 40 % (p/p) de xilitol (en donde opcionalmente la proporción entre la cantidad de sacarosa y xilitol está comprendida entre 1:1 y 2:1);

un sistema conservante que comprende (i) sorbato de potasio, bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio o benzoato de sodio, y

Entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico;

un sistema tampón que comprende entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico, y

Entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

Entre el 1,0 % y el 10,0 % (p/p) de propilenglicol; y

Entre el 0,20 % y el 0,70 % (p/p) de un agente aromatizante,

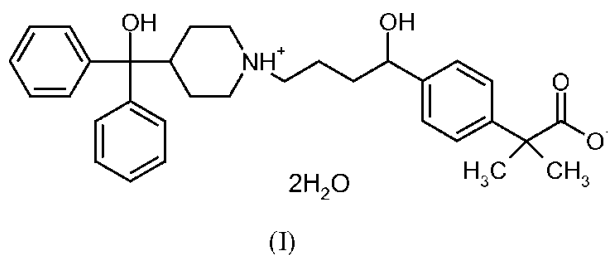
en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos. Estas suspensiones farmacéuticas acuosas son bioequivalentes a las formulaciones existentes de fexofenadina.

En ciertas formas de realización, el sistema conservante comprende sorbato de potasio y entre el 0,01 % y el 0,2 5 % (p/p) de edetato disódico. En ciertas formas de realización, el sistema conservante comprende bromuro de domifeno y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato. En ciertas formas de realización, el sistema conservante comprende cloruro de cetilpiridinio disódico y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato. En ciertas formas de realización, el sistema conservante comprende benzoato

de sodio y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato.

En particular, la presente descripción se refiere a una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH de entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Entre el 0,03 % y el 1,20 % (p/p) de la Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenamida



Entre el 0,01 % y el 0,20 % (p/p) de un agente humectante;

un agente de suspensión que comprende entre el 0,10 % y el 0,50 % (p/p) de una goma hidrocoloide,

un sistema edulcorante que comprende entre el 5 % y el 40 % (p/p) de sacarosa, y

Entre el 5 % y el 40 % (p/p) de xilitol (en donde opcionalmente la proporción de la cantidad entre sacarosa y xilitol está comprendida entre 1:1 y 2:1);

un sistema conservante que comprende entre el 0,1 % y el 2 % (p/p) de sorbato de potasio, y

Entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico;

un sistema tampón que comprende entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico, y

Entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

Entre el 1,0 % y el 10,0 % (p/p) de propilenglicol; y

Entre el 0,20 % y el 0,70 % (p/p) de un agente aromatizante,

en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos. Estas suspensiones farmacéuticas acuosas son bioequivalentes a las formulaciones existentes de fexofenadina.

En ciertas formas de realización, las suspensiones comprenden entre el 0,03 % y el 1,20 % de

la Formulaci3n I de la f3rmula (I) de dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina que tiene un tama1o de part3cula de menos de 280 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina. En otras formas de realizaci3n, el tama1o de part3cula es inferior a 50 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina. En otras formas de realizaci3n, el tama1o de part3cula es inferior a 40 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina.

En ciertas formas de realizaci3n, la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina est3 comprendida entre el 0,3 % y el 0,7 % (p/p). En ciertas formas de realizaci3n, la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina est3 comprendida entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p).

En ciertas formas de realizaci3n, el agente humectante est3 comprendido entre el 0,01 % y el 0,07 % (p/p) o entre el 0,02 % y el 0,07 % (p/p). En ciertas formas de realizaci3n, el agente humectante es i3nico. En ciertas formas de realizaci3n, el agente humectante es el polox3mero 188. En ciertas formas de realizaci3n, el agente humectante es el polox3mero 407.

En ciertas formas de realizaci3n, la goma hidrocoloide est3 comprendida entre el 0,1 % y el 0,5 % (p/p) o entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p). En ciertas formas de realizaci3n, la goma hidrocoloide es goma xantana.

En ciertas formas de realizaci3n, el xilitol est3 comprendido entre el 7,5 % y el 10 % (p/p) o entre el 8,5 % y el 9,5 % (p/p). En ciertas formas de realizaci3n, la sacarosa est3 comprendida entre el 17,3 % y el 18,5 % (p/p) o entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) o entre el 17,5 % y el 18,5 % (p/p).

En ciertas formas de realizaci3n, el sorbato de potasio est3 comprendido entre el 0,1 % y el 0,6 % (p/p). En ciertas formas de realizaci3n, el sorbato de potasio est3 comprendido entre el 0,2 % y el 0,5 % (p/p).

En ciertas formas de realizaci3n, el edetato dis3dico est3 comprendido entre el 0,05 % y el 0,2 % (p/p) o entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p).

En ciertas formas de realizaci3n, el sistema tamp3n comprende entre el 0,4 % y el 0,9 % (p/p) de fosfato de sodio monob3sico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monob3sico; y entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio dib3sico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dib3sico.

En ciertas formas de realizaci3n, el propilenglicol est3 comprendido entre el 1,8 % y el 2,5 % (p/p) o entre el 1,9 % y el 2,4 %.

En ciertas formas de realizaci3n, el agente aromatizante est3 comprendido entre el 0,2 % y el

0,6 % (p/p). En ciertas formas de realización, el agente aromatizante es un saborizante artificial de crema de frambuesa o un saborizante artificial de crema de naranja.

En ciertas formas de realización, las suspensiones farmacéuticas acuosas sin parabenos de la invención comprenden, además, entre el 0,07 % y el 1,1 % (p/p) de un agente opacificante.

En ciertas formas de realización, el agente opacificante es dióxido de titanio.

En ciertas formas de realización, la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de la invención comprende entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol, entre el 0,15 % y el 0,5 % (p/p) de sorbato de potasio, entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico, entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado, entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p) de goma xantana, entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407, entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio, entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p) de xilitol, y entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante. En otras formas de realización, la formulación contiene entre el 17,5 % y el 18,5 % (p/p) de sacarosa.

En ciertas formas de realización, la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de la invención comprende entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol, entre el 0,001 % y el 10,0 % (p/p) de bromuro de domifeno, entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico, entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado, entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p) de goma xantana, entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407, entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio, entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p) de xilitol, y entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante. En otras formas de realización, la formulación contiene entre el 17,5 % y el 18,5 % (p/p) de sacarosa.

En ciertas formas de realización, la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de la invención comprende entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol, entre el 0,0001 % y el 1,000 % (p/p) de cloruro de cetilpiridinio, entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico, entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado, entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p) de goma xantana, entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407, entre

el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio, entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p) de xilitol, y entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante. En otras formas de realización, la formulación contiene entre el 17,5 % y el 18,5 % (p/p) de sacarosa.

En ciertas formas de realización, la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de la invención comprende entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol, entre el 0,001 % y el 10,0 % (p/p) de benzoato de sodio, entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico, entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado, entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p) de goma xantana, entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407, entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio, entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p) de xilitol, y entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante. En otras formas de realización, la formulación contiene entre el 17,5 % y el 18,5 % (p/p) de sacarosa.

También se proporcionan métodos para preparar las suspensiones farmacéuticas acuosas sin parabenos de la invención.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada y de los ejemplos que siguen.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la invención, serán mejor comprendidos cuando se los interprete junto con la figura adjunta. Con el fin de ilustrar la invención, la figura muestra formas de realización de la presente invención. No obstante, debe entenderse que la invención no se limita a las disposiciones, ejemplos e instrumentos precisos que se muestran.

La Figura 1 muestra la conversión de la Formulación I anhidra de Fexofenadina a la Formulación I del dihidrato zwitterión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción se basa en el descubrimiento de que es posible generar formulaciones en suspensión líquida de fexofenadina que carecen de parabenos. Estas formulaciones evitan la preocupación sobre la seguridad que últimamente se asocia con estas sustancias sin cambiar los atributos críticos de calidad y bioequivalencia del producto actual. La descripción supera

los desafíos asociados con la reformulación de una suspensión en la que la estabilidad es sensible a los cambios y la fexofenadina como principio activo farmacéutico, que tiene una baja solubilidad que depende del pH. En consecuencia, la presente descripción proporciona un sistema conservante sin cambiar ninguna característica crítica del producto de las formulaciones en suspensión de fexofenadina existentes.

La presente descripción se basa en el descubrimiento de que, a pesar del sinergismo entre el parabeno y el EDTA, es posible generar formulaciones de suspensión líquida de fexofenadina sin parabenos sustituyendo el parabeno por bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, benzoato de sodio o sorbato de potasio.

