

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 561**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017 E 17208871 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3453384**

54 Título: **Composición farmacéutica en comprimido que comprende bilastina**

30 Prioridad:

**07.09.2017 IN 201711031743**

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

**24.03.2021**

73 Titular/es:

**ALFRED E. TIEFENBACHER (GMBH & CO. KG)  
(100.0%)  
Van-der-Smissen-Strasse 1  
22767 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**GUJJAR, CHAITANYA YOGANANDA;  
UPPALA, SUSHEEL PRAKASH;  
DONGA, NANI PRASAD;  
BANDLA, SRIMANNARAYANA;  
RALLABANDI, BALA RAMESHA CHARY;  
STAVER, RUSLAN y  
SCHLEHAHN, HENDRIK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 813 561 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

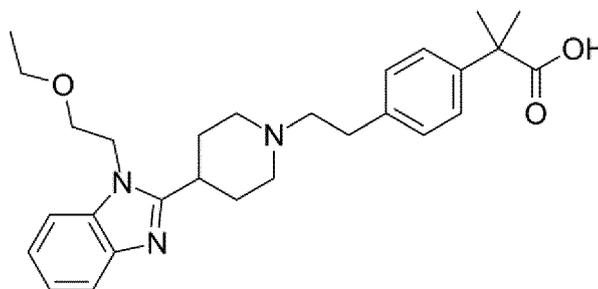
## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica en comprimido que comprende bilastina

- 5 La invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido, que comprende a) una forma cristalina de bilastina de acuerdo con la forma polimórfica 2, en la que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07  $\pm$  0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua, en la que la carga soluble en agua es un azúcar, y en la que la composición se prepara mediante granulación seca de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y
- 10 opcionalmente c), y compresión de los gránulos a un comprimido, o compresión directa de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y opcionalmente c). La invención además se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica en forma de comprimido que comprende granulación seca de una mezcla de los componentes del comprimido y compresión de los gránulos a un comprimido, o compresión directa de una mezcla a un comprimido. La invención se refiere además al uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento de
- 15 rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria.

## Antecedentes de la invención

- 20 Bilastina (INN) se conoce bajo el nombre químico de ácido 2-[4-(2-(4-(1-(2-etoxietil)-1 H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il)etil)fenil]-2-metilpropiónico y número CAS 202189-78-4. Tiene la siguiente estructura química:



- 25 Bilastina es un antagonista de histamina de larga duración, no sedante con afinidad antagonista selectiva al receptor H<sub>1</sub> periférico y no afinidad para los receptores muscarínicos. Su eficacia es similar a la cetirizina, fexofenadina y desloratadina. La bilastina se puede clasificar en el mismo grupo químico que muchas de las nuevas antihistaminas en el mercado, aunque no se deriva estructuralmente, ni es un metabolito o enantiómero de ninguna de ellas, pero es una molécula original diseñada con la intención de cumplir todos los requerimientos de una antihistamina de segunda
- 30 generación.

- Fue desarrollada por FAES Farma (nombre anterior: Fabrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos SA). La Bilastina está aprobada en la EU para dosificación una vez al día de 20 mg para el alivio de los síntomas de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria en adultos y adolescentes. La Bilastina está comercializada por FAES y su socio Menarini de licencia Europea bajo diferentes nombres comerciales, por ejemplo, Bilaska en Francia y Bitosen en
- 35 Alemania. La Bilastina se desveló por primera vez en el documento EP0818454.

- El documento EP1505066 desveló una forma polimórfica de bilastina, descrita como forma polimórfica 1. De acuerdo con el documento EP1505066, la bilastina puede existir en tres formas polimórficas diferentes, denominadas polimorfo 1, polimorfo 2 y polimorfo 3. El procedimiento descrito en el documento EP818454 genera una mezcla de los polimorfos 2 y 3. El Polimorfo 2, el polimorfo 3, y su mezcla posteriormente se convierten en el polimorfo 1 por los procedimientos del documento EP1505066, como se muestra en los ejemplos 1-5.
- 40

- El informe de evaluación pública (PAR) de BfArM para comprimidos de bilastina de 20 mg de FAES desvela información similar, concretamente que se han identificado tres formas polimórficas durante el desarrollo de la bilastina por FAES y la sustancia activa consiste en forma polimórfica 1. Además, el PAR desvela que FAES fabrica comprimidos usando compresión directa de bilastina con los siguientes excipientes: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.
- 45

- El documento WO 2014/026657 (Zentiva) desvela la preparación de las formas polimórficas 1 y 2 de bilastina y no solamente desvela los datos de IR, sino también patrones de XRD. No se desvelan formulaciones o composiciones farmacéuticas particulares.
- 50

- El documento WO 2017/017301 (Urquima) desvela la preparación de novedosas formas de hidrato de bilastina, por ejemplo, formas Alfa y Eta, así como la preparación de las formas polimórficas 1, 2 y 3 y sus datos de XRD, IR y DSC. De acuerdo con el documento WO 2017/017301, las formas polimórficas netas 1 y 2 de bilastina y los hidratos Alfa y Eta son estables en almacenamiento. El Ejemplo 10 del documento WO 2017/017301 desvela formulaciones
- 55

farmacéuticas usando las formas de hidrato Alfa y Eta y con la forma 2 neta (forma polimórfica 2). La formulación con la forma 2 contiene los mismos excipientes que el producto de referencia, como se describe en el PAR, anteriormente mencionado.

- 5 A pesar de la provisión de diversas formas polimórficas de bilastina y composiciones farmacéuticas que comprenden las mismas, se requieren mejoras para medios mejorados o más eficaces de formulación de bilastina usando un método simplificado y fiable para proporcionar formulaciones estables para la administración médica.

**Sumario de la invención**

10 En vista de la técnica anterior el problema técnico subyacente de la invención era la provisión de medios mejorados o alternativos para las composiciones farmacéuticas que comprenden bilastina que no presenta las desventajas de la técnica anterior. Un objetivo adicional de la invención era la provisión de medios simplificados para la formulación de bilastina, preferentemente la forma polimórfica 2 de bilastina, en una composición estable.

15 Este problema se resuelve por las características de las reivindicaciones independientes. Realizaciones preferidas de la presente invención se proporcionan por las reivindicaciones dependientes.

20 Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido, que comprende a) una forma cristalina de bilastina, en la que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07 ± 0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua, en la que la carga soluble en agua es un azúcar, y en la que la composición se prepara mediante granulación seca de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y opcionalmente c), y compresión de los gránulos a un comprimido, o compresión directa de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y opcionalmente c).

30 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que dicha composición se prepara mediante granulación seca de una mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c) y compresión de los gránulos a un comprimido. En una realización preferida, el método se caracteriza por mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c), compactación con rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos a un comprimido.

35 La granulación seca de la mezcla representa un enfoque establecido, rentable, fiable y de alto rendimiento para la formulación, el cual representa una mejora en la eficacia y la fiabilidad sobre los métodos alternativos de producción, por ejemplo, en comparación con la granulación húmeda seguida de una formación de comprimido posterior. En una realización, la granulación seca de la presente invención además representa una descripción inherente de las características estructurales de la composición del comprimido.

40 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la composición se prepara mediante compresión directa de una mezcla de polvos de los componentes de a), b) y opcionalmente c). La compresión directa de una mezcla de polvos representa un enfoque claro, rentable, fiable y de alto rendimiento para la formulación, el cual representa una mejora en la eficacia y la fiabilidad sobre los métodos alternativos de producción, por ejemplo, en comparación con la granulación húmeda seguida de una formación de comprimido posterior. En una realización, la compresión directa de la presente invención además representa una descripción inherente de las características estructurales de la composición del comprimido.

45 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la composición además comprende un disgregante, un deslizante y/o un lubricante.

50 La composición farmacéutica se caracteriza por que la carga soluble en agua es un azúcar.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la carga soluble en agua es manitol.

55 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la carga soluble en agua es lactosa.

60 Como se describe en el documento EP0818454, los métodos conocidos para la fabricación de la bilastina compuesta pueden conducir a la producción de los polimorfos 2 y/o 3 de bilastina. El documento EP1505066 enseña posteriormente la producción del polimorfo 1 a partir de los polimorfos 2 y/o 3 teniendo que llevar a cabo etapas adicionales. Para simplificar la producción de una composición farmacéutica que comprende bilastina, el polimorfo 2 se seleccionó para estudios de formulación adicionales, debido a la ausencia del requerimiento de procesamiento químico adicional que de otro modo se requeriría para la producción del polimorfo 1.

65 Como tal, un objetivo de la invención era identificar un método simplificado de fabricación de una formulación de bilastina estable con propiedades de desintegración y disolución adecuadas basadas en la forma polimórfica 2.

5 Cuando la forma polimórfica 2 de bilastina se formulaba usando excipientes similares a los del producto de referencia, los perfiles de disolución eran incompletos en comparación con el producto de referencia, como se puede determinar a partir de los estudios de disolución de a continuación. A pesar de mostrar desintegración aceptable, la disolución de las formulaciones que usaban la forma polimórfica 2 y aquellos excipientes de la formulación comercial, sorprendentemente, se retrasaba significativamente cuando se comparaba con formulaciones comerciales que usaban el polimorfo 1.

10 Como sorpresa adicional, la incorporación de una carga soluble en agua, en particular un azúcar, más preferentemente manitol o lactosa, conduce a propiedades de disolución significativamente mejoradas, consiguiendo la liberación completa del API, comparable con el producto de referencia comercial.

15 Por lo tanto, la incorporación de una carga soluble en agua, tal como los azúcares enumerados en el presente documento, es una realización preferida de las formulaciones descritas en el presente documento que emplean la forma polimórfica 2. Completamente inesperado era que una carga soluble en agua posibilitaría disolución mejorada del API, cuando la presencia o ausencia de dicha carga soluble en agua no es determinante para la desintegración del comprimido.

20 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que el deslizante soluble es dióxido de silicio, preferentemente como sílice anhidro coloidal, aluminometasilicato de magnesio y/o talco, preferentemente una combinación de dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio.

25 En una realización preferida, se emplea aluminometasilicato de magnesio, y tiene un efecto estabilizante inesperado sobre el componente activo bilastina. En particular, la forma polimórfica 2 se estabiliza por aluminometasilicato de magnesio en las composiciones de la presente invención y previene la formación de hidratos de bilastina, como se ha descrito por ejemplo en el documento WO 2017/017301.

30 La presencia de aluminometasilicato de magnesio ha demostrado que conlleva múltiples beneficios sobre las composiciones de las presentes invenciones, y muestra una sinergia inesperada con bilastina. El aluminometasilicato de magnesio también funciona como un deslizante, proporcionando propiedades de deslizante eficaces que mejoran la fluidibilidad de la mezcla de los componentes antes de la formulación como comprimido. Además, el aluminometasilicato de magnesio no altera las propiedades mejoradas de disolución de bilastina conseguidas empleando una carga soluble en agua, como se discute a continuación en detalle. Además, el aluminometasilicato de magnesio ejerce una prevención de la conversión de formas cristalinas a hidratos de bilastina, aumentando de ese modo la estabilidad del API.

40 Además, las propiedades mejoradas de disolución de comprimidos que comprenden las cargas solubles en agua como se divulga en el presente documento se podrían mantener durante largos periodos de tiempo, generando de ese modo un conjunto más estable de propiedades de disolución, incorporando un deslizante en el comprimido, preferentemente seleccionado entre dióxido de silicio, preferentemente como sílice anhidro coloidal, aluminometasilicato de magnesio y/o talco. Era completamente inesperado que la incorporación de un deslizante, más preferentemente dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio, posibilitaría el mantenimiento de las beneficiosas propiedades de disolución posibilitadas por las cargas solubles en agua durante largos periodos de tiempo.

45 Como tal, la combinación de una carga soluble en agua con un deslizante como se describe en el presente documento, basado preferentemente en aquellos ejemplos particulares y realizaciones específicas descritas en el presente documento, proporcionaría un efecto sinérgico, es decir, la disolución mejorada del API bilastina cuando está presente como polimorfo 2, combinada con la estabilidad prolongada de estas propiedades de disolución. Un experto en la materia no hubiera derivado ni una sugerencia ni motivación a partir de la técnica anterior de que los excipientes como se describen en el presente documento conducirían a esta combinación de los efectos.