En particular, la presente descripción se basa en el descubrimiento de que el sorbato de potasio tiene un rendimiento como conservante equivalente al de los parabenos, manteniendo las características físicas y químicas de un principio activo farmacéutico increíblemente desafiante (fexofenadina) y el intervalo de pH de la formulación.

En consecuencia, las suspensiones líquidas de fexofenadina de las formas de realización actuales que carecen de parabenos (es decir que son libres de parabenos) son bioequivalentes a las formulaciones de suspensión de fexofenadina comercializadas actualmente. Para mayor claridad de la descripción, y no a modo de limitación, la descripción detallada de la invención se divide en secciones que describen o ilustran ciertas características, formas de realización o aplicaciones de la presente invención.

Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "alrededor de" cuando se refiere a un valor mensurable como una cantidad, una duración de tiempo y similares, se entiende que abarca variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, de mayor preferencia $\pm 5\%$, incluso de mayor preferencia $\pm 1\%$, y de mayor preferencia aún $\pm 0,1\%$ del valor especificado, ya que tales variaciones son apropiadas para llevar a cabo los métodos descritos.

Tal como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen la referencia en plural. La referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor en especial a menos que el contexto lo indique claramente de otra manera. De esta forma, por ejemplo, la referencia a "una sustancia" es una referencia a al menos una de dichas sustancias y sus equivalentes conocidos por los expertos en la técnica, etc.

Cuando un valor se expresa como una aproximación mediante el uso de la expresión "alrededor de", se entenderá que el valor particular constituye otra forma de realización. En general, el uso de "alrededor de" indica aproximaciones que pueden variar en función de las

propiedades deseadas que se pretende obtener mediante el objeto descrito y debe interpretarse en el contexto específico en el que se utiliza. Los expertos en la técnica podrán interpretar esto como una cuestión de rutina. 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 expresión "alrededor de". En otros casos, pueden usarse gradaciones empleadas en una serie de valores para determinar el intervalo previsto disponible para la expresión "alrededor de" para cada valor. En estos casos, todos los intervalos son inclusivos y combinables. Es decir que las referencias a valores indicados en los intervalos incluyen todos los valores dentro de ese rango.

Tal como se usan en el presente documento, aunque los datos se presentan con todas las cifras significativas, los expertos en la técnica comprenderán que los datos también pueden interpretarse redondeados en 1 o 2 decimales.

Cuando se presenta una lista, a menos que se lo indique de otra manera, debe entenderse que cada elemento individual de esa lista y cada combinación de esa lista debe interpretarse como una forma de realización separada. Por ejemplo, una lista de formas de realización presentada como "A, B o C" debe interpretarse como que incluye las formas de realización "A", "B", "C", "A o B", "A o C", "B o C", o "A, B o C".

Debe apreciarse que ciertas características de la invención que, para mayor claridad, se describen en el presente documento en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola forma de realización. Es decir que, a menos que sea obviamente incompatible o excluyente, cada forma de realización individual se considera combinable con cualquier otra forma de realización y dicha combinación se considera otra forma de realización. Por el contrario, varias características de la invención que, para abreviar, se describen en el contexto de una única forma de realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación. Cabe señalar, además, que las reivindicaciones pueden redactarse de manera que excluyan cualquier elemento opcional. De esta manera, esta expresión pretende servir como antecedente para el uso de terminología exclusiva como "únicamente", "sólo" y similares en relación con la mención de los elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa". Por último, si bien una forma de realización 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 forma de realización independiente en sí misma. Antes de describir con más detalle determinadas formas de realización, debe entenderse que la presente invención no se limita a determinadas formas de realización descritas y que, como tales, pueden variar. También debe

entenderse que la terminología empleada en el presente documento tiene por objeto describir únicamente determinadas formas de realización y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor declarado o intermedio en ese intervalo declarado, está comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también se incluyen en la invención, sin perjuicio de cualquier límite excluido en forma específica en el intervalo declarado. Donde el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque también puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describirán métodos y materiales ilustrativos representativos.

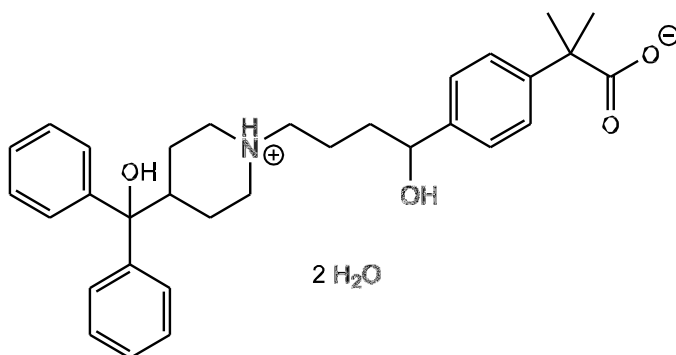
Todas las publicaciones y patentes citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan al presente documento a modo de referencia como si cada publicación o patente individual se incorporara a modo de referencia por medio de una indicación específica e individual y se incorporan al presente documento a modo de referencia para divulgar y describir los métodos y/o materiales relacionados con la publicaciones citadas. La cita de cualquier publicación es para su descripción antes de la fecha de presentación y no debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar de confirmación independiente.

Los términos "paciente" o "sujeto" utilizados en el presente documento son intercambiables y se refieren a un animal mamífero. En algunas formas de realización, el paciente o sujeto es un ser humano. En otras formas de realización, el paciente o sujeto es un animal veterinario o de granja, un animal doméstico o mascota, o un animal usado normalmente para la investigación clínica. En algunas formas de realización, el paciente es un adulto, es decir, mayor de 18 años. En otras formas de realización, el paciente es un menor, es decir, de menos

de 18 años.

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 formas de realización, "tratar" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el sujeto. En otras formas de realización, "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 formas de realización, "tratar" se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

Las expresiones "fexofenadina zwitterión" y "dihidrato de zwitterión de fexofenadina" se utilizan indistintamente y se refieren al dihidrato del ácido 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]- α,α -dimetil bencenoacético. El dihidrato de zwitterión de fexofenadina tiene la siguiente estructura:



El "sistema tampón" se utiliza para ajustar el pH de la suspensión a fin de minimizar la solubilidad de la fexofenadina constituyente y mantener esa fexofenadina como la Formulación I del dihidrato zwitteriónico de fexofenadina durante un mínimo de alrededor de 18 meses; de forma más particular, durante al menos alrededor de 24 meses. Entre los ejemplos del sistema tampón se incluyen el sistema (ácido cítrico/fosfato de sodio dibásico o fosfato de sodio dibásico hidratado), el sistema (ácido succínico/hidróxido de sodio), el sistema (ácido cítrico/citrato de sodio, citrato de sodio hidratado o citrato de potasio), el sistema (ácido maleico/hidróxido de sodio), sistema (ácido fumárico/hidróxido de sodio), sistema (fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio monobásico hidratado o fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio dibásico hidratado, fosfato de potasio dibásico o fosfato de potasio dibásico hidratado), en particular el sistema (fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio monobásico hidratado o fosfato de potasio monobásico/fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio dibásico hidratado, fosfato de potasio

dibásico o fosfato de potasio dibásico hidratado), de forma más particular el sistema (fosfato de sodio monobásico, o fosfato de sodio monobásico hidrato/fosfato de sodio dibásico, o fosfato de sodio dibásico hidrato), de forma aún más particular el sistema (fosfato de sodio monobásico monohidrato/fosfato de sodio dibásico heptahidratado).

La expresión "fosfato de potasio monobásico" significa KH_2PO_4 . La expresión "fosfato de potasio dibásico" significa K_2HPO_4 .

La expresión "fosfato de potasio dibásico hidratado" incluye, por ejemplo, fosfato de potasio dibásico trihidratado y fosfato de potasio dibásico hexahidratado.

La expresión "fosfato de sodio monobásico" significa NaH_2PO_4 .

La expresión "fosfato de sodio monobásico hidratado" incluye, por ejemplo, fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio monobásico dihidratado.

La expresión "fosfato de sodio dibásico" significa Na_2HPO_4 .

La expresión "fosfato de sodio dibásico hidratado" incluye, por ejemplo, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de sodio dibásico heptahidratado y fosfato de sodio dibásico dodecahidratado.

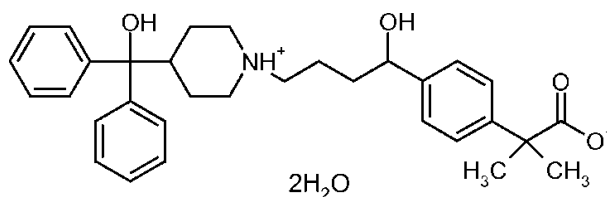
Un "poloxámero" es un copolímero en bloque de α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxietileno) poli(oxipropileno)poli(oxietileno). Entre los ejemplos de poloxámeros se incluyen el poloxámero 407 y el poloxámero 188.

El "tamaño de las partículas" se determina utilizando la dispersión de luz láser de ángulo bajo (LALLS, por sus siglas en inglés), y se calcula como esferas de diámetro equivalente a la muestra de ensayo. La distribución del tamaño de las partículas se describe como el porcentaje de volumen por encima o por debajo del diámetro indicado. Por ejemplo, las expresiones D_{V10} , D_{V50} y D_{V90} corresponden, respectivamente, al diámetro de partícula a partir del cual el 10 %, 50 % y 90 % del volumen total de la distribución del tamaño de partícula está por debajo del diámetro determinado.

Suspensiones acuosas de fexofenadina sin parabenos

Un objeto de la presente invención es proporcionar una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos que contenga la Formulación I del dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, sin impacto en la calidad y seguridad de la composición acuosa manteniendo la forma zwitteriónica de la fexofenadina.

En un aspecto general, la invención se refiere a una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende la Formulación I de la fórmula (I) del dihidrato zwitteriónico de fexofenadina:



(I)

un agente humectante;
 un agente de suspensión;
 un sistema edulcorante;
 un sistema conservante;
 un sistema tampón; y
 un agente aromatizante, en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos.

La formulación de suspensión farmacéutica acuosa puede contener opcionalmente un agente opacificante, como por ejemplo, óxido de titanio. Tal como se utiliza en el presente documento, una suspensión farmacéutica acuosa es "sin parabenos" o "libre de parabenos" cuando la formulación no comprende ni contiene ningún parabeno (es decir, la formulación carece de parabenos).

Una forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el pH está comprendido entre alrededor de 5,00 y alrededor de 8,00; o de forma más particular, entre alrededor de 5,80 y alrededor de 7,00.

Otra forma de realización de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamaño de partícula es inferior a alrededor de 50 μm ; o de forma más particular, de 40 μm ; para al menos alrededor del 90 % de la Formulación I del dihidrato zwitteriónico de fexofenadina.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la Formulación I del dihidrato zwitteriónico de fexofenadina está comprendida entre alrededor del 0,03 % y del 1,20 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 0,3 % y del 0,7 % (p/p), de forma aún más particular entre alrededor del 0,4 % y del 0,6 % (p/p).

Otra forma de realización de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el agente humectante está comprendido entre alrededor del 0,01 % y alrededor del 0,07 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 0,02 % y alrededor del 0,05 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el agente humectante es no iónico, tal como el poloxámero 407 y el poloxámero 188. En ciertas formas de realización, el agente humectante es el poloxámero 407.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el agente de suspensión es una goma hidrocoloide.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la goma hidrocoloide está comprendida entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 0,5 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 0,2 % y alrededor del 0,4 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la goma hidrocoloide es goma xantana.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante contiene uno o más de los siguientes: xilitol, sorbitol, maltitol, sacarosa o sacarosa invertida.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el xilitol, el sorbitol o la solución de sorbitol, o la solución de maltitol está comprendida entre el 0 % y alrededor del 20 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 10 % y alrededor del 20 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 7,5 % y alrededor del 10 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 8,5 % y alrededor del 9,5 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la sacarosa o sacarosa invertida está comprendida entre alrededor del 10 % y alrededor del 40 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 10 % y alrededor del 20 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 17,3 % y alrededor del 18,5 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 17,5 % y alrededor del 18,0 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 17,5 % y alrededor del 18,5 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende xilitol y sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende xilitol y sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende xilitol y sacarosa, y la proporción entre la cantidad de sacarosa y xilitol es de alrededor de 2:1.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende sucralosa y sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende entre alrededor del 7,5 % y alrededor del 10 % (p/p) de xilitol, y entre alrededor del 17,3 % y alrededor del 18,5 % (p/p) de sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende entre alrededor del 8,5 % y alrededor del 9,5 % (p/p) de xilitol; y entre alrededor del 17,5 % y alrededor del 18,0 % (p/p) de sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema edulcorante comprende entre alrededor del 8,5 % y alrededor del 9,5 % (p/p) de xilitol, y entre alrededor del 17,5 % y alrededor del 18,5 % (p/p) de sacarosa.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la proporción entre la cantidad de (sacarosa o sacarosa invertida) y (xilitol, sorbitol o solución de sorbitol, o solución de maltitol) está comprendida entre alrededor de 1:1 y 2:1.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la proporción entre la cantidad de (sacarosa o sacarosa invertida) y (xilitol, sorbitol o solución de sorbitol, o solución de maltitol) es de alrededor de 2:1.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la proporción de la cantidad entre (sacarosa o sacarosa invertida) y (xilitol, sorbitol o solución de sorbitol, o solución de maltitol) es de alrededor de 1:1.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante comprende sorbato de potasio y edetato disódico.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante comprende bromuro de domifeno y edetato disódico.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante comprende cloruro de cetilpiridinio y edetato disódico.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante comprende benzoato de sodio y edetato disódico.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin

parabenos en la que el sistema conservante comprende edetato disódico y uno o más de los siguientes: bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, benzoato de sodio o sorbato de potasio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante contiene sólo edetato disódico y uno o más de los siguientes: bromuro de domifeno, cloruro de cetilpiridinio, benzoato de sodio o sorbato de potasio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante contiene sólo edetato disódico y bromuro de domifeno.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante contiene sólo edetato disódico y cloruro de cetilpiridinio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante comprende sólo edetato disódico y benzoato de sodio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos en la que el sistema conservante contiene sólo edetato disódico y sorbato de potasio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema conservante comprende entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 2 % (p/p) de sorbato de potasio, alternativamente entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 4 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,35 % y alrededor del 4 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,35 % y alrededor del 2 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,3 % y alrededor del 1,5 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,3 % y alrededor del 2 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,25 % y alrededor del 0,6 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,35 % y alrededor del 0,6 % (p/p), alternativamente entre alrededor del 0,36 % y alrededor del 0,6 % (p/p), alternativamente entre más del 0,3 % y alrededor del 1 % (p/p), alternativamente entre del 0,3 % y alrededor del 0,7 % (p/p), alternativamente entre al menos 0,4 % y alrededor del 2 % (p/p), en particular entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 0,6 % (p/p), en forma más particular entre alrededor del 0,15 % y alrededor del 0,5 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema conservante comprende entre alrededor del 0,0001 % y

alrededor del 10 % de bromuro de domifeno, en particular entre el 0,0001 % y alrededor del 5 % (p/p), de forma más particular entre alrededor del 0,001 % y alrededor del 1,0 % (p/p). Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema conservante comprende entre alrededor del 0,0001 % y alrededor del 1 % de cloruro de cetilpiridinio, en particular entre alrededor del 0,0001 % y alrededor del 0,6 % (p/p), de forma más particular entre alrededor del 0,005 % y alrededor del 0,01 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema conservante comprende entre alrededor del 0,001 % y alrededor del 10 % de benzoato de sodio, en particular entre alrededor del 0,01 % y alrededor del 1 % (p/p), de forma más particular entre alrededor del 0,3 % y alrededor del 0,8 % (p/p). Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el edetato disódico está comprendido entre alrededor del 0,01 % y alrededor del 0,25 % (p/p), en particular entre alrededor del 0,05 % y el 0,2 % (p/p), de forma más particular entre alrededor del 0,10 % y el 0,18 % (p/p).