50 Además, estos dos efectos inesperados conducen a un conjunto de propiedades beneficiosas de la formulación farmacéutica que es mayor que la suma de estos efectos cuando se consideran solos. La presencia de un deslizante, preferentemente aluminometasilicato de magnesio, talco y/o sílice no proporcionaría necesariamente un efecto beneficioso solo. La combinación de un deslizante con una carga soluble en agua, tal como azúcar, proporciona un aumento inesperado de la disolución mejorada.

60 En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina de bilastina, en la que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y  $18,07 \pm 0,2$  grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, una carga soluble en agua, una carga insoluble en agua, un disgregante, un deslizante, y un lubricante, en la que la carga soluble en agua es D-manitol y el deslizante es sílice anhidro coloidal o una combinación de sílice anhidro coloidal y aluminometasilicato de magnesio.

65 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina es para ser considerada una realización no limitante preferida.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que el disgregante se selecciona entre almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, almidón pregelatinizado, o crospovidona, preferentemente almidón glicolato sódico o crospovidona.

- 5 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que el lubricante es un estearato, preferentemente estearato de magnesio.

- 10 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la carga soluble en agua es D-manitol, la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina, el disgregante es almidón glicolato sódico, el deslizante es sílice anhidro coloidal o una combinación de sílice anhidro coloidal y aluminometasilicato de magnesio, y el lubricante es estearato de magnesio.

- 15 En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que el comprimido es un comprimido de liberación inmediata recubierto o no recubierto, preferentemente no recubierto.

En una realización de la invención, la formulación farmacéutica se caracteriza por que

- 20 a. la forma polimórfica 2 de bilastina está presente en una cantidad de 10-20 % en peso, preferentemente 12-18 % en peso,
- b. la carga soluble en agua está presente en una cantidad de 40-70 % en peso, preferentemente 50-60 % en peso,
- 25 c. la carga insoluble en agua está presente en una cantidad de 0-30 % en peso, preferentemente 7-30 % en peso, más preferentemente el 20-30 % en peso,
- d. el disgregante está presente en una cantidad de 0-5 % en peso, 0,1-5 % en peso, preferentemente 0,5-3 % en peso,
- 30 e. el deslizante está opcionalmente presente en una cantidad de 0-5 % en peso, 0,1-5 % en peso, preferentemente 0,5-3 % en peso, y
- f. el lubricante está presente en una cantidad de 0-5 % en peso, 0,1-5 % en peso, preferentemente 0,5-3 % en peso,

- 35 basándose en el peso total de todos los componentes del comprimido.

- 40 En una realización preferente la composición se refiere preferentemente a BIL/F1, BIL/F2, BIL/F3, BIL/F4, BIL/F5, BIL/F6 o BIL/F7, o formulaciones alternativas basadas estrechamente con estas realizaciones, como se demuestra a continuación, en composiciones particulares con cantidades de componentes de relleno dentro los intervalos indicados por los parámetros de "intervalo %" desvelados a continuación.

- 45 Las realizaciones de a continuación también se pueden considerar que abarcan realizaciones adicionales de la invención en las que se emplean las cantidades indicadas de los componentes, pero se usan cargas solubles en agua, cargas insolubles en agua, disgregantes, deslizantes y/o lubricantes alternativos, además de los componentes específicos divulgados a continuación.

**Realizaciones basadas en BIL/F1:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido
		Función	mg/comp		
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>				
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,07	15,80 %	10-20
2	Monohidrato de lactosa (Tabletose® 100)	Carga soluble en agua	72,17	56,83 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	30,86	24,30 %	20-30
4	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,00	0,79 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,96	0,76 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>				
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,94	1,53 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>127,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

**Realizaciones basadas en BIL/F2:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,10	16,08 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	72,00	57,60 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)		Carga insoluble en agua	29,60	23,68 %	20-30
4	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)		Disgregante	1,00	0,80 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>					
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)		Lubricante	1,30	1,04 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	100,00 %	100,00 %

**Realizaciones basadas en BIL/F3:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,10	16,08 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	99,40	79,52 %	70-90
3	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)		Disgregante	2,50	2,00 %	1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>					
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)		Lubricante	2,00	1,60 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	100,00 %	100,00 %

**Realizaciones basadas en BIL/F4:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,10	16,08 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	80,00	64,00 %	50-80
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)		Carga insoluble en agua	16,90	13,52 %	7-20
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)		Disgregante	6,00	4,80 %	1-15
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>					
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)		Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	100,00 %	100,00 %

## Realizaciones basadas en BIL/F5:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,15	16,12 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	73,00	58,40 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)		Carga insoluble en agua	28,60	22,88 %	15-30
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)		Disgregante	0,50	0,40 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)		Lubricante	1,75	1,40 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

## Realizaciones basadas en BIL/F6:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,05	16,01 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	73,00	58,31 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)		Carga insoluble en agua	26,20	20,93 %	10-30
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)		Disgregante	0,50	0,40 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
6	Talco <i>Ph. Eur.</i> (Imerys)		Deslizante	2,50	2,00 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>					
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)		Lubricante	1,94	1,55 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

## Realizaciones basadas en BIL/F7:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido	
		Fase A (Tamizado y Mezcla)	Función			mg/comp
1	Bilastina (del laboratorio)		API	20,05	16,04 %	10-20
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)		Carga soluble en agua	73,00	58,40 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)		Carga insoluble en agua	24,80	19,84 %	10-30
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)		Disgregante	1,90	1,52 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)		Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
6	Talco <i>Ph. Eur.</i> (Luzenac)		Deslizante	2,50	2,00 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>					
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)		Lubricante	1,75	1,40 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

## Realizaciones basadas en BIL/F8:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido
		Función	mg/comp		
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>				
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,149	16,12 %	10-20
2	Manitol Ph. Eur. (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000	58,40 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	24,701	19,76 %	10-30
4	Crospovidona Ph. Eur. (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	1,900	1,52 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro Ph. Eur. (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000	0,80 %	0,1-5
6	Aluminometasilicato de magnesio Ph. Eur. (Neusilin® US2)	Deslizante	2,500	2,00 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>				
1	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,750	1,40 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>125,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

## Realizaciones basadas en BIL/F9:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp		% en peso	Intervalo % preferido
		Función	mg/comp		
	<b>Fase A (Mezcla y granulación)</b>				
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,09	16,07 %	10-20
2	Manitol Ph. Eur. (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,00	58,40 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	24,91	19,93 %	10-30
4	Almidón glicolato sódico Ph. Eur. (Explotab®)	Disgregante	1,50	1,20 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidro Ph. Eur. (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	0,50	0,40 %	0,1-5
6	Aluminometasilicato de magnesio Ph. Eur. (Neusilin® US2)	Deslizante	2,50	2,00 %	0,1-5
7	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Fase B (Lubricación)</b>				
1	Sílice, coloidal anhidro Ph. Eur. (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	0,50	0,40 %	0,1-5
2	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>125,00</b>	<b>100,00 %</b>	<b>100,00 %</b>

5

En las realizaciones potenciales basadas en BIL/F9, la cantidad total del deslizante y/o lubricante, añadido en la fase A y/o la fase B, es preferentemente de 0,1-5 % basándose en el peso total de todos los componentes del comprimido.

10

La invención además se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso como medicamento en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria. Como tal, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria. La invención además se refiere a un método de tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica de acuerdo con la composición descrita en el presente documento, preferentemente una composición que comprende una cantidad terapéuticamente relevante o eficaz de bilastina.

15

20

La invención además se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende granulación seca de una mezcla y compresión de los gránulos a un comprimido, en el que la mezcla comprende a) una forma cristalina de bilastina, en el que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07 ± 0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, en el que la carga soluble en agua es un azúcar, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua.

En una realización preferida, el método comprende mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c), compactación con rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior comprensión de los gránulos a un comprimido.

5 Un método de granulación seca es sorprendentemente ventajoso con respecto a la minimización del impacto de la variabilidad de API en el procesamiento.

10 La invención además se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende compresión directa de una mezcla de polvos, en el que dicha mezcla de polvos comprende a) una forma cristalina de bilastina, en el que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07 ± 0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, en el que la carga soluble en agua es un azúcar, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua.

15 Como se muestra a continuación más detalladamente, en forma de ejemplos, el método de la presente invención posibilita un enfoque claro, rentable, fiable y de alto rendimiento para la formulación de bilastina, el cual representa una mejora en la eficacia y la fiabilidad sobre los métodos alternativos de producción. El método es capaz de producir formulaciones estables de bilastina, con excelente uniformidad de contenido dentro de los límites de la memoria de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9 40 independiente de los cambios en los parámetros de mezcla (tiempo prelubricación, tiempo de lubricación, y velocidad del mezclador).

En una realización de la invención, el método para preparar la composición farmacéutica se caracteriza por que el método comprende:

25 - Dispensar los componentes de la mezcla, que comprende preferentemente a) una forma cristalina de bilastina, en el que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07 ± 0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, en el que la carga soluble en agua es un azúcar, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua;

30 - Tamizar bilastina y la(s) carga(s) como una mezcla a través de una malla adecuada;

- Opcionalmente tamizar el disgregante, el(los) deslizante(s) y el lubricante por separado a través de una malla adecuada (esta etapa también se puede combinar con la etapa anterior, posibilitando un etapa de tamizado única);

35 - Cargar los materiales anteriores (preferentemente con excepción del lubricante o con solamente una parte del lubricante) en un mezclador y mezclar durante el tiempo suficiente para mezclar los componentes (mezcla prelubricación);

- Granulación seca de la mezcla, preferentemente usando compactación con rodillo;

40 - Opcionalmente moler los gránulos para conseguir el tamaño de gránulo deseado;

- Opcionalmente añadir el lubricante (si no está ya incorporado, o añadir la parte restante del lubricante) y continuar la mezcla durante el tiempo suficiente para mezclar los gránulos con el lubricante (mezcla de lubricación);

45 - Comprimir los gránulos en comprimidos usando los gránulos (lubricados) de la etapa anterior.

En una realización de la invención, el método para preparar la composición farmacéutica se caracteriza por que el método comprende:

50 - Dispensar los componentes de la mezcla, que comprende preferentemente a) una forma cristalina de bilastina, en el que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07 ± 0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, en el que la carga soluble en agua es un azúcar, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua;

55 - Tamizar bilastina y la(s) carga(s) como una mezcla a través de una malla adecuada;

- Opcionalmente tamizar el disgregante, el(los) deslizante(s) y el lubricante por separado a través de una malla adecuada;

60 - Cargar los materiales anteriores, preferentemente con excepción del lubricante, en un mezclador y mezclar durante el tiempo suficiente para mezclar los componentes (mezcla prelubricación);

65 - Opcionalmente añadir el lubricante (si no está ya incorporado) y continuar la mezcla durante el tiempo suficiente para mezclar los componentes (mezcla de lubricación);

- Comprimir los comprimidos usando la mezcla de la etapa anterior.

En una realización de la invención, el método para preparar la composición farmacéutica se caracteriza por que la mezcla de lubricación se lleva a cabo durante 1-60 minutos, preferentemente 5-30 minutos, más preferentemente 8-25 minutos, en particular 10, 15 o 20 minutos.

En una realización de la invención, el método para preparar la composición farmacéutica se caracteriza por que la mezcla de lubricación se lleva a cabo durante 0-30 minutos, preferentemente 1-10 minutos, más preferentemente 2-8 minutos, en particular 3, 5 o 7 minutos.

En una realización de la invención, el método para preparar la composición farmacéutica se caracteriza por que la mezcla se lleva a cabo en un mezclador con 5-100 rpm, preferentemente 5-40 rpm, en particular 10, 20 o 30 rpm de velocidad de mezcla.