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema tampón comprende fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio dibásico heptahidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el sistema tampón sólo contiene fosfato de sodio monobásico monohidratado y fosfato de sodio dibásico heptahidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamponamiento utiliza un sistema tampón que comprende:

- entre alrededor del 0,06 % y alrededor del 1,05 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre alrededor del 0,069 % y alrededor del 1,190 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico; y

- entre alrededor del 0,32 % y alrededor del 2,69 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente de fosfato de sodio dibásico hidratado, o entre alrededor del 0,39 % y alrededor del 3,30 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente de fosfato de potasio dibásico hidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamponamiento utiliza un sistema tampón que comprende:

- entre alrededor del 0,22 % y alrededor del 0,87 % de fosfato de sodio monobásico o

una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre alrededor del 0,25 % y alrededor del 0,99 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico, y

- entre alrededor del 0,32 % y alrededor del 1,15 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente de fosfato de sodio dibásico hidratado, o entre alrededor del 0,39 % y alrededor del 1,41 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente de fosfato de potasio dibásico hidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamponamiento utiliza un sistema tampón que comprende:

- entre alrededor del 0,06 % y alrededor del 1,05 % de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico; y

- entre alrededor del 0,32 % y alrededor del 2,69 % de fosfato de sodio dibásico o una cantidad correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamponamiento utiliza un sistema tampón que comprende entre alrededor del 0,4 % y alrededor del 0,9 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, y entre alrededor del 0,8 % y alrededor del 1,3 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que el tamponamiento utiliza un sistema tampón que comprende de alrededor del 0,5 % y alrededor del 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, y entre alrededor del 0,9 % y alrededor del 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos comprende además un co-disolvente.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, en la que la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos comprende, además, propilenglicol como co-disolvente.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos que comprende entre alrededor del 0,1 % y alrededor del 15,0 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 1,0 % y alrededor del 10,0 %; o de forma más particular entre alrededor del 1,8 % y alrededor del 2,5 % (p/p); o de forma más particular aún entre alrededor del 1,9 % y alrededor del 2,4 % (p/p) de un co-disolvente, como ser propilenglicol.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende entre alrededor del 0 % y alrededor del 4 % (p/p); de forma más particular entre el 0 % y alrededor del 2 % (p/p); o de forma más particular entre el 0 % y alrededor del 1 % (p/p) de un co-disolvente, tal como polietilenglicol 200, polietilenglicol 300 o polietilenglicol 400.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende, además, en forma opcional, un agente opacificante. Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende, además, en forma opcional, dióxido de titanio.

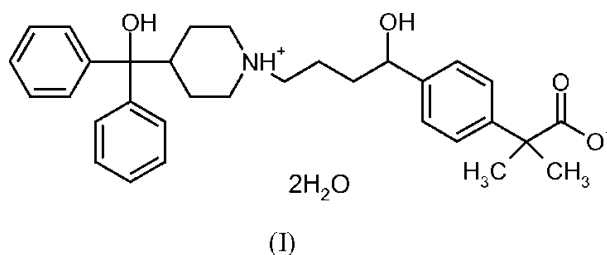
Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende, además, en forma opcional, entre el 0 % y alrededor del 2 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 0,07 % y alrededor del 1,1 %; o de forma más particular entre alrededor del 0,08 % y alrededor del 1,0 % (p/p) de un agente opacificante, tal como dióxido de titanio.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende entre alrededor del 0,20 % y alrededor del 0,70 % (p/p); de forma más particular entre alrededor del 0,2 % y alrededor del 0,6 % (p/p); o de forma más particular entre alrededor del 0,3 % y alrededor del 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante, tal como saborizante artificial de crema de frambuesa o saborizante artificial de crema de naranja.

Otra forma de realización particular de la invención es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, que comprende saborizante artificial de crema de frambuesa, saborizante artificial de vainilla y/o saborizante artificial de crema de naranja como agente aromatizante.

Otra forma de realización particular de la invención es una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH de entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina



un agente humectante;

un agente de suspensión que comprende una goma hidrocoloide,

un sistema edulcorante que comprende sacarosa y xilitol;
 un sistema conservante que comprende sorbato de potasio y edetato disódico;
 un sistema tampón que comprende fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o fosfato de potasio monobásico, y fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

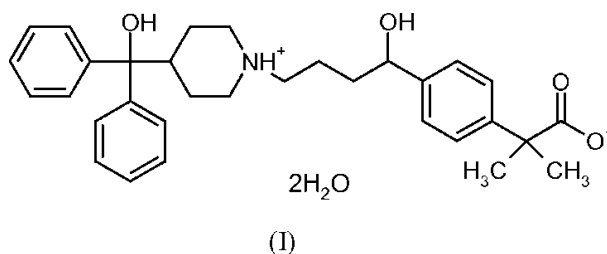
Propilenglicol; y

Un agente aromatizante,

en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos. En ciertas formas de realización de la presente suspensión, la proporción entre la cantidad de (sacarosa) y (xilitol) está comprendida entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2:1. Esta forma de realización de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos puede tener cualquiera de los componentes en las cantidades descritas más arriba. En otra forma de realización de esta suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, el sistema conservante contiene únicamente sorbato de potasio y edetato disódico.

Otra forma de realización particular de la invención es una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH de entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina



un agente humectante;
 un agente de suspensión que comprende una goma hidrocoloide,
 un sistema edulcorante que comprende sacarosa y xilitol;
 un sistema conservante que comprende edetato disódico y uno de los siguientes: (i) bromuro de domifeno, (ii) cloruro de cetilpiridinio y (iii) benzoato de sodio;
 un sistema tampón que comprende fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o fosfato

de potasio monobásico, y fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

Propilenglicol; y

Un agente aromatizante,

en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos. En ciertas formas de realización de la presente suspensión, la proporción entre la cantidad de (sacarosa) y (xilitol) está comprendida entre alrededor de 1:1 y alrededor de 2:1. Esta forma de realización de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos puede tener cualquiera de los componentes en las cantidades descritas más arriba. En otra forma de realización de esta forma de realización de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, el sistema conservante contiene únicamente edetato disódico y bromuro de domifeno. En otra forma de realización de esta forma de realización de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, el sistema conservante contiene únicamente edetato disódico y cloruro de cetilpiridinio. En otra forma de realización de esta forma de realización de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, el sistema conservante contiene únicamente edetato disódico y benzoato de sodio.

En ciertas formas de realización de la descripción, la formulación acuosa sin parabenos comprende las Formulaciones A1 a A8 (mostradas en la Tabla A a continuación). En ciertas formas de realización de las Formulaciones A1 a A8, el agente aromatizante es saborizante artificial de crema de frambuesa. El óxido de titanio puede omitirse en determinadas formas de realización de las Formulaciones A1 a A8.

Tabla A			
Componentes	Formulación A1	Formulación A2	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante

Sorbato de potasio	0,1 %-0,6 %	0,15 %-0,5 %; 0,35 %-0,6 %, o 0,3 %-0,6 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla A			
Componentes	Formulación A3	Formulación A4	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Bromuro de domifeno	0,0001 %-10 %	0,001 %-1,0 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón

Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla A			
Componentes	Formulación A5	Formulación A6	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Cloruro de cetilpiridinio	0,0001 %- 1 %	0,0005 %-0,01 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla A			
Componentes	Formulación A7	Formulación A8	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Benzoato de sodio	0,0010 %- 10,00 %	0,03 %- 0,8 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

También se proporciona un kit que comprende un frasco o ampolla que contiene la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la invención y una jeringa o vaso medidor.

Métodos de tratamiento

La suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos descrita en el presente documento es útil para aliviar los síntomas debidos a una alergia en un paciente que la necesite. Los métodos incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos al paciente. Otra forma de realización de la descripción es el uso de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos descrita en el presente documento en el tratamiento de la alergia.

Un experto en la materia podría determinar las alergias adecuadas que pueden tratarse utilizando las composiciones y formas de dosificación descritas. Por ejemplo, las alergias pueden deberse a alérgenos de interior o de exterior. En algunas formas de realización, la alergia se debe a uno o más alérgenos de interior. Se conocen diversos alérgenos de interior, tales como los ácaros del polvo, los alérgenos de los animales domésticos o el moho. En otras formas de realización, la alergia se debe a los ácaros del polvo. En otras formas de realización, la alergia se debe a un alérgeno de animales domésticos, tales como la saliva, la orina o la caspa de animales. En otras formas de realización más, la alergia se debe al moho de interior. En aún otras formas de realización, la alergia se debe a uno o más alérgenos de exterior. Una serie de alergias de exterior son conocidos en la parte e incluyen, sin que la enumeración sea excluyente, el polen y el moho. En algunas formas de realización, la alergia de exterior es el polen, como el del césped, las malezas o los árboles. En otras formas de realización, la alergia de exterior proviene del moho de exterior.