## 15 Descripción detallada de la invención

La "Bilastina" o (nombre ácido 2-[4-(2-(4-(1-(2-etoxi)etil)-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-il)etil]fenil]-2-metilpropiónico), registrada bajo el número CAS 202189-78-4 se conoce como un fármaco de antihistamina de segunda generación para el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria (erupción). Ejerce su efecto como antagonista selectivo del receptor H1 de histamina, y tiene una eficacia similar a cetirizina, fexofenadina y desloratadina. La Bilastina está aprobada en la Unión Europea para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.

El término "bilastina" como se usa en el presente documento de acuerdo con la presente invención incluye bilastina en forma de base libre, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, bilastina amorfa, bilastina cristalina, preferentemente seleccionada entre las formas polimórficas descritas en el presente documento, cualquier isómero, derivado, hidrato, solvato, o profármaco o una combinación de los mismos.

La bilastina o los polimorfos de la misma también se pueden preparar como una sal farmacéutica. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de bilastina que pueden estar contenidas como principio activo en una forma farmacéutica oral sólida incluyen sal de adición de ácido formada con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, ácido adípico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico y similares. Ejemplos de solvato incluyen solvatos con agua, alcohol etílico o similares.

Las formas polimórficas 1, 2 y 3 de bilastina se conocen a partir de la técnica anterior, por ejemplo, en las descripciones de los documentos EP1505066, WO 2014/026657 y WO 2017/017301.

Todas las referencias a "forma polimórfica I", "forma polimórfica 1", "polimorfo 1", "polimorfo I", "forma 1" o "forma I", "forma cristalina 1" o "forma cristalina I" o similares se pueden usar indistintamente.

La forma 1, descrita en el ejemplo 12 del documento WO 2014026657 se refiere a una forma cristalina con las siguientes características:

XRPD ( $[\theta]2\theta$ ) (% int. rel.): 3,64 (4,4), 10,57 (23,3), 11,27 (78,1), 12,47 (38,8), 14,08 (26,9), 15,07 (38,4), 15,50 (16,5), 16,27 (43,6), 17,16 (100,0), 18,89 (71,8), 19,73 (74,0), 21,13 (33,9), 22,17 (18,1), 22,71 (26,9), 23,34 (10,3), 24,88 (18,6), 25,82 (9,2), 26,58 (1 1,5), 28,43 (9,7), 29,16 (8,8), 30,92 (4,6), 34,38 (9,5), 37,01 (5,4).

La figura 1 del documento WO2017/017301 muestra el patrón de XRD de la forma 1 con básicamente las mismas posiciones de pico que el patrón de la forma 1 descrito en la figura 7 del documento WO 2014/026657.

Los inventores también han analizado la forma 1 de bilastina y encuentran que los picos de difracción característicos están presentes a 10,57, 11,27, 12,44, 14,08, 15,07, 15,50, 16,27 y 17,16  $\pm$  0,2° 2Teta.

Para el control de la presencia de la forma 1 de bilastina en los comprimidos, los picos más adecuados son los reflejos característicos y no interferentes a 12,47 y/o 14,08  $\pm$  0,2° 2Teta.

En realizaciones de la presente invención, se prefiere la forma polimórfica 2. Todas las referencias a la "forma polimórfica II", "forma polimórfica 2", "polimorfo 2", "polimorfo II", "forma 2" o "forma II", "forma cristalina 2" o "forma cristalina II" o similares se pueden usar indistintamente.

La forma 2, descrita en el ejemplo 12 del documento WO 2014026657 se refiere a una forma cristalina con las siguientes características:

XRPD ( $[\theta]2\theta$ ) (% int. rel.): 6,53 (100,0), 9,43 (30,8), 11,04 (22,8), 13,39 (6,2), 15,24 (32,2), 15,86 (86,1), 18,07 (29,9), 18,39 (36,2), 18,94 (8,3), 20,19 (16,0), 20,66 (19,0), 21,70 (17,1), 22,17 (15,6), 23,70 (5,7), 26,59 (4,9), 28,03 (3,6), 28,33 (3,6), 29,70 (4,3).

Los inventores también han analizado la forma 2 de bilastina y encuentran que los picos de difracción característicos están presentes a 6,53°, 15,24°, 15,86° y 18,07° (más-menos 0,2°) 2Teta.

- 5 En algunas realizaciones, dos reflejos adicionales (picos de difracción característicos) a 9,43° y 11,04°, los cuales también son característicos y bien visibles en los análisis de XRPD llevados a cabo a pesar de las señales del placebo (concretamente de manitol, el cual es altamente cristalino), se pueden emplear para una definición de la forma cristalina 2.
- 10 Preferentemente, los reflejos característicos para la Forma 2 son 6,53°, 9,43°, 11,04°, 15,24°, 15,86° y 18,07° ± 0,2° 2Teta. Como tal, no se observaron picos característicos para la forma 1, por ejemplo, a 12,47° o 14,08° ± 0,2° 2Teta.

15 La expresión "básicamente los mismos" con referencia a PXRD significa que hay que tener en cuenta las variabilidades en las posiciones de pico y las intensidades relativas de los picos. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Teta está en el intervalo de ± 0,2° 2-Teta. Por tanto, por ejemplo un pico de difracción que normalmente aparece a 15,7° 2-Teta, por ejemplo, puede aparecer entre 15,5° y 15,9° 2-Teta sobre la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo condiciones convencionales. Con respecto a las intensidades relativas y los picos característicos de los patrones de difracción de rayos X de polvo anteriormente mencionados, los valores proporcionados de la intensidad relativa no pretenden limitar la identificación de los picos característicos mencionados. Como conoce un experto en la materia, las intensidades pico relativas mostrarán variabilidad entre aparatos, variabilidad lote-a-lote, así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, preparación de muestra, y como tal se proporcionan como un indicio y como solamente medida cualitativa, pero no una definición limitante, de las intensidades de los picos en los patrones de difracción de rayos X. Por lo tanto, la expresión "pico característico" en el contexto de la definición de la presente invención no se limita a las respectivas intensidades relativas anteriormente proporcionadas, y uno cualquiera o más de los respectivos picos se pueden determinar como un pico característico para cualquier forma dada de bilastina. Preferentemente al menos 1, 2, 3 o 4 picos se usan para caracterizar una forma polimórfica de bilastina, en otras realizaciones, se pueden emplear al menos 5, 6, 7, 8, 9 o 10 picos.

20

25

30 La expresión "principio activo" o "API" en el presente documento se refiere a una molécula farmacéuticamente activa (por ejemplo, bilastina) así como sales farmacéuticamente aceptables y terapéuticamente activas, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, enantiómeros, polimorfos, análogos, etc. que inducen un efecto farmacológico o fisiológico deseado. Las expresiones "activo", "agente activo", "sustancia activa" se pueden usar como sinónimos para "principio activo".

35 La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" usada indistintamente, se define para significar el valor o la cantidad del fármaco activo (por ejemplo, bilastina), que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra al paciente. Se apreciará que la dosis terapéutica precisa dependerá de la edad y la condición del paciente, la naturaleza de la afección a tratar y será por último según el criterio del médico.

40 El término "excipiente" significa un componente farmacológicamente inactivo tal como un diluyente, disgregante, portador y similares, de un producto farmacéutico. Los excipientes que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica generalmente son seguros, no tóxicos y son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. La referencia a un excipiente incluye tanto un excipiente como más de un excipiente.

45 Los excipientes se describen en el presente documento en algunas realizaciones de acuerdo con el "% en peso" o el "porcentaje en peso". Los valores de % en peso enumerados en el presente documento se refieren preferentemente al porcentaje del material en peso presente en el comprimido, o en la mezcla de polvos antes de la compresión.

50 De acuerdo con la invención, se puede usar una carga soluble en agua, es decir, como un agente espesante. Diversas cargas solubles en agua útiles incluyen, pero sin limitación, azúcares, tales como manitol, lactosa, sorbitol, xilitol y similares, y mezclas de los mismos; más preferentemente seleccionados entre manitol y lactosa.

55 De acuerdo con la invención, se puede usar una carga insoluble en agua. Diversas cargas insolubles en agua útiles incluyen pero sin limitación almidón, celulosa en polvo, celulosa microcristalina (MCC), fosfato cálcico y similares, o combinación de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se pueden usar uno o más lubricantes. Lubricantes útiles incluyen, pero sin limitación, estearatos, tales como estearato de magnesio, o estearil fumarato sódico.

60 De acuerdo con la presente invención, se pueden usar uno o más deslizantes. Deslizantes útiles incluyen, pero sin limitación, sílice, en diversas formas, tales como dióxido de silicio coloidal, aluminometasilicato de magnesio (también conocido como Neusilin), silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco, y otras formas de dióxido de silicio, tales como silicatos agregados y sílice hidratada.

65 El aluminometasilicato de magnesio (también conocido como Silodrato o Simaldrato) generalmente se da como un polvo blanco, grano, o gránulo. Es comúnmente conocido de acuerdo con la siguiente fórmula  $Al_2O_2 \cdot 2Mg \cdot 3O_3Si$  con

un PM de 362,821 g/mol. El aluminometasilicato de magnesio también se puede identificar con la siguiente fórmula  $Al_2H_2Mg_2O_{12}Si_3$  con un PM de 380,832 g/mol. El aluminometasilicato de magnesio también se puede identificar con la siguiente fórmula  $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1.7SiO_2 \cdot xH_2O$  (número CAS 12511-31-8). En una realización preferida, el aluminometasilicato de magnesio se emplea como Neusilin®, que es un gránulo fino de aluminometasilicato de magnesio.

De acuerdo con la presente invención, un disgregante es generalmente un agente usado en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas que causa que se desintegren y liberen sus sustancias medicinales en contacto con la humedad. Los disgregantes incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilcelulosa (L-HPC), almidón pregelatinizado (PGS), crospovidona, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y similares.

La composición también puede comprender otros excipientes, tales como tensioactivos y/o aglutinantes, como se desee.

Un "comprimido" como se usa en el presente documento se considera una forma farmacéutica unitaria sólida de un medicamento que comprende uno o más excipientes.

Las formas farmacéuticas sólidas más comúnmente usadas hoy en día incluyen gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas. Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas que contienen principios activos con uno o más excipientes preparados por o bien métodos de compresión o moldeo. La técnica básica de formación de comprimidos por tres métodos bien conocidos incluye compresión directa, granulación húmeda y granulación seca. De acuerdo con la presente invención se prefieren la granulación seca y la compresión directa. La granulación seca generalmente se puede emplear si los materiales tienen suficiente unión inherente o propiedades cohesivas para formar gránulos. La granulación seca generalmente se refiere al proceso de granulación sin el uso de líquidos. En la industria farmacéutica principalmente se usan dos métodos de granulación seca, concretamente compactación por golpeteo y con rodillos. En un compactador con rodillos las partículas del material se consolidan y densifican pasando el material entre dos rodillos a alta presión. El material densificado a partir de un compactador con rodillos, a continuación, se reduce a un tamaño de gránulo uniforme mediante molienda. La compactación con rodillo/granulación seca (RCDG) es un método de elección para el procesamiento de fármacos físicamente o químicamente sensibles a la humedad, ya que no se requiere aglutinante líquido en la granulación, y es un método preferido de la presente invención.

En el método de granulación seca de la producción de comprimido, los ingredientes secos se mezclan por completo hasta una mezcla, la mezcla se granula, por ejemplo, por compactación con rodillo y granulación y opcionalmente molienda, y los gránulos, a continuación, se comprimen en comprimidos. Esto elimina las etapas de secado asociadas con el método de granulación húmeda. También reduce los mayores costes implicados en la granulación húmeda incluyendo equipo, trabajo, tiempo, validación del proceso y gasto energético aumentados. Como resultado, la granulación seca es tanto eficaz como económica, bien adecuada a la producción de comprimidos de alta calidad, que presentan dureza, baja friabilidad y excelentes tasas de disolución. Como beneficio añadido, la granulación seca puede mejorar la estabilidad física y química de los comprimidos en comparación con la granulación húmeda.