La alergia puede provocar diversos síntomas en el paciente. Por ejemplo, el paciente puede desarrollar uno o más de los siguientes síntomas: enrojecimiento de los ojos, picor de ojos, lagrimeo de ojos, picor de nariz, goteo nasal, nariz tapada, estornudos, congestión nasal, sibilancias, toser, opresión torácica, dolor facial, erupción cutánea, urticaria, dificultad respiratoria, tos, goteo post-nasal, picor de garganta, piel seca, presión sinusal, disminución del sentido del olfato, disminución del sentido del gusto o mala calidad del sueño. En algunas formas de realización, el síntoma es el enrojecimiento de los ojos. En otras formas de realización, el síntoma es el picor de ojos. En otras formas de realización, el síntoma son los ojos llorosos. En otras formas de realización más, el síntoma es el picor de nariz. En aún otras formas de realización más, el síntoma es el goteo nasal. En otras formas de realización, el síntoma es la nariz tapada. En otras formas de realización más, el síntoma es el estornudo. En aún otras formas de realización más, el síntoma es la congestión nasal. En incluso otras formas de realización, el síntoma son las sibilancias. En otras formas de realización, el síntoma es la tos. En otras formas de realización, el síntoma es la opresión en el pecho. En aún otras formas de realización, el síntoma es el dolor facial. En aún otras formas de realización más, el síntoma es el sarpullido. En otras formas de realización, el síntoma es la urticaria. En otras formas de realización, el síntoma es la dificultad respiratoria. En aún otras formas de realización, el síntoma es toser. En aún otras formas de realización más, el síntoma es el goteo postnasal. En otras formas de realización, el síntoma es el picor de garganta. En otras formas de realización, el síntoma es la piel seca. En otras formas de realización, el síntoma es la presión sinusal. En aún otras formas de realización, el síntoma es la disminución del sentido del olfato. En otras

formas de realización, el síntoma es la disminución del sentido del gusto. En otras formas de realización, 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 formas de realización, los métodos mejoran uno o más, o todos los síntomas. En otras formas de realización, los métodos reducen la cantidad de síntomas en el paciente. En otras formas de realización, los métodos previenen la aparición de uno o más síntomas en el paciente.

Por lo tanto, las composiciones líquidas y las formas de dosificación son útiles para aliviar los síntomas debidos a una alergia de vías respiratorias superiores en un paciente que las necesite. Los métodos incluyen la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación seca por pulverización o de una dosis sólida oral descrita en el presente documento. En algunas formas de realización, el síntoma es el goteo nasal, picazón, lagrimeo, estornudos, picor de nariz, picor de garganta o una combinación de los mismos. En otras formas de realización, la alergia de las vías respiratorias superiores es la rinitis alérgica.

Preparación de suspensiones sin parabenos

Las suspensiones farmacéuticas acuosas sin parabenos de la invención pueden prepararse añadiendo componentes del sistema edulcorante previamente disueltos en agua purificada. Luego, se añade una dispersión del agente de suspensión en un co-disolvente adecuado a una alícuota de agua, previamente calentada a una temperatura comprendida entre alrededor de 25 °C y 80 °C, en particular entre 35 °C y 80 °C, de forma más particular entre 35 °C y 45 °C. La adición de la dispersión a través de este método favorece la hidratación y la disolución del agente de suspensión. La temperatura se mantiene mediante la adición posterior de una porción del sistema tampón (para mantener el control del pH). A continuación, se añade el sistema conservante, lo que da lugar a la formación de una solución en volumen.

El agente activo se dispersa en una solución acuosa de los restantes componentes del sistema tampón y del agente humectante. El pH de la solución se controla antes de añadir el agente activo para mantener la forma física adecuada. Si se lo añade, el agente opacificante es agregado con posterioridad y se incorpora la dispersión activa a la solución en volumen arriba mencionada, previamente enfriada a una temperatura comprendida entre una temperatura de 20 °C y 35 °C, en particular entre 20 °C y 30 °C, lo que da lugar a la formación de una suspensión. De ser necesario, se añaden el agente aromatizante y el agua restante hasta alcanzar el peso deseado. Luego, se tritura y desgasifica la suspensión en volumen. Se puede preparar la suspensión con un equipo de procesamiento convencional.

En algunas formas de realización, el proceso descrito genera formulaciones en suspensión que tienen las características de las Formulaciones B1 a B8 (mostradas en la Tabla B a continuación). En una forma de realización de las Formulaciones B1 a B8, el agente aromatizante es saborizante artificial de crema de frambuesa. El óxido de titanio puede omitirse en determinadas formas de realización de las Formulaciones B1 a B8.

Tabla B			
Componentes	Formulación B1	Formulación B2	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Sorbato de potasio	0,1 %-0,6 %	0,15 %-0,5 % o 0,3 %-0,6 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla B			
Componentes	Formulación B3	Formulación B4	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Bromuro de domifeno	0,0001 %-10 %	0,001 %-1,0 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla B			
Componentes	Formulación B5	Formulación B6	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Cloruro de cetilpiridinio	0,0001 %- 1 %	0,0005 %-0,01 %	conservante

Tabla B			
Componentes	Formulación B5	Formulación B6	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador
Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

Tabla B			
Componentes	Formulación B7	Formulación B8	Función
	Porcentaje (p/p)	Porcentaje (p/p)	
Formulación I de hidrato zwitteriónico de fexofenadina	0,3 %- 0,7 %	0,4 %- 0,6 %	Principio activo
propilenglicol	1,8 %- 2,5 %	1,9 %- 2,4 %	co-disolvente
Edetato disódico dihidratado	0,05 %-0,2 %	0,10 %-0,18 %	Auxiliar de conservante
Benzoato de sodio	0,0010 %- 10,00 %	0,03 %- 0,8 %	conservante
Goma xantana	0,1 %-0,5 %	0,2 %-0,4 %	Agente de suspensión
Poloxámero 407	0,01 %-0,07 %	0,02 %-0,05 %	agente humectante
Dióxido de titanio	0,07 %-1,1 %	0,08 %-1,0 %	opacificador

Fosfato de sodio monobásico monohidratado	0,4 %-0,9 %	0,5 %-0,8 %	Tampón
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,8 %-1,3 %	0,9 %- 1,2 %	Tampón
Agente aromatizante	0,2 %-0,6 %	0,3 %-0,5 %	saborizante
Sacarosa	17,3 %-18,5 %	17,5 %-18,0 % o 17,5 %-18,5 %	edulcorante
xilitol	7,5 %-10 %	8,5 %-9,50 %	edulcorante
Agua purificada	Cant. suficiente	Cant. suficiente	Disolvente primario

En una forma de realización, el método de preparación de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos comprende:

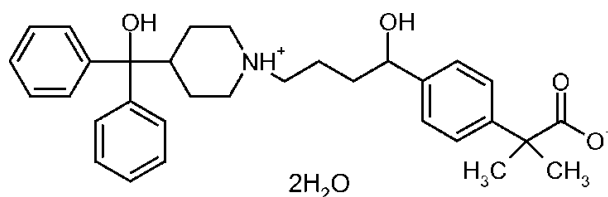
- Añadir componentes previamente disueltos del sistema edulcorante en agua purificada;
- Añadir una dispersión del agente de suspensión en polipropileno al agua purificada;
- Añadir una porción del sistema tampón para mantener el control del pH;
- Añadir el sistema conservante;
- Dispersar la fexofenadina en una solución acuosa de los componentes restantes del sistema tampón y del agente humectante;
- Añadir la dispersión de la fexofenadina;
- Añadir opcionalmente un agente opacificante;
- Añadir el agente aromatizante;
- Añadir agua purificada para ajustar el volumen total;
- Homogeneizar la mezcla; y
- Triturar y desgasificar la mezcla.

FORMAS DE REALIZACIÓN

La invención proporciona también las siguientes formas de realización no excluyentes.

La forma de realización 1 es una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH comprendido entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Entre el 0,03 % y el 1,20 % (p/p) de la Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenamida



(I)

Entre el 0,01 % y el 0,20 % (p/p) de un agente humectante;

un agente de suspensión que comprende entre el 0,10 % y el 0,50 % (p/p) de una goma hidrocoloide,

un sistema edulcorante que comprende entre el 5 % y el 40 % (p/p) de sacarosa, y

Entre el 5 % y el 40 % (p/p) de xilitol, siempre que la proporción entre la cantidad de (sacarosa) y (xilitol) sea de 1:1 a 2:1;

Un sistema conservante que comprende (a) uno de los siguientes: entre el 0,0001 % y el 10,0 % (p/p) de bromuro de domifeno, entre el 0,0001 % y el 10,0 % (p/p) de cloruro de cetilpiridinio, entre el 0,4 % y el 10 % de benzoato de sodio, entre el 0,25 % y el 2 % (p/p) de sorbato de potasio, y (b) entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico;

un sistema tampón que comprende entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico, y

Entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

Entre el 1,0 % y el 10,0 % (p/p) de propilenglicol; y

Entre el 0,20 % y el 0,70 % (p/p) de un agente aromatizante,

en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos.

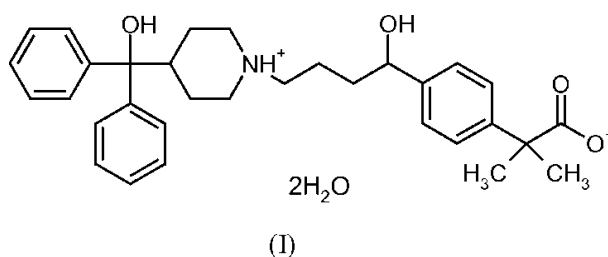
La forma de realización 2 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 1, en donde el sistema conservante comprende entre el 0,0001 % y el 10,0 % (p/p) de bromuro de domifeno y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico.