En el método de compresión directa de la producción de comprimido, los ingredientes secos se mezclan por completo hasta una mezcla de polvos y, a continuación, se comprime en comprimidos. Esto elimina las etapas de secado asociadas con el método de granulación húmeda. También reduce los mayores costes implicados en la granulación húmeda incluyendo equipo, trabajo, tiempo, validación del proceso y gasto energético aumentados. Como resultado, la compresión directa es tanto eficaz como económica, bien adecuada a la producción de comprimidos de alta calidad, que presentan dureza, baja friabilidad y excelentes tasas de disolución. Como beneficio añadido, la compresión directa puede mejorar la estabilidad física y química de los comprimidos en comparación con la granulación húmeda.

De acuerdo con la invención, un polvo o mezcla de polvos se comprime, que es un sólido básicamente seco, compuesto de preferentemente un gran número de partículas finas que pueden fluir cuando se agita o inclina. El polvo de la presente invención es preferentemente distinguible de los gránulos, los cuales generalmente se preparan mediante granulación húmeda o seca, y generalmente son mayores que las partículas del polvo de la invención. De acuerdo con una realización de la invención, la mezcla de polvos se comprime directamente.

Los métodos para la compresión de los comprimidos son bien conocidos por los expertos en la materia y se pueden elegir apropiadamente sin excesivo esfuerzo. Por ejemplo, después de mezclar los ingredientes (en el caso de la compresión directa), la mezcla de polvos se puede comprimir directamente para obtener un comprimido. Los métodos para la compresión de gránulos en los comprimidos son bien conocidos por los expertos en la materia, en los que los gránulos se comprimen posteriormente en comprimidos. La compresión preferentemente se lleva a cabo mediante o bien punzonadora sencilla (prensa de estampado) o mediante máquina multiestación (prensa rotatoria). La prensa de comprimido es un dispositivo mecánico de alta velocidad. "Estruja" los ingredientes en la forma de comprimido requerida con extrema precisión. Puede producir el comprimido en muchas formas, aunque normalmente son redondas u ovales. También, puede imprimir por presión el nombre del fabricante o el producto en la parte superior del comprimido. La rinoconjuntivitis alérgica, o rinitis, o rinitis alérgica, o alergia al polen, generalmente está causada por una inflamación en la nariz que se da cuando el sistema inmunitario reacciona de manera exagerada a alérgenos en el aire. La rinitis se caracteriza por congestión nasal, rinorrea, goteo postnasal, estornudos, ojos rojos y/o picor de

nariz u ojos. La rinitis alérgica generalmente está asociada con la presencia de anticuerpos (IgE) que reconocen ciertos alérgenos. Cuando estos anticuerpos se exponen al alérgeno, se unen al alérgeno y esto conduce a una reacción inflamatoria. Esta reacción se caracteriza por la liberación de varios mediadores inflamatorios, los cuales por turnos conducen a las señales y los síntomas típicos de la rinitis alérgica.

La urticaria, o erupción, es una reacción vascular de la piel marcada por la aparición transitoria de placas lisas (ronchas). Las lesiones individuales generalmente se resuelven sin cicatrización en varias horas. La mayoría de los casos de urticaria son autolimitados y de corta duración; la erupción raramente dura más de varios días, pero puede ser recurrente durante semanas. La urticaria crónica es también tratable usando el API como se describe en el presente documento. Un médico es capaz de elegir una dosis adecuada del comprimido descrito en el presente documento para el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria, dependiendo de la edad y el tamaño del paciente, y la gravedad de la enfermedad, u otros factores relevantes.

### Figuras

La invención se demuestra por medio de las figuras descritas en el presente documento. Las figuras proporcionan soporte para una descripción detallada de las realizaciones de la invención potencialmente preferidas, no limitantes.

La Figura 1 está mostrando la XRD de polvo de la Forma 1 del API Bilastina.

La Figura 2 está mostrando la XRD de polvo de la Forma 2 del API Bilastina.

La Figura 3 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F5 (inicial).

La Figura 4 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F5 (40 °C/75 %HR, 1 mes en blister Alu-Alu).

La Figura 5 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F7 (inicial).

La Figura 6 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F7 (40 °C/75 %HR, 1 mes en blister Alu-Alu).

La Figura 7 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F8 (70 °C/75 %HR, 2 Días exposición abierta).

La Figura 8 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F8 (50 °C/75 %HR, 14 Días exposición abierta).

La Figura 9 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F9 (inicial).

La Figura 10 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F9 (40 °C/75 %HR, 1 mes en blister Alu-Alu).

La Figura 11 está mostrando la XRD de polvo de comprimidos BIL/F9 (70 °C/75 %HR, 2 Días exposición abierta).

### Ejemplos

La invención se demuestra por medio de los ejemplos descritos en el presente documento. Los ejemplos proporcionan soporte técnico para una descripción detallada de las realizaciones de la invención potencialmente preferidas, no limitantes.

#### Parte A - Ejemplos comparativos

**Ejemplo comparativo 1 (BIL/C1):**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	Fase A (Tamizado y Mezcla)		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,139
2	Celulosa, Microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	102,861
3	Almidón glicolato sódico Ph. Eur. (Explotab®)	Disgregante	1,000
4	Sílice, coloidal anhidro Ph. Eur. (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
	Fase B (Lubricación)		
1	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Ferro)	Lubricante	1,940
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>126,900</b>

#### **Procedimiento de fabricación (proceso de compresión directa):**

1.0 Dispensar los materiales de acuerdo con las cantidades anteriormente indicadas.

2.0 Tamizar Bilastina y celulosa microcristalina a través de la malla adecuada.

3.0 Tamizar almidón glicolato sódico, sílice anhidro coloidal, y estearato de magnesio por separado a través de la malla adecuada.

4.0 Cargar los materiales de las etapas 2.0 y 3.0 excepto el estearato de magnesio en el mezclador y mezclar durante suficiente tiempo.

5.0 Añadir el estearato de magnesio de la Etapa 2.0 a 4.0 y continuar la mezcla durante suficiente tiempo.

6.0 Comprimir los comprimidos usando la mezcla de la etapa 5.0.

**Ejemplo comparativo 2 (BIL/C2):**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	<b>Fase A (Mezcla y Compactación)</b>		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,072
2	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	101,968
3	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,000
4	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	0,500
	<b>Fase B (Lubricación)</b>		
1	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,940
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>126,440</b>

**Procedimiento de fabricación (proceso de granulación seca):**

1.0 Dispensar los materiales de acuerdo con las cantidades anteriormente indicadas.

2.0 Tamizar Bilastina y celulosa microcristalina a través de la malla adecuada.

3.0 Tamizar almidón glicolato sódico, sílice anhidro coloidal, y estearato de magnesio por separado a través de la malla adecuada.

4.0 Cargar el almidón glicolato sódico, el estearato de magnesio y los materiales de la anterior etapa 2.0 en el mezclador y mezclar durante suficiente tiempo.

5.0 La mezcla de la etapa 4.0 se golpea en la máquina de compresión para preparar los compactos.

6.0 Los compactos se muelen usando Quadro® Comil® para conseguir los gránulos del tamaño adecuado.

7.0 Cargar los gránulos de la Etapa 6.0 en el mezclador. Añadir la segunda parte del estearato de magnesio tamizado de la Etapa 3.0 en el mezclador y continuar la mezcla durante suficiente tiempo.

8.0 Comprimir los comprimidos usando la mezcla de la etapa 7.0.

**Parte B-1**

**Procedimiento general para la preparación de los ejemplos de la invención de a continuación empleando un proceso de compresión directa:**

1.0 Dispensar los materiales de acuerdo con las cantidades indicadas.

2.0 Tamizar Bilastina y carga(s) a través de la malla adecuada.

3.0 Tamizar el disgregante, los deslizante(s) y el lubricante por separado a través de la malla adecuada.

4.0 Cargar los materiales de las etapas 2.0 y 3.0 excepto el lubricante en el mezclador y mezclar durante suficiente tiempo.

5.0 Añadir el lubricante de la Etapa 2.0 a 4.0 y continuar la mezcla durante suficiente tiempo.

6.0 Comprimir los comprimidos usando la mezcla de la etapa 5.0.

Las siguientes composiciones se obtuvieron usando el proceso anterior:

### Ejemplos de la invención

#### Ejemplo BIL/F1:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,072
2	Monohidrato de lactosa (Tabletose® 100)	Carga soluble en agua	72,170
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	30,858
4	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,000
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
	<b>Fase B (Lubricación)</b>		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,940
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>127,000</b>

#### Ejemplo BIL/F2:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,098
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	72,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	29,602
4	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,000
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
	<b>Fase B (Lubricación)</b>		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,300
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>125,000</b>

#### Ejemplo BIL/F3:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,098
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	99,402
3	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	2,500
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	2,000
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>125,000</b>

#### Ejemplo BIL/F4:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
	<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>		
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,098
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	80,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	16,902
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	6,000
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
	<b>Fase B (Lubricación)</b>		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,000
	<b>Peso comprimido (mg):</b>		<b>125,000</b>

## Ejemplo BIL/F5:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,149
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	28,601
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	0,500
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
<b>Fase B (Lubricación)</b>			
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,750
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,000</b>

## Ejemplo BIL/F6:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,046
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	26,204
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	0,500
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
6	Talco <i>Ph. Eur.</i> (Imerys)	Deslizante	2,500
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,940
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,000</b>

## Ejemplo BIL/F7:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,046
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	24,804
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	1,900
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
6	Talco <i>Ph. Eur.</i> (Luzenac)	Deslizante	2,500
<b>Fase B (Lubricación)</b>			
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,750
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,000</b>

## Ejemplo BIL/F8:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,149
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	24,701
4	Crospovidona <i>Ph. Eur.</i> (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	1,900
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
6	Aluminometasilicato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Neusilin® US2)	Deslizante	2,500
<b>Fase B (Lubricación)</b>			
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,750
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,000</b>

**Parte B-2**

**Procedimiento general para la preparación de los ejemplos de la invención de a continuación empleando un proceso de granulación seca:**

- 5 1.0 Dispensar los materiales de acuerdo con las cantidades indicadas.
- 2.0 Tamizar bilastina, celulosa microcristalina y manitol a través de la malla adecuada.
- 3.0 Tamizar almidón glicolato sódico, sílice anhidro coloidal, aluminometasilicato de magnesio y estearato de magnesio por separado a través de la malla adecuada.
- 10 4.0 Cargar los materiales de las anteriores etapas 2.0 y 3.0 en el mezclador y mezclar durante suficiente tiempo.
- 5.0 La mezcla de la etapa 4.0 se compacta con rodillos para preparar los gránulos.
- 15 6.0 Los gránulos se muelen para obtener gránulos del tamaño adecuado.
- 7.0 Cargar los gránulos de la Etapa 6.0 en el mezclador. Añadir la segunda parte del estearato de magnesio tamizado y el sílice anhidro coloidal en el mezclador y continuar la mezcla durante suficiente tiempo.
- 20 8.0 Comprimir los comprimidos usando la mezcla lubricada de la etapa 7.0.

Las composiciones anteriores BIL/F1-7 también se pueden preparar usando los componentes y/o las cantidades anteriormente indicadas usando el proceso de granulación seca. La siguiente composición BIL/F9 se obtuvo usando el proceso de granulación seca:

25

**Ejemplo BIL/F9:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Mezcla y granulación)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,09
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,00
3	Celulosa, Microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	24,91
4	Almidón glicolato sódico <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,50
5	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,05
6	Aluminometasilicato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Neusilin® US2)	Deslizante	2,50
7	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,00
<b>Fase B (Lubricación)</b>			
1	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	0,50
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,00
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,00</b>

**Parte C-1**30 **Estudio de desintegración:**

El tiempo de desintegración de los comprimidos se determinó de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para comprimidos no recubiertos en agua desionizada a 37 °C. El resultado publicado es una media de las 6 medidas. Como se puede determinar a partir de los datos de a continuación, el tiempo de desintegración es corto, y comparable entre tanto los ejemplos de la invención como los comparativos.

35

Lote	Tiempo de desintegración (segundos)
<b>Bitosen® 20 mg (62033)</b>	14-20
<b>BIL/C1</b>	8-11
<b>BIL/C2</b>	15-20
<b>BIL/F1</b>	15-25
<b>BIL/F2</b>	20-27
<b>BIL/F3</b>	25-35

(continuación)

Lote	Tiempo de desintegración (segundos)
BIL/F4	8-10
BIL/F5	36-64
BIL/F6	32-70
BIL/F7	32-79
BIL/F8	20-36

**Parte C-2****5 Estudio de desintegración:**

La dureza de los comprimidos granulados en seco y comprimidos (BIL/F9) se ajustó dependiendo de los ajustes del dispositivo usado para la compresión. A continuación, el tiempo de desintegración de los comprimidos se determinó de acuerdo con el ensayo de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para comprimidos no recubiertos en agua desionizada a 37 °C. Se obtienen resultados comparables comparando con los anteriores ejemplos de la invención usando el método de compresión directa.

Tabla:

S. N.º	Parámetro	BIL/F9 (Dureza-50N)	BIL/F9 (Dureza-70N)	BIL/F9 (Dureza-90N)	BITOSEN® 20 mg Tabletten
1	Peso medio (mg)	126,4	125,2	125,3	124,5
2	Grosor (mm)	3,56-3,64	3,47-3,50	3,38-3,43	3,21-3,24
3	Dureza (N)	48-57	73-84	84-106	135-142
4	Tiempo de desintegración (segundos)	19-27	30-42	50-74	14-20

**15 Parte D****Estudio de disolución:**

Para las formulaciones de comprimido de los ejemplos de la invención y los ejemplos comparativos, el ensayo de disolución se llevó a cabo de acuerdo con los siguientes métodos y condiciones de ensayo de disolución.

**Condiciones y métodos de disolución:**

El ensayo se llevó a cabo usando comprimidos a una velocidad de paleta de 50 revoluciones por minuto (RPM) de acuerdo con el método 2 (Paleta) de ensayo de disolución de la USP, usando 900 ml de tampón acetato a pH 4,5. La temperatura del medio se mantiene a 37 °C ± 0,5 °C usando un baño de agua. Las soluciones muestras se obtuvieron a 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos después de comenzar el ensayo, y se filtraron a través de un filtro de jeringa PVDF Millipore de 0,45 µm.

Los perfiles de disolución de multimédios se generaron en el medio de ácido clorhídrico a pH 1,2 y en solución de tampón fosfato a pH 6,8 también de acuerdo con el método 2 (Paleta) del ensayo de disolución de la USP. De manera análoga, la disolución se ensaya bajo las condiciones alternativas: 250 ml de tampón acetato a pH 4,5, método 2 (Paleta) con vasos tipo pico a una velocidad de paleta de 25 RPM.

**35 Detalles del método de ensayo analítico de la disolución:****Equipo:**

- Un sistema de cromatografía líquida de alta resolución con capacidad de elución isocrática, un detector de UV espectrofotométrico y un muestreador (módulo de separaciones Waters Alliance 2695, detector de absorbancia λ dual Waters 2487 o equivalente).
- Sistema de manipulación de datos (estación de trabajo Waters Empower o equivalente).
- Columna analítica: Una columna de acero inoxidable de 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno relleno con partículas de octadecilsilil sílice como una fase estacionaria con 3,5 µm de tamaño. (Uso: Xterra RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5 µm de tamaño de partícula o equivalente).
- Disolutor (Marca: Electrolab, modelo TDT-08L o equivalente).

Preparación de soluciones analíticas:

5 **Tampón:** Preparar 10 mm de dipotasio hidrogenofosfato anhidro. Por ejemplo, transferir 1,76 gm de dipotasio hidrogenofosfato anhidro a un matraz que contiene 1.000 ml de agua grado Milli-Q. pH ajustado a 6,8 con ácido ortofosfórico diluido. Filtrar a través de un filtro de membrana de porosidad más fina o de 0,45 µ micras y desgasificar.

**Fase móvil:** Tampón: Acetonitrilo (65:35 v/v).

10 **Preparación del diluyente:** Mezclar agua y acetonitrilo en la relación de 50:50 (v/v) y desgasificar.

15 **Preparación de medios de disolución:** Preparar solución de tampón acetato pH 4,5 en agua purificada como se menciona en la Ph. Eur. 5.17 1 Por ejemplo: Disolver 29,9 g de acetato sódico trihidratado y 16,6 ml de ácido acético en un matraz de 10.000 ml que contiene 8.000 ml de agua purificada. Disolver y diluir hasta 10.000 ml con agua y mezclar. Ajustar el pH a 4,5 si es necesario, con ácido acético o solución de hidróxido sódico diluido.

20 **Solución patrón:** Preparar una solución que contiene 0,022 mg/ml de Bilastina en diluyente. Por ejemplo, pesar y transferir aproximadamente 22 mg de patrón de trabajo de Bilastina en matraz aforado de 50 ml limpio, seco añadir aproximadamente 10 ml de diluyente y someter a sonicación para disolver. Además añadir 30 ml de medios de disolución y someter a sonicación durante 2 minutos. Completar el volumen con los medios de disolución. Diluir 5 ml hasta 100 ml con medios de disolución. Prepararlo por duplicado.

25 **Solución muestra:** Ajustar los parámetros del instrumento como se ha mencionado anteriormente. Colocar un comprimido cada uno en seis vasos que contienen el medio de disolución, el cual se ha equilibrado a 37 °C+0,5 °C e iniciar el disolutor. Al intervalo de tiempo especificado se retira la solución muestra de cada vaso. Filtrar a través de filtro de jeringa de 0,45 µm, descargar primero unos pocos ml del filtrado.

Condiciones cromatográficas de HPLC:

- 30 - Columna: Xterra RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5 µm de tamaño de partícula o equivalente
- Caudal: 1,0 ml/min
- 35 - Detección: UV, 215 nm
- Volumen de inyección: 10 µl
- Tiempo de adquisición de datos: 5 minutos
- 40 - Modo bomba: Isocrático
- Temperatura de columna: 30 °C

45 **Precauciones durante el ensayo de disolución**

50 Saturar el filtro con aproximadamente 10 ml de solución muestra antes de la recogida de las muestras. Usar prefiltro al final de la cánula de disolución durante la recogida de muestra en el vaso de disolución. 0.45 µm PVDF (Marca: Millipore o Whatman). Durante la filtración de la muestra evitar el taponamiento de las burbujas de aire en el filtro. En el caso de los perfiles de disolución, usar filtro separado en cada punto de tiempo.

**Evaluación de la idoneidad del sistema**

55 Equilibrar la columna y el sistema a la composición inicial durante 30 minutos. Inyectar los medios de disolución como blanco en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma. Inyectar la solución de STD-I, cinco veces en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma. El factor simétrico no debería ser más de 2,0 para el pico de Bilastina del cromatograma patrón. El % de RSD para las áreas del pico de Bilastina de cinco inyecciones de STD-I no debería ser más de 2,0. Inyectar solución STD-II por duplicado en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma. Calcular el factor de similitud entre las dos preparaciones patrones. El factor de similitud entre las dos preparaciones patrones debería estar entre 0,98 y 1,02.

60

**Cálculo del factor de similitud**

$$\text{Factor de similitud} = \frac{\text{Área media de STD-I}}{\text{Área media de STD-II}} \times \frac{\text{Peso de STD-II}}{\text{Peso de STD-I}}$$

**Procedimiento**

Inyectar la solución muestra en la cromatografía líquida y registrar el cromatograma.

5

El tiempo de retención de Bilastina es de aproximadamente 2,8 minutos.

**Cálculo**

$$\% \text{ de cantidad declarada como Bilastina} = \frac{At}{As} \times \frac{Ws}{50} \times \frac{5}{100} \times \frac{900}{Lc} \times P$$

10

en la que,

At : Área del pico correspondiente a Bilastina en el cromatograma de la solución de ensayo

15

As : Área media del pico correspondiente a Bilastina obtenido de los cromatogramas de STD-I.

Ws : Peso del patrón de trabajo de Bilastina usado para la preparación de STD-I (mg).

Lc : Contenido declarado de Bilastina (mg).

20

P : % Potencia del patrón de trabajo de Bilastina tal y como se encuentre.

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en tampón acetato pH 4,5, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta				
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/C1	BIL/F5	BIL/F6	BIL/F7
5	56	57	68	53	55
10	77	65	82	74	70
15	86	68	88	85	79
20	90	70	93	90	84
30	94	72	95	94	90
45	96	74	97	96	93
60	97	75	97	97	93
F2	-	NC	-	-	63

NC = no calculado

25

La disolución de las formulaciones inventivas de la presente invención en tampón acetato a pH 4,5 es comparable al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen® 20 mg Tabletten).

La disolución para el ejemplo comparativo BIL/C1 es más lenta, y la liberación completa de fármaco no se consigue incluso en el punto de tiempo de 60 min (75 % de BIL/C1 frente a 97 % para Bitosen® lote 62033).

30

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en tampón acetato pH 4,5, Paleta con vaso tipo pico- 25 RPM, 250 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta				
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 53047)	BIL/C1	BIL/C2	BIL/F1	BIL/F2
5	19	19	20	16	30
10	32	28	25	35	42
15	43	33	30	50	56
20	53	39	33	61	64
30	66	45	40	74	72
45	78	53	47	83	79
60	86	58	52	88	86

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en solución de tampón fosfato pH 6,8, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta		
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/F5	BIL/F7
5	42	54	45
10	60	71	59
15	72	77	65
20	79	80	70
30	86	86	76
45	90	90	81
60	92	92	84
<b>F2</b>	-	<b>56</b>	<b>58</b>

5 **Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en medios de ácido clorhídrico pH 1,2, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta		
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/F5	BIL/F7
5	82	93	80
10	96	98	88
15	100	99	90
20	101	99	91
30	101	99	93
45	101	99	94
60	102	99	94

10 Como puede verse a partir de las tablas anteriores, las composiciones de la invención se mejoran con respecto a sus tiempos de disolución en comparación con los ejemplos comparativos cuando se evalúan usando tampón acetato a pH 4,5. Por lo tanto, la presencia de una carga soluble en agua posibilita la mejora de la disolución del polimorfo 2, de manera que es comparable con la composición que comprende polimorfo 1. Los ejemplos de la invención muestran perfiles de disolución comparables con el producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen® 20 mg Tabletten) cuando se evalúa en tampón fosfato de medios de ácido clorhídrico a pH 6,8 y 1,2, respectivamente.

15 **Tabla: Perfiles de disolución comparativos de la formulación con manitol (Inicial y 1 mes- 40 °C/75 % HR en blister Alu-Alu) con Inovador en medios de liberación de Control de Calidad (tampón acetato pH 4,5, Paleta, 50 RPM, 900 ml)**

Producto/Lote N.º	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta							
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	F2
BITOSEN® 20 mg Tabletten (L.N.º 62033)	56	77	86	90	94	96	97	-
BIL/F5 (Inicial)	67	84	90	93	96	99	99	No aplicable
BIL/F5 (1 Mes-40 °C/75 %HR en Blister Alu-Alu)	48	71	79	82	91	94	97	59

20 Como puede observarse a partir de la tabla anterior, el perfil de disolución de la formulación de ensayo con manitol muestra una ligera (pero de otra manera aceptable) caída en el perfil de disolución en el periodo de tiempo de 10-20 minutos del experimento, véase en el almacenamiento de 1 mes en blister Alu-Alu en condición de 40 °C/75 % HR.