La forma de realización 3 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 1, en donde el sistema conservante comprende entre el 0,0001 % y el

10,0 % (p/p) de bromuro de cloruro de cetilpiridinio y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico.

La forma de realización 4 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 1, en donde el sistema conservante comprende entre el 0,4 % y el 10 % de bromuro y benzoato de sodio y entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico. La forma de realización 5 es una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH comprendido entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Entre el 0,03 % y el 1,20 % (p/p) de la Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenamida



Entre el 0,01 % y el 0,20 % (p/p) de un agente humectante;

un agente de suspensión que comprende entre el 0,10 % y el 0,50 % (p/p) de una goma hidrocoloide,

un sistema edulcorante que comprende entre el 5 % y el 40 % (p/p) de sacarosa, y

Entre el 5 % y el 40 % (p/p) de xilitol, siempre que la proporción entre la cantidad de (sacarosa) y (xilitol) sea de 1:1 a 2:1;

Un sistema conservante que comprende entre el 0,25 % y el 2 % (p/p) de sorbato de potasio, y

Entre el 0,01 % y el 0,25 % (p/p) de edetato disódico;

un sistema tampón que comprende entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico, o entre el 0,06 % y el 1,05 % (p/p) de fosfato de potasio monobásico, y

Entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico, o entre el 0,32 % y el 2,69 % (p/p) de fosfato de potasio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de potasio dibásico;

Entre el 1,0 % y el 10,0 % (p/p) de propilenglicol; y

Entre el 0,20 % y el 0,70 % (p/p) de un agente aromatizante,
en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos.

La forma de realización 6 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 4, en donde la suspensión comprende entre el 0,03 % y el 1,20 % de la Formulaci3n I de la f3rmula (I) de dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina con un tama1o de part3cula inferior a 280 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I de dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina.

La forma de realizaci3n 7 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realizaci3n 6, en donde el tama1o de las part3culas es inferior a 50 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina.

La forma de realizaci3n 8 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realizaci3n 7, en donde el tama1o de las part3culas es inferior a 40 µm para al menos el 90 % de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina.

La forma de realizaci3n 9 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realizaci3n 1 a 8, en donde la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina est3 comprendido entre el 0,3 % y el 0,7 % (p/p).

La forma de realizaci3n 10 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realizaci3n 9, en donde la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina est3 comprendido entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p).

La forma de realizaci3n 11 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realizaci3n 1 a 10, en donde el agente humectante est3 comprendido entre el 0,01 % y el 0,07 % (p/p).

La forma de realizaci3n 12 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realizaci3n 1 a 10, en donde el agente humectante est3 comprendido entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p).

La forma de realizaci3n 13 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realizaci3n 1 a 12, en donde el agente humecatnte es de alrededor del 0,04 % (p/p).

La forma de realizaci3n 14 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realizaci3n 1 a 12, en donde el agente humectante es i3nico.

La forma de realizaci3n 15 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realizaci3n 14, en donde el agente humectante es el polox3mero 188.

La forma de realizaci3n 16 es la suspensi3n farmac3utica acuosa sin parabenos de acuerdo

con la forma de realización 14, en donde el agente humectante es el poloxámico 407.

La forma de realización 17 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 16, en donde la goma hidrocoloide está comprendida entre el 0,1 % y el 0,5 % (p/p).

La forma de realización 18 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 16, en donde la goma hidrocoloide está comprendida entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p).

La forma de realización 19 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 18, en donde la goma hidrocoloide es de alrededor del 0,31 % (p/p).

La forma de realización 20 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 19, en donde la goma hidrocoloide es goma xantana.

La forma de realización 21 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 20, en donde el xilitol está comprendido entre el 7,5 % y el 10 % (p/p).

La forma de realización 22 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 20, en donde el xilitol está comprendido entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p).

La forma de realización 23 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 22, en donde la sacarosa está comprendida entre el 17,3 % y el 18,5 % (p/p).

La forma de realización 24 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 22, en donde la sacarosa está comprendida entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p).

La forma de realización 25 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 24, en donde el sorbato de potasio está comprendido entre el 0,1 % y el 0,6 % (p/p).

La forma de realización 26 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 21, en donde el sorbato de potasio está comprendido entre el 0,15 % y el 0,5 % (p/p).

La forma de realización 27 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 26, en donde el edetato disódico está comprendido entre el 0,05 % y el 0,2 % (p/p).

La forma de realización 28 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 26, en donde el edetato disódico está comprendido entre el 0,10 % y el 0,18 %.

La forma de realización 29 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 28, en donde el sistema tampón comprende entre el 0,4 % y el 0,9 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio monobásico; y entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico o una cantidad equivalente correspondiente de un hidrato de fosfato de sodio dibásico.

La forma de realización 30 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 29, en donde el propilenglicol está comprendido entre el 1,8 % y el 2,5 % (p/p).

La forma de realización 31 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 29, en donde el propilenglicol está comprendido entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p).

La forma de realización 32 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 31, en donde el agente aromatizante está comprendido entre el 0,2 % y el 0,6 % (p/p).

La forma de realización 33 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 31, en donde el agente aromatizante está comprendido entre el 0,3 % y el 0,05 % (p/p).

La forma de realización 34 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 33, que comprende, además, entre el 0,07 % y el 1,1 % (p/p) de un agente opacificante.

La forma de realización 35 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 33, que comprende, además, entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de un agente opacificante.

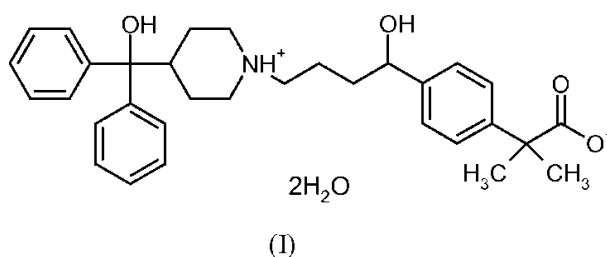
La forma de realización 36 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 34 o 35, en donde el agente opacificante es dióxido de titanio.

La forma de realización 37 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 3 a 36, que comprende entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de dihidrato zwitteriónico de fexofenadina, entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol, entre el 0,25 % y el 0,6 % (p/p) de sorbato de potasio, entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico, entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de

sodio dibásico heptahidratado, entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado, entre el 0,2 % y el 0,4 % (p/p) de goma xantana, entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407, entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio, entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, entre el 8,5 % y el 9,50 % (p/p) de xilitol, y entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante.

La forma de realización 38 es una suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos, con un pH comprendido entre 5,8 y 7,0, que comprende:

Entre el 0,4 % y el 0,6 % (p/p) de la Formulación I de la fórmula (I) de dihidrato zwitteriónico de fexofenamida



Entre el 0,02 % y el 0,05 % (p/p) de poloxámero 407;

Un agente de suspensión que comprende entre el 0,2 % y el 0,4 % de goma xantana; un sistema edulcorante que comprende entre el 17,5 % y el 18,0 % (p/p) de sacarosa, y entre el 8,5 % y el 9,5 % (p/p) de xilitol;

un sistema conservante que comprende entre el 0,25 % y el 0,6 % (p/p) de sorbato de potasio, y entre el 0,10 % y el 0,18 % (p/p) de edetato disódico;

un sistema tampón que comprende entre el 0,9 % y el 1,2 % (p/p) de fosfato de sodio dibásico heptahidratado, y entre el 0,5 % y el 0,8 % (p/p) de fosfato de sodio monobásico monohidratado;

Entre el 1,9 % y el 2,4 % (p/p) de propilenglicol;

Entre el 0,08 % y el 1,0 % (p/p) de dióxido de titanio; y

Entre el 0,3 % y el 0,5 % (p/p) de un agente aromatizante,

en donde la suspensión farmacéutica acuosa no contiene parabenos.

La forma de realización 39 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el agente aromatizante es un saborizante artificial de crema de frambuesa o un saborizante artificial de crema de naranja.

La forma de realización 40 es un kit que comprende un frasco o ampolla que contiene la

suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 35 y una jeringa o vaso medidor.

La forma de realización 41 es el uso de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 39 para aliviar los síntomas debidos a una alergia, como una alergia de las vías respiratorias superiores, en un paciente que la necesite.