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de formulaciones con talco (Inicial y 1 mes-40 °C/75 % HR en blister Alu-Alu) con Inovador en medios de liberación de Control de Calidad (tampón acetato pH 4,5, Paleta, 50 RPM, 900 ml)**

Producto/Lote N.º	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta							
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	F2
BITOSEN® 20 mg Tabletten (L.N.º 62033)	56	77	86	90	94	96	97	-
BIL/F6 (Inicial)	53	74	85	90	94	96	97	No aplicable
BIL/F6 (1 Mes-40 °C/75 %HR en Blister Alu-Alu)	51	73	83	87	93	95	95	70
BIL/F6 (2 Meses-40 °C/75 %HR en Blister Alu-Alu)	50	73	80	84	87	89	90	61
BIL/F6 (14 días, 60 °C/40 %HR, exposición abierta)	47	76	87	90	93	96	97	-
BIL/F7(Inicial)	55	70	79	84	90	93	93	63
BIL/F7 (1 Mes-40 °C/75 %HR en Blister Alu-Alu)	46	70	83	89	94	97	98	60
BIL/F7 (14 días, 60 °C/40 %HR, exposición abierta)	64	81	85	88	91	92	93	NC

5 Como puede observarse a partir de la tabla anterior, el perfil de disolución de las formulaciones de ensayo BIL/F6 y BIL/F7 con adición de talco muestra perfil de disolución comparable después de 1 mes - condición 40 °C/75 % HR (en Alu-Alu blister) del comprimido cuando se compara con el comprimido fresco.

10 Se llevó a cabo un ensayo de disolución adicional para BIL/F8. Los comprimidos de acuerdo con la composición BIL/F8 anteriormente descritos se almacenaron en las siguientes condiciones: 60 °C / 40 % HR durante 14 días (exposición abierta). Se encontraron que los perfiles de disolución eran similares para los comprimidos iniciales y para los comprimidos almacenados a 60 °C / 40 % HR durante 14 días (exposición abierta), como se muestra a continuación:

15 **Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de bilastina (BIL/F8) en medios de liberación de Control de Calidad (tampón acetato pH 4,5, Paleta, 50 RPM, 900 ml):**

Puntos de tiempo	BIL/F8, Inicial	BIL/F8, 60 °C/40 % HR (14 Días, exposición abierta)
5 min	82	88
10 min	90	97
15 min	93	99
20 min	94	100
30 min	95	100
45 min	96	100
60 min	96	100

20 Estudios de disolución adicionales se llevaron a cabo usando la formulación preparada mediante granulación seca (BIL/F9), como se muestra en el comprimido de a continuación. La disolución comparable a la preparación comercial se obtuvo en tampón acetato. Se obtuvieron resultados similares cuando se usaron medios de ácido clorhídrico pH 1,2 o tampón fosfato pH 6,8.

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de la formulación BIL/F9 (Dureza-90N) con Inovador en medios de liberación de Control de Calidad (tampón acetato pH 4,5, Paleta, 50 RPM, 900 ml)**

Producto/Lote N.º	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta						
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
BITOSEN® 20 mg Tabletten (L.N.º 62033)	56	77	86	90	94	96	97
BIL/F9 (Inicial)	51	76	88	93	97	99	100
BIL/F9 (1 Mes-40 °C/75 %HR en blister Alu-Alu)	63	83	91	95	97	98	98
BIL/F9 (1 Mes-25 °C/60 %HR en blister Alu-Alu)	54	78	88	93	97	98	98
BIL/F9 (14 días- 60 °C/40 %HR abierta)	62	81	90	94	97	99	99

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en solución de tampón fosfato pH 6,8, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta		
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/F9 (lote 1)	BIL/F9 (lote 2)
5	42	35	34
10	60	54	52
15	72	65	63
20	79	72	71
30	86	82	80
45	90	89	88
60	92	93	91
F2	-	62	94

5 **Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en medios de ácido clorhídrico pH 1,2, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta		
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/F9 (lote 1)	BIL/F9 (lote 2)
5	82	83	89
10	96	94	94
15	100	96	95
20	101	97	95
30	101	99	96
45	101	100	97
60	102	101	97

**Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en tampón acetato pH 4,5, Paleta-50 RPM, 900 ml**

Tiempo en minutos	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta		
	Bitosen® 20 mg Tabletten (Lote N.º 62033)	BIL/F9 (lote 1)	BIL/F9 (lote 2)
5	56	48	51
10	77	75	76
15	86	86	88
20	90	92	93
30	94	96	97
45	96	98	99
60	97	98	100

10

**Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de Bilastina BIL/F9 (Lote 1)**

Se cargaron comprimidos de 20 mg de Bilastina en las condiciones mencionadas a continuación y los comprimidos se analizaron por el ensayo de disolución en respectivos intervalos de tiempo.

15

**Tabla:**

Tiempo en minutos	BIL/A-115 Inicial	70 °C/75 % HR_Día2	80 °C/40 % HR_Día 2	50 °C/75 % HR_Día14	60 °C/40 % HR_Día14	60 °C/75 % HR_Día14	70 °C/5 % HR_Día 14
5	48	50	59	36	66	37	67
10	75	70	75	61	81	63	83
15	86	83	85	76	87	78	89
20	92	91	92	84	90	86	92
30	96	96	97	91	93	93	94
45	98	99	98	93	94	95	95
60	98	100	99	94	94	95	95

5 Como es evidente a partir de la tabla anterior, se observó liberación de disolución completa cuando los comprimidos abiertos se expusieron a través de las condiciones ASAP. La influencia de la humedad no era significativa sobre la formulación (BIL/F9) con respecto a la liberación, en particular cuando los resultados de disolución se comparan con las composiciones (BIL/F6, BIL/F7 y BIL/F8).

#### Resultados de sustancias relacionadas por HPLC (BIL/F9):

10 Se cargaron comprimidos de 20 mg de Bilastina en las condiciones mencionadas a continuación y los comprimidos se analizaron para sustancias relacionadas por ensayo HPLC a respectivo intervalo de tiempo.

Tabla:

Nombre de la impureza	Inicial	70 °C/75 % HR	80 °C/40 % HR	50 °C/75 % HR	60 °C/40 % HR	60 °C/75 % HR	70 °C/5 % HR
		2 Días	2 Días	14 Días	14 Días	14 Días	14 Días
Impureza de N-Óxido	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
Máximo único (1,99)	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Impureza total	0,20	0,25	0,24	0,24	0,25	0,25	0,26

15 Como es evidente a partir de la tabla anterior, no hay influencia significativa de la temperatura y la humedad observada sobre sustancias relacionadas de Bilastina en composición seleccionada de BIL/F9.

#### Parte E

#### Uniformidad de mezcla y uniformidad de contenido de los comprimidos:

20 La solidez y la reproducibilidad del proceso de compresión directa se evaluó ensayando la uniformidad de mezcla y la uniformidad de contenido de los comprimidos producidos de acuerdo con la invención usando diferentes parámetros de mezcla. A continuación, se empleó la formulación de acuerdo con la fórmula unitaria. Se prepararon nueve lotes usando combinaciones variantes de parámetros de mezcla normales: 10-20 min para el tiempo prelubricación, 3-7 min para el tiempo de lubricación, y 10-30 rpm para la velocidad del mezclador. No se observaron dificultades tipo adherencia o escaso flujo de la mezcla en ninguno de los lotes de a continuación.

25

Tabla: Lotes preparados para la evaluación de la uniformidad de mezcla y contenido de la fórmula unitaria de los lotes BIL/F10-F19:

S.N.º	Ingrediente	mg/comp	
		Función	mg/comp
<b>Fase A (Tamizado y Mezcla)</b>			
1	Bilastina (del laboratorio)	API	20,000
2	Manitol Ph. Eur. (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	73,000
3	Celulosa, Microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	28,750
4	Crospovidona Ph. Eur. (Polyplasdone® XL-10)	Disgregante	0,500
5	Sílice, coloidal anhidro Ph. Eur. (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
<b>Fase B (Lubricación)</b>			
1	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Ferro)	Lubricante	1,750
<b>Peso comprimido (mg):</b>			<b>125,000</b>

Parámetros de mezcla:

Lote N.º	Tiempo prelubricación (min)	Tiempo de lubricación (min)	Velocidad del mezclador (rpm)
BIL/F10	10	3	10
BIL/F11	20	7	10
BIL/F12	15	7	20
BIL/F13	15	5	20
BIL/F14	20	5	20
BIL/F15	10	5	20

(continuación)

Lote N.º	Tiempo prelubricación (min)	Tiempo de lubricación (min)	Velocidad del mezclador (rpm)
BIL/F16	15	3	20
BIL/F17	20	3	30
BIL/F18	10	7	30
BIL/F19	15	5	30

Para asegurar la consistencia de las unidades de dosificación, cada unidad en un lote debería tener un contenido de sustancia activa dentro de un amplio rango alrededor del contenido declarado. Las unidades de dosificación se definen como las formas farmacéuticas que contienen una dosis única o una parte de una dosis de una sustancia activa en cada unidad de dosificación. El término "uniformidad de la unidad de dosificación" se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia activa entre las unidades de dosificación. Por lo tanto, los requerimientos de esta regulación se pueden aplicar a cualquier sustancia activa que está comprendida en unidades de dosificación que contienen una o más sustancias activas. La uniformidad de las formas farmacéuticas (por uniformidad de contenido) se evaluó de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.9 40. La pureza (%) de 10 muestras individuales (comprimidos o localizaciones en la mezcla) se detectó por análisis de HPLC de acuerdo con las siguientes condiciones de HPLC:

#### Instrumentación

- 15 - Un sistema de cromatografía líquida de alta resolución con capacidad de elución isocrática, un detector de UV espectrofotométrico y un muestreador (módulo de separaciones Waters Alliance 2695, detector de absorbancia  $\lambda$  dual Waters 2489 o equivalente).
- 20 - Sistema de manipulación de datos (estación de trabajo Waters Empower o equivalente).
- Columna analítica: Una columna de acero inoxidable de 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno relleno con partículas de octadecilsilil sílice como una fase estacionaria con 3,5  $\mu\text{m}$  de tamaño. (Uso: XBridge Shield RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5  $\mu\text{m}$  de tamaño de partícula o equivalente.)

#### Reactivos

- Agua: grado HPLC / Milli-Q
- 30 - Acetonitrilo: grado HPLC (Marca: Merck)
- Dipotasio hidrogenofosfato: grado Emparta (Marca: Merck)
- Ácido ortofosfórico: grado AR (Marca: Merck)

35 *Nota: Todos los reactivos/disolventes se pueden usar de la marca anteriormente mencionada o equivalente*

#### Preparaciones de la fase móvil

- 40 - **Tampón:** Preparar 10 mm de dipotasio hidrogenofosfato anhidro. Por ejemplo, transferir 1,76 gm de dipotasio hidrogenofosfato anhidro a un matraz que contiene 1.000 ml de agua grado Milli-Q. pH ajustado a 6,8 con ácido ortofosfórico diluido Filtrar a través de filtro de membrana de porosidad más fina o de 0,45  $\mu$  micras y desgasificar.
- **Fase móvil:** Tampón: Acetonitrilo (70:30 v/v).
- 45 - **Preparación del diluyente:** Mezclar agua y acetonitrilo en la relación de 50:50 (v/v) y desgasificar.

#### Condiciones cromatográficas

- 50 - Columna: XBridge Shield RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5  $\mu\text{m}$  de tamaño de partícula o equivalente.
- Caudal: 1,0 ml/min
- 55 - Detección UV, 215 nm
- Volumen de inyección: 10  $\mu\text{l}$
- Tiempo de adquisición de datos: 8 minutos

- Temperatura de columna: 30 °C
- Modo bomba: Isocrático

5

**Preparación de soluciones**

**Solución patrón:** Preparar una solución que contiene 0,08 mg/ml de Bilastina en diluyente.

10 Por ejemplo, pesar con exactitud 50 mg de patrón de trabajo de Bilastina en un matraz aforado de 50 ml limpio, seco. Añadir 15 ml de diluyente y someter a sonicación para disolver. Completar el volumen con diluyente y mezclar. Diluir 4,0 ml de esta disolución hasta 50 ml con diluyente. Etiquetar esta solución patrón de trabajo como STD-I. Preparar la solución patrón de trabajo por duplicado y etiquetarla como STD-II.

15 **Solución muestra:** Por ejemplo: Transferir con cuidado la cantidad entera de la muestra desde el vial de vidrio a un matraz aforado de 200 ml usando embudo. Aclarar el vial completamente con agua y transferir el volumen de aclarado en el mismo matraz aforado. Repetir el procedimiento de aclarado del vial al menos 3 veces de manera que la muestra entera se transferirá dentro del matraz aforado. Añadir 50 ml de diluyente agitar durante 20 minutos a 150 RPM. Añadir 50 ml de diluyente y someter a sonicación durante 15 minutos con agitación intermitente, completar el volumen con el diluyente. Agitar bien y filtrar a través del filtro de membrana de 0,45 micras. Diluir más 5 ml hasta 20 ml con diluyente.

20

**Evaluación de la idoneidad del sistema**

- Equilibrar la columna y el sistema en la composición inicial durante 30 minutos.
- Inyectar el diluyente como blanco en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma.
- Inyectar la solución de STD-I, cinco veces en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma.
- El factor simétrico no debería ser más de 2,0 para el pico de Bilastina del cromatograma patrón. El tiempo de retención del pico de Bilastina es de aproximadamente 4,7 minutos.
- El % de RSD para las áreas pico de Bilastina de cinco inyecciones de STD-I no debería ser más de 2,0.
- Inyectar solución de STD-II por duplicado en el sistema cromatográfico líquido y registrar el cromatograma.
- Calcular el factor de similitud entre las dos preparaciones patrones. El factor de similitud entre las dos preparaciones patrones debería estar entre 0,98 y 1,02.

25

30

35

**Cálculo del factor de similitud**

$$\text{Factor de similitud} = \frac{\text{Área media de STD-I}}{\text{Área media de STD-II}} \times \frac{\text{Peso de STD-II}}{\text{Peso de STD-I}}$$

**Cálculo**

$$\text{Pureza (\% de contenido declarado)} = \frac{At}{As} \times \frac{Ws}{50} \times \frac{4}{50} \times \frac{200}{Wt} \times \frac{20}{5} \times \frac{LQ}{LC} \times P$$

45 En la que,

- At : Área del pico correspondiente a Bilastina en el cromatograma de la solución de ensayo
- As : Área media del pico correspondiente a Bilastina obtenido de STD-I
- Ws : Peso del patrón de Bilastina usado para la preparación de STD-I (mg).
- Wt : Peso de la muestra (mg)
- LC : Contenido declarado de Bilastina (mg)
- P : % Pureza del patrón de trabajo de Bilastina tal y como se encuentre.
- LQ : Cantidad declarada de Bilastina (mg)

50

55 Los resultados se presentan en las tablas de a continuación.

Tabla: Resultados de la evaluación de la uniformidad de mezcla y la pureza de mezcla

Uniformidad de mezcla en los lotes	BIL/F10	BIL/F11	BIL/F12	BIL/F13	BIL/F14	BIL/F15	BIL/F16	BIL/F17	BIL/F18	BIL/F19
Localización-1	98,8	98,9	102,6	97,1	98,2	102,6	100,6	102,0	103,3	100,7
Localización-2	99,8	97,5	97,0	98,5	99,1	103,8	101,2	100,3	99,4	99,8
Localización-3	100,1	97,2	102,9	99,8	102,7	102,2	100,3	99,8	99,6	100,0
Localización-4	98,7	97,0	97,0	100,1	100,5	103,2	99,5	101,6	99,0	100,6
Localización-5	99,2	98,3	95,9	101,3	100,5	103,5	98,1	99,9	99,1	101,1
Localización-6	98,9	98,0	98,4	99,9	98,7	103,8	100,9	100,3	100,3	102,7
Localización-7	97,6	97,4	97,6	101,3	99,3	101,6	100,0	100,2	102,9	98,0
Localización-8	98,6	98,1	97,6	99,0	98,2	102,7	99,7	101,4	99,4	98,1
Localización-9	98,0	99,4	100,3	100,2	103,7	101,3	100,2	98,7	99,6	100,4
Localización-10	99,1	97,1	101,0	99,9	96,5	99,4	99,7	99,1	101,4	100,2
<b>Media</b>	<b>98,9</b>	<b>97,9</b>	<b>99,0</b>	<b>99,7</b>	<b>99,7</b>	<b>102,4</b>	<b>100,0</b>	<b>100,3</b>	<b>100,4</b>	<b>100,2</b>
<b>%RSD</b>	<b>0,76</b>	<b>0,82</b>	<b>2,51</b>	<b>1,26</b>	<b>2,18</b>	<b>1,33</b>	<b>0,87</b>	<b>1,06</b>	<b>1,58</b>	<b>1,37</b>
<b>Pureza</b>	<b>99,30</b>	<b>97,40</b>	<b>97,70</b>	<b>97,70</b>	<b>96,90</b>	<b>97,3</b>	<b>99,3</b>	<b>97,4</b>	<b>97,9</b>	<b>99,4</b>

Tabla: Resultados de la evaluación de la uniformidad de contenido y la pureza de los comprimidos

Uniformidad de las unidades de dosificación	BIL/F10	BIL/F11	BIL/F12	BIL/F13	BIL/F14	BIL/F15	BIL/F16	BIL/F17	BIL/F18	BIL/F19
Comprimido-1	101,2	97,4	97,8	99,1	97,1	99,8	97,7	99,2	99,1	95,5
Comprimido-2	99,6	96,8	97,5	100,3	97,3	98,6	100	98,2	99,6	97,3
Comprimido-3	100,4	96,4	97,9	100,4	93,6	99,9	98,0	97,6	99,0	95,9
Comprimido-4	99,4	96,3	95,6	99,8	99,7	95,8	99,8	98,6	98,6	98,2
Comprimido-5	98,8	97,3	97,9	101,2	100,8	101,2	98,9	97,5	98,6	96,4
Comprimido-6	100,9	96,8	96,9	99,9	98,0	98,5	96,7	96,6	100,0	95,7
Comprimido-7	99,6	94,6	96,7	99,8	99,9	99,5	99,6	97,9	96,3	99,9
Comprimido-8	100,8	96,4	99,0	102,9	97,3	99,8	100,4	98,6	98,3	95,1
Comprimido-9	101,4	97,6	99,7	101,2	99,2	99,2	99,4	98,2	98,2	95
Comprimido-10	99,7	95,7	98,8	100,1	98,7	99,4	98,7	96,0	98,2	95,3
<b>Media</b>	<b>100,2</b>	<b>96,5</b>	<b>97,8</b>	<b>100,5</b>	<b>98,2</b>	<b>99,2</b>	<b>98,9</b>	<b>97,8</b>	<b>98,6</b>	<b>96,4</b>
<b>%RSD</b>	<b>0,87</b>	<b>0,92</b>	<b>1,23</b>	<b>1,06</b>	<b>2,07</b>	<b>1,42</b>	<b>1,17</b>	<b>0,99</b>	<b>1,02</b>	<b>1,65</b>
<b>Pureza</b>	<b>100,1</b>	<b>99,1</b>	<b>101,3</b>	<b>100,2</b>	<b>99,1</b>	<b>100,3</b>	<b>99,6</b>	<b>99,2</b>	<b>99,3</b>	<b>97,6</b>

Como puede observarse a partir de los datos anteriormente presentados, la uniformidad de contenido se encuentra que está dentro de los límites de la memoria de acuerdo con la Farmacopea Europea 2,9 40 independiente de los cambios en los parámetros de mezcla (tiempo prelubricación, tiempo de lubricación, y velocidad del mezclador).

- 5 Además, tanto la pureza de los comprimidos como la cantidad media del API contenido por comprimido (como se ha descrito anteriormente como "media") demuestran valores de 97,6-101,8 % y 96,4-100,5 %, correspondientemente, satisfaciendo claramente los requerimientos convencionales de 95-105 %.

#### 10 Parte F

##### 10 **Comparación con el Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301:**

15 La tabla de a continuación muestra la composición empleada en el trabajo experimental comparativo adicional usando una composición que corresponde básicamente al Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301, el cual también emplea la forma polimórfica 2 de Bilastina.

**Tabla:**

S.N.º	Ingrediente	mg/comp
	<b>Fase - A (Tamizado y Mezcla)</b>	<b>mg/comp</b>
1	Forma 2 de Bilastina (del laboratorio)	20,090
2	Celulosa, Microcristalina <i>Ph.Eur.</i> (Comprecel® M102 D+)	98,030
3	Almidón glicolato de sodio <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	5,000
4	Sílice, coloidal anhidro <i>Ph.Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	0,630
	<b>Fase - B (Lubricación)</b>	
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	1,250
	<b>Peso comprimido (mg):</b>	<b>125,000</b>

##### 20 **Procedimiento de fabricación empleado para la producción de una formulación que corresponde básicamente al Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301 (proceso de compresión directa):**

- 25 1.0 Dispensar los materiales de acuerdo con las cantidades anteriormente indicadas.
- 2.0 Tamizar conjuntamente bilastina y celulosa, microcristalina a través de la malla de tamaño adecuado.
- 3.0 Tamizar almidón glicolato sódico y sílice anhidro coloidal por separado a través de la malla adecuada.
- 4.0 Cargar los materiales de las etapas 2.0 y 3.0 en el mezclador y mezclar durante suficiente tiempo.
- 30 5.0 Tamizar estearato de magnesio a través de la malla de tamaño adecuado y añadirlo a la mezcla de la etapa 4.0 y continuar la mezcla durante suficiente tiempo.
- 6.0 Comprimir los comprimidos en la máquina de compresión de comprimido rotatoria usando la mezcla 5.0.

##### 35 **Tabla: Perfiles de disolución comparativos de la comparación de la formulación del Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301 con composiciones comercialmente disponibles en medios de liberación (tampón acetato pH 4,5, Paleta, 50 RPM, 900 ml)**

Producto/Lote N.º	% acumulativo medio de cantidad declarada disuelta						
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
BITOSEN® 20 mg Tabletten (L.N.º 62033)	56	77	86	90	94	96	97
Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301	66	77	80	83	84	86	87

40 Como puede verse a partir de la tabla anterior, los comprimidos de BITOSEN® 20 mg (L.N.º 62033), como ejemplo de la formulación comercialmente disponible, mostraron tiempos de disolución mejorados en comparación con los ejemplos comparativos de acuerdo con el Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301 cuando se evaluaron usando tampón acetato a pH 4,5. En referencia a los estudios de disolución adicionales anteriormente descritos en la Parte D, los ejemplos de acuerdo con la presente invención muestran perfiles de disolución comparables con el producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen® 20 mg) cuando se evalúan en tampón acetato. Como tal, se puede concluir a partir de estos datos que las composiciones de la presente invención, como se define por la presencia adicional de una carga soluble en agua, muestran solubilidad mejorada sobre las formulaciones alternativas (tales como el Ejemplo 10D del documento WO 2017/017301) que comprenden la forma polimórfica 2 de Bilastina.

#### Parte G

**Estabilidad polimórfica:**

5 El análisis adicional también ha demostrado una alta estabilidad de la forma polimórfica 2 en las composiciones de la presente invención. La evaluación de la estabilidad polimórfica del API en comprimidos producidos como se ha descrito anteriormente por el análisis de difracción de rayos X muestra que solamente la forma polimórfica 2 está presente.

10 Se evaluaron composiciones de acuerdo con BIL/F5, BIL/F7, BIL/F8 y BIL/F9 después del almacenamiento (exposición abierta o en blister Alu-Alu) a diversas condiciones de temperatura y humedad.

**Tabla:**

S.N.º	Lote N.º	Condición	Identificación de la forma polimórfica de API por XRD
1	BIL/F5	Inicial	Forma 2
2	BIL/F5	40 °C/75 % HR, 1 mes en blister Alu-Alu	Forma 2
3	BIL/F7	Inicial	Forma 2
4	BIL/F7	40 °C/75 % HR, 1 mes en blister Alu-Alu	Forma 2
5	BIL/F8	Inicial	Forma 2
6	BIL/F8	70 °C/75 %HR 2 Días exposición abierta	Forma 2
7	BIL/F8	50 °C/75 %HR 14 Días exposición abierta	Forma 2
8	BIL/F9	Inicial	Forma 2
9	BIL/F9	40 °C/75 % HR, 1 mes en blister Alu-Alu	Forma 2
10	BIL/F9	70 °C/75 %HR 2 Días exposición abierta	Forma 2

15 Los resultados de la difracción de rayos X de polvo como ejemplo se muestran en las figuras de a continuación (Figuras 1-11).