La forma de realización 42 es el uso de acuerdo con la forma de realización 41, en donde la alergia se debe a un alérgeno de interior tales como los ácaros del polvo, un alérgeno de animal doméstico tal como la saliva de animal, orina de animal o caspa de animal, o moho o alérgeno de exterior tal como el polen del césped, malezas o árboles, tal como la rinitis alérgica, o el moho.

La forma de realización 43 es el uso de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 39 para aliviar los síntomas debidos a una alergia, como una alergia de las vías respiratorias superiores, en un paciente que la necesite.

La forma de realización 44 es la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con la forma de realización 43, en donde la alergia se debe a un alérgeno de interior tales como los ácaros del polvo, un alérgeno de animal doméstico tal como la saliva de animal, orina de animal o caspa de animal, o moho o alérgeno de exterior tal como el polen del césped, malezas o árboles, tal como la rinitis alérgica, o el moho.

La forma de realización 44 es un método para aliviar los síntomas debidos a una alergia en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 39.

La forma de realización 46 es el método de acuerdo con la forma de realización 45, en donde el paciente es un adulto.

La forma de realización 47 es el método de acuerdo con la forma de realización 46, en donde el paciente es un menor.

La forma de realización 48 es el método de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 45 a 47, en donde la alergia se debe a un alérgeno de interior o a un alérgeno de exterior.

La forma de realización 49 es el método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el alérgeno de interior son los ácaros del polvo, un alérgeno de animales domésticos como la saliva animal, la orina animal o la caspa animal, o el moho.

La forma de realización 50 es el método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde el alérgeno de exterior es el polen, como el de césped, malezas o árboles, tales como la rinitis alérgica, o el moho.

La forma de realización 51 es el método de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 45 a 50, en donde el síntoma es uno o más de los siguientes: enrojecimiento de los ojos, picor de ojos, lagrimeo de ojos, picor de nariz, goteo nasal, nariz tapada, estornudos, congestión nasal, sibilancias, toser, opresión torácica, dolor facial, erupción cutánea, urticaria, dificultad respiratoria, tos, goteo post-nasal, picor de garganta, piel seca, presión sinusal, disminución del sentido del olfato, disminución del sentido del gusto o mala calidad del sueño.

La forma de realización 52 es un método para preparar la suspensión farmacéutica acuosa sin parabenos de acuerdo con una cualquiera de las formas de realización 1 a 39, que comprende:

Añadir componentes previamente disueltos del sistema edulcorante en agua purificada;

Añadir una dispersión del agente de suspensión en polipropileno al agua purificada;

Añadir una porción del sistema tampón para mantener el control del pH;

Añadir el sistema conservante;

Dispersar la fexofenadina en una solución acuosa de los componentes restantes del sistema tampón y del agente humectante;

Añadir la dispersión de la fexofenadina;

Añadir opcionalmente un agente opacificante;

El agente aromatizante;

Añadir agua purificada para ajustar el volumen total;

Homogeneizar la mezcla; y

Triturar y desgasificar la mezcla.

Sin mayor descripción, se considera que los expertos en la técnica pueden, utilizando la descripción anterior y los siguientes ejemplos ilustrativos, realizar y utilizar la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Por lo tanto, los siguientes ejemplos prácticos señalan de manera específica las formas de realización preferidas de la presente invención, y no deben interpretarse como excluyentes en modo alguno del resto de la descripción.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Generación de formulaciones en suspensión de fexofenadina

Se añaden sacarosa y xilitol al agua purificada y se disuelven en un tanque de mezcla principal

encamisado. Se añade lentamente goma xantana en propilenglicol y se dispersa de manera uniforme. Con el circuito de recirculación activado, se transfiere la dispersión a un tanque de mezcla principal encamisado que contiene agua purificada y un sistema edulcorante previamente calentado a una temperatura comprendida entre 35 °C y 45 °C, y se mezcla. Se mezcla el lote continuamente hasta el final del proceso. Se mantiene la temperatura hasta el paso de adición del conservante. Se enjuaga el recipiente con el propilenglicol restante y una porción de agua purificada, y el enjuague se transfiere al tanque de mezcla principal. Se añaden al recipiente encamisado porciones de fosfato de sodio dibásico heptahidratado y de fosfato de sodio monobásico monohidratado y se las disuelve. Se añaden el sorbato de potasio y el edetato disódico al recipiente encamisado y se los disuelve. Se enfría la solución en el recipiente encamisado a una temperatura comprendida entre 20 °C y 30 °C. Se mide el pH de la solución.

En un recipiente separado, se añaden las porciones restantes de fosfato de sodio dibásico heptahidratado y fosfato de sodio monobásico monohidratado al agua purificada y se disuelven con un mezclador de alto corte. Se añade poloxámero 407 y se disuelve. Se mide el pH de la solución. Se añade lentamente la Formulaci3n I anhidra de clorhidrato de fexofenadina a la soluci3n y se forma una dispersi3n uniforme. Se añade lentamente di3xido de titanio a la dispersi3n y se forma una dispersi3n uniforme. Se pasa la dispersi3n a la soluci3n en el tanque de mezcla principal encamisado. Se enjuaga el tanque que contiene la dispersi3n con una porci3n de agua purificada y se transfiere al tanque de mezcla principal. Se añade el saborizante de crema de frambuesa con una lata a presi3n al tanque de mezcla principal y se disuelve. De ser necesario, se añade suficiente agua purificada para alcanzar el peso neto objetivo (10.000 kg).

Se continúa mezclando y se forma una suspensi3n uniforme. Se mide el pH. Se tritura la suspensi3n (es decir que se pasa por una trituradora URSHEL®) y se desgasifica. La suspensi3n resultante contiene 30 mg de la Formulaci3n I del dihidrato zwitteri3nico de fexofenadina (convertida de la Formulaci3n I anhidra de clorhidrato de fexofenadina) por cada 5 ml de suspensi3n.

La Tabla 1-1 que aparece m3s abajo muestra los componentes de las formulaciones existentes de fexofenadina en suspensi3n. En la formulaci3n existente, el EDTA es un quelante que tiene sinergia con el sistema conservante para inhibir el efecto de los metales/iones y evitar la degradaci3n de los componentes de la f3rmula, garantizando la calidad y conservaci3n del producto final.

Tabla 1-1 - Componentes de la formulación actual en suspensión de fexofenadina	
Composición	Función
HCl de fexofenadina	Principio activo farmacéutico
Fosfato de sodio monobásico	Tampón (pH de entre 5,8 y 7,0)
Fosfato de sodio dibásico	Tampón (pH de entre 5,8 y 7,0)
propilparabeno	conservante
butilparabeno	conservante
Edetato disódico	efecto sinérgico con parabenos
sacarosa	edulcorante
xilitol	edulcorante
propilenglicol	co-disolvente
Goma xantana	Agente de suspensión
Poloxámero 407	agente humectante
Saborizante de crema de frambuesas o vainilla	Agente aromatizante
Dióxido de titanio	opacificador
Agua purificada	Disolvente

Ejemplo 2 - Generación de formulaciones en suspensión sin parabenos

La fexofenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como antihistamínicos, tal y como se describe en la patente estadounidense N.º 4.254.129, cuyo contenido se incorpora en su totalidad al presente documento. La Formulación (I) anhidra de la fexofenadina se utiliza en la fabricación de la suspensión Allegra® porque se convierte mediante una reacción en la base y la Formulación I del dihidrato de zwitterión (Figura 1) que no presenta en el producto el sabor amargo característico de la forma anhidra. La conversión de la forma anhidra al perfil del zwitterión está controlada por el pH de la suspensión, que se monitorea durante toda la fabricación del producto, y se controla a través de la adición de tampones de fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico. El pH ideal para mantener las características organolépticas del producto se encuentra entre 5,8 y 7,0, cuyo 97 % de fexofenadina se encuentra en forma de zwitterión.

El sistema conservante actual de la suspensión Allegra® consiste en los conservantes propilparabeno y butilparabeno, siendo un sistema comúnmente utilizado para formas farmacéuticas líquidas orales, teniendo actividad microbiana y estabilidad en el pH de la

suspensión ($\approx 6,2$), y amplio espectro de actividad. La formulación y las pruebas de la suspensión Allegra® se describen en la Publicación Internacional N.º WO 2007/070517 y en la Patente norteamericana N.º 8.933.097, cuyo contenido se incorpora en su totalidad al presente documento. La formulación también es mostrada en la Tabla 1-1 anterior.

La formulación existente descrita en la Publicación Internacional N.º WO 2007/070517, la Patente norteamericana N.º 8.933.097 y la Tabla 1-1 anterior contiene parabenos y edetato de sodio (EDTA). Esta formulación existente está muy optimizada. Tal como se muestra en la Tabla 1-1 anterior, se sabe que el edetato disódico es sinérgico con los parabenos frente a determinados microorganismos.

Los parabenos pueden ser perjudiciales; por ello, se realizaron pruebas para identificar un sistema conservante sin parabenos que no impactar en la calidad y ni en la seguridad de la composición acuosa, manteniendo las características organolépticas de la suspensión y la forma zwitteriónica de la fexofenadina. De hecho, el uso de butilparabeno está actualmente prohibido en la Unión Europea, pero no en otras regiones. El objetivo del cribado era el de reemplazar el butilparabeno por otro sistema conservante y evitar el propilparabeno manteniendo todas las demás características de la formulación.

Cribado inicial

La selección del nuevo sistema conservante se inició mediante investigación bibliográfica y se identificaron 55 conservantes aprobados para productos farmacéuticos. De ellos, 29 conservantes eran adecuados para su uso en productos orales, pero la mayoría tenían una eficacia de pH inferior a 5,0, fuera del pH preferido de la formulación existente.

De esta forma, los conservantes que resultaron más prometedores, teniendo en cuenta el intervalo de pH objetivo del producto fueron los siguientes: metilparabeno, metilparabeno de sodio, metilparabeno de potasio, etilparabeno, etilparabeno de sodio, etilparabeno de potasio, butilparabeno, butilparabeno de sodio, propilparabeno, propilparabeno de sodio, propilparabeno de potasio, bromuro de domifeno, galato de propilo, benzoato de sodio, cloruro de cetilpiridinio y sorbato de potasio.

Otras pruebas

Una vez que se eliminaron los derivados del parabeno, de acuerdo con el alcance del proyecto, se seleccionaron los cuatro conservantes siguientes para realizar más pruebas: bromuro de domifeno, benzoato de sodio, cloruro de cetilpiridinio y sorbato de potasio.

Ejemplo 3 - Pruebas de sustitutos del parabeno

Se hicieron pruebas con los cuatro conservantes seleccionados (bromuro de domifeno,

benzoato de sodio, cloruro de cetilpiridinio y sorbato de potasio) en lotes de laboratorio con más de 276 lotes de laboratorio producidos, más de 1.535 pruebas analíticas realizadas y alrededor de 143 estudios de eficacia del conservante. Estos estudios se emplearon para identificar los sustitutos adecuados de los parabenos que presentaban una eficacia conservante similar a la combinación sinérgica de conservantes de la formulación existente. Para producir las formulaciones, se sustituyeron los parabenos de las formulaciones existentes por el presunto sustituto del parabeno probado. Por lo demás, la formulación siguió siendo la misma. De esta manera, se realizaron pruebas con todos los conservantes en combinación con EDTA.

Resultados

Bromuro de domifeno

El bromuro de domifeno mostró buenos resultados en la prueba de eficacia del sistema conservante (PET) (referirse a las Tablas 3-1 y 3-2 que se encuentran más abajo). Dado que el bromuro de domifeno no está aprobado actualmente en Estados Unidos de América por falta de estudios toxicológicos, no se realizaron más estudios.

Tablas 3-1: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea europea (Ph.Eur).			
Bromuro de domifeno			
N.º de lote	104	105	106
Concentración de conservante	0,0025 %	0,0050 %	0,0075 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada	aprobada

Tabla 3-2: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).			
Bromuro de domifeno			
N.º de lote	104	105	106
Concentración de conservante	0,0025 %	0,0050 %	0,0075 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada	aprobada

Cloruro de cetilpiridinio

Se produjo un lote testigo a escala industrial con cloruro de cetilpiridinio y se realizaron estudios de estabilidad hasta 24 meses, presentando resultados satisfactorios (referirse a las Tablas 3-3 y 3-4). Dado que el cloruro de cetilpiridinio no cuenta actualmente con la aprobación de la FDA para su uso en soluciones orales para lactantes, no se realizaron más

estudios.

Tabla 3-3: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea europea (Ph.Eur).

Cloruro de cetilpiridinio							
N.º de lote	152	153	154	183	184	185	186
Concentración de conservante	0,0075 %	0,0050 %	0,0025 %	0,0020 %	0,0015 %	0,0010 %	0,0005 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	no aprobada

Benzoato de sodio

Los estudios realizados con este sistema conservante mostraron resultados satisfactorios, pero el cambio de pH necesario para asegurar su acción microbiológica alteró las características organolépticas (sabor y olor) del producto (referirse a la Tabla 3-5 y a la Tabla 3-6).

Tabla 3-5: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea europea (Ph.Eur).

N.º de lote	Benzoato de sodio + NaOH (de bajo pH)	
	137	139
Concentración de conservante	0,2 %	0,5 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada

Tabla 3-6: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

N.º de lote	Benzoato de sodio + NaOH (de bajo pH)	
	137	139
Concentración de conservante	0,2 %	0,5 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada

Sorbato de potasio

En forma inesperada, a pesar de que el sorbato de potasio se había identificado previamente sólo como un auxiliar de conservación, el sorbato de potasio demostró ser un conservante adecuado. Los estudios iniciales mostraron que las suspensiones sin parabenos que utilizaban el sistema conservante de sorbato de potasio presentaban amarilleamiento durante el estudio de estabilidad acelerada a los 24 y 36 meses. La investigación sobre la alteración del color de la suspensión se inició con la comparación de la coloración de la suspensión sin parabenos.

Ejemplo 4 - Otros estudios con sorbato de potasio como conservante

En la fórmula con sorbato de potasio se realizaron otros estudios para comprobar la eficacia del sorbato de potasio como conservante antimicrobiano, con el fin de confirmar la concentración mínima de uso y la definición de la memoria descriptiva, ampliando las monografías americana y europea, para cumplir con los diferentes requisitos reglamentarios de los países en los que se presentará esta fórmula novedosa. Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo durante un período de 36 meses.

Tabla 4-1: Criterios adoptados a partir de ambas farmacopeas

Clase de microorganismo	Ph. Eur - Sección 5.1.3.	USP <51>
Bacterias	No menos de 3 log ₁₀ de reducción en el recuento inicial en 14 días, y ningún aumento en el recuento de 14 días en 28 días.	No menos de 1,0 log ₁₀ de reducción en el recuento inicial en 14 días, y ningún aumento en el recuento de 14 días en 28 días.
Hongos y levaduras	No menos de 1 log ₁₀ de reducción en el recuento inicial en 14 días, y ningún aumento en el recuento de 14 días en 28 días.	Sin aumento en el recuento inicial calculado a los 14 y 28 días.

Tabla 4-2: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea europea (Ph.Eur).

N.º de lote	IN004-14/223	IN004-14/224	IN004-14/222	IN004-14/217	IN004-14/220
Concentración de sorbato de potasio	0,4 %	0,35 %	0,30 %	0,25 %	0 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada	no aprobada	no aprobada	no aprobada

Tabla 4-3: Resultados de la prueba de eficacia del conservante teniendo en cuenta los criterios adoptados por la farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

N.º de lote	IN004-14/220	IN004-14/223	IN004-14/224	IN004-14/222	IN004-14/217	IN004-14/218	IN004-14/219
Concentración de sorbato de potasio	0,4 %	0,35 %	0,30 %	0,25 %	0,20 %	0,10 %	0 %
Conclusión de la prueba	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	no aprobada	no aprobada

Teniendo en cuenta los resultados presentados más arriba, el sorbato de potasio se consideró eficaz como conservante en una concentración del 0,4 % teniendo en cuenta los criterios de ambas farmacopeas, y para la farmacopea europea, el punto de rechazo fue con la concentración del 0,3 % y para la farmacopea americana, del 0,10 % debido a la diferencia de especificaciones entre las pruebas.

El sorbato de potasio demostró ser eficaz hasta los 36 meses de estabilidad.

Sorprendentemente y a pesar de la conocida sinergia entre el parabeno y el EDTA, se descubrió que una formulación en suspensión de fexofenadina que utiliza un sistema conservante que contiene sólo sorbato de potasio y EDTA es bioequivalente a una solución que contiene parabenos.

Se observó que utilizando un sistema conservante que contiene sólo sorbato de potasio y EDTA, es posible reducir la cantidad de conservante total en una formulación en suspensión de fexofenadina.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado en el presente documento mediante referencias a diversos materiales, procedimientos y ejemplos específicos, se entiende que la invención no se limita a las combinaciones particulares de materiales y procedimientos seleccionados a tal efecto. Numerosas variaciones de dichos detalles pueden resultar evidentes para los expertos en la materia. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente como ejemplos, indicándose el verdadero alcance y espíritu de la invención en las reivindicaciones que aparecen a continuación. Todas las referencias, patentes y solicitudes de patentes a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan en su totalidad al presente documento a modo de referencia.