El análisis de difracción de rayos X de polvo de API Bilastina Forma 1 (Figura 1) y Forma 2 (Figura 2) se hace de acuerdo con el siguiente "método de XRD D1", mientras que el "método XRD V2" se usa para el análisis de difracción de rayos X de polvo de todas las muestras de comprimido (Figuras 3-11).

**Método de XRD D1:**

25 Las medidas de PXRD cualitativas se realizaron usando el sistema X'Pert MPD, fuentes de rayos x LLF con radiación de CuK $\alpha$ , colimador Soller de 0,02, 0,04 rad, Ranura de divergencia 1/2 grados, la carga de polvo era de 0,4 g de muestras de API. La radiación usada - CuK $\alpha$  (8 keV); 40 kV-40 mA; intervalo de medida 0-40 grados, tiempo de medida por barrido - 2,5 horas, etapa = 0,013 grados. Durante las mediciones la muestra se rotó a velocidad de 4 s/revolución para mejorar el recuento estadístico.

**Método de XRD V2:**

30 A continuación se describe un resumen de los parámetros del método de XRD.

Modelo /Marca:	Bruker AXS/D8 Advance
Tubo Rayos X:	Cobre K $\alpha$ 1, 1,5406 Å
Detector:	Lynx Eye
Filtro K $\beta$ :	Níquel
Comienzo 2 $\theta$ :	3,0°
Final 2 $\theta$ :	40,0°
Tamaño de la etapa:	0,016°
Corriente:	40 mA
Tensión:	40 kV
Tipo de barrido:	Acoplado cerrado y continuo
Velocidad de giro:	30 rpm
Ranura de divergencia:	0,3°
Ranura de recepción:	3 mm
Tiempo total:	1 hora

*Preparación de muestra:*

Tomar cuatro comprimidos, pulverizar hasta polvo fino usando mortero y mano limpios.

- 5 Rellenar el polvo fino en la cavidad redonda del portamuestras y alisar la superficie con placa/portaobjetos para obtener superficie lisa. La superficie de la muestra debería estar en paralelo con la superficie del portamuestras. Limpiar los bordes exteriores del portamuestras con pañuelo de papel para evitar contaminaciones de la muestra.
- 10 Colocar el portamuestras preparado sobre la fase de muestra del instrumento de XRD y analizar según el método anterior a temperatura ambiente.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de comprimido, que comprende a) una forma cristalina de bilastina, en donde la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07  $\pm$  0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua, en donde la carga soluble en agua es un azúcar, y en donde la composición se prepara mediante granulación seca de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y opcionalmente c), y compresión de los gránulos para dar un comprimido, o compresión directa de una mezcla de los componentes que comprende a), b) y opcionalmente c).
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se prepara mediante granulación seca que comprende mezcla de los componentes de la reivindicación 1, compactación con rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos para dar un comprimido.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende además un disgregante, un deslizante y/o un lubricante.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la carga soluble en agua es manitol.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la carga soluble en agua es lactosa.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende un disgregante seleccionado entre almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, almidón pregelatinizado, o crospovidona, preferentemente almidón glicolato sódico o crospovidona.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende un deslizante, que es dióxido de silicio, preferentemente como sílice anhidro coloidal, aluminometasilicato de magnesio y/o talco, preferentemente una combinación de dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende un lubricante, que es estearato de magnesio.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una forma cristalina de bilastina, en la que la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07  $\pm$  0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, una carga soluble en agua, una carga insoluble en agua, un disgregante, un deslizante y un lubricante, en donde la carga soluble en agua es D-manitol y el deslizante es sílice anhidro coloidal o una combinación de dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la carga soluble en agua es D-manitol, la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina, el disgregante es almidón glicolato sódico, el deslizante es sílice anhidro coloidal o una combinación de sílice anhidro coloidal y aluminometasilicato de magnesio, y el lubricante es estearato de magnesio.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el comprimido es un comprimido de liberación inmediata recubierto o no recubierto, preferentemente no recubierto.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria.
14. Método para preparar una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende:
- a. granulación seca de una mezcla y compresión de los gránulos para dar un comprimido, en donde la mezcla comprende a) una forma cristalina de bilastina, en donde la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y 18,07  $\pm$  0,2 grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua, en donde la carga soluble en agua es un azúcar, preferentemente en donde el método comprende mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c), compactación con rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos para dar un comprimido; o
- b. compresión directa de una mezcla para dar un comprimido, en donde la mezcla comprende a) una forma

## ES 2 813 561 T3

cristalina de bilastina, en donde la forma cristalina tiene picos característicos a 6,53, 15,24, 15,86 y  $18,07 \pm 0,2$  grados 2-teta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua, en donde la carga soluble en agua es un azúcar.

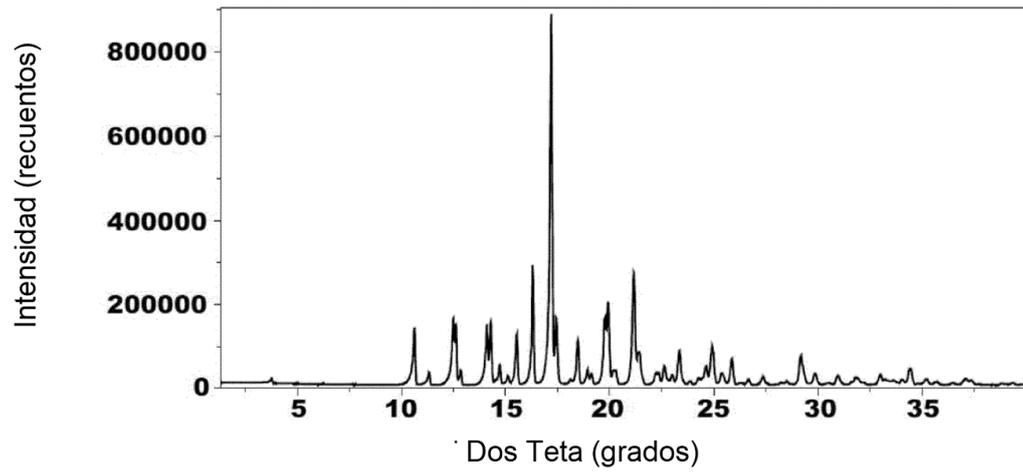


FIG. 1

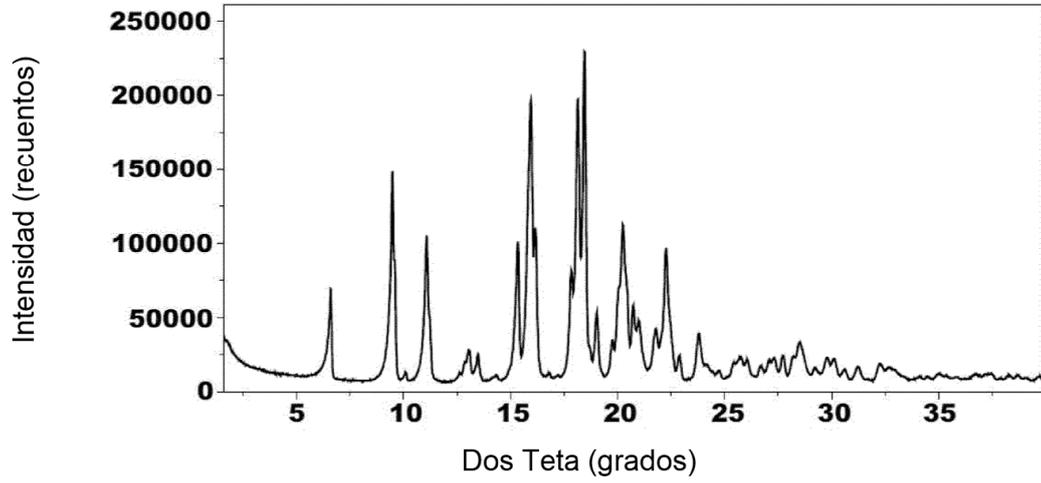
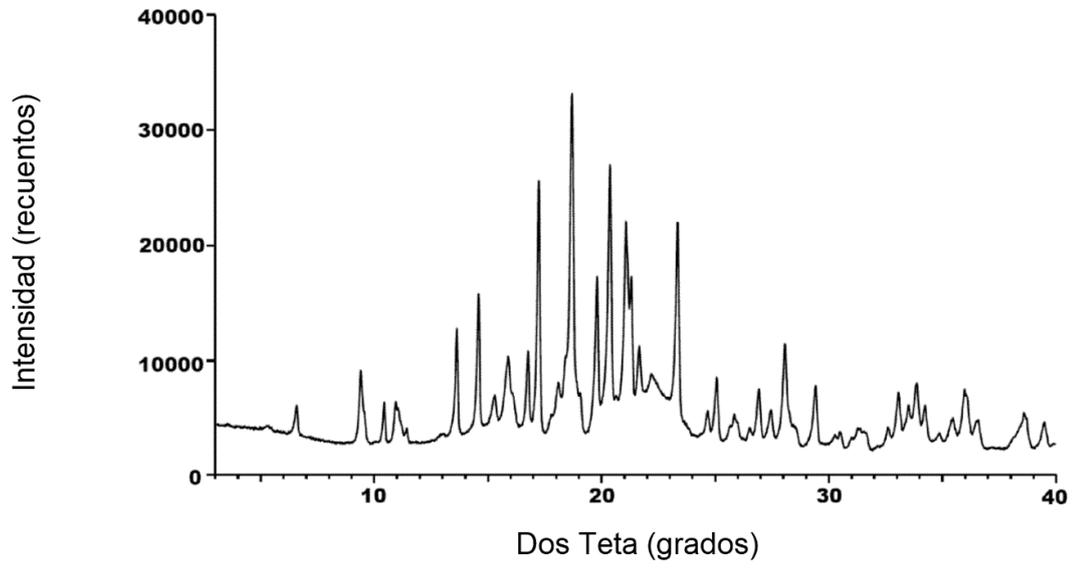
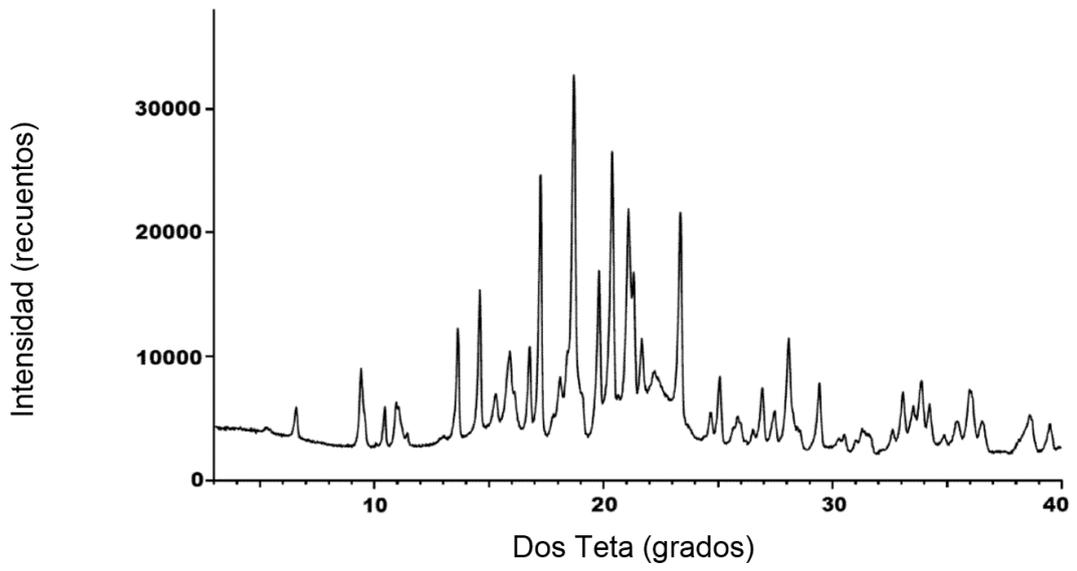


FIG. 2



**FIG. 3**



**FIG. 4**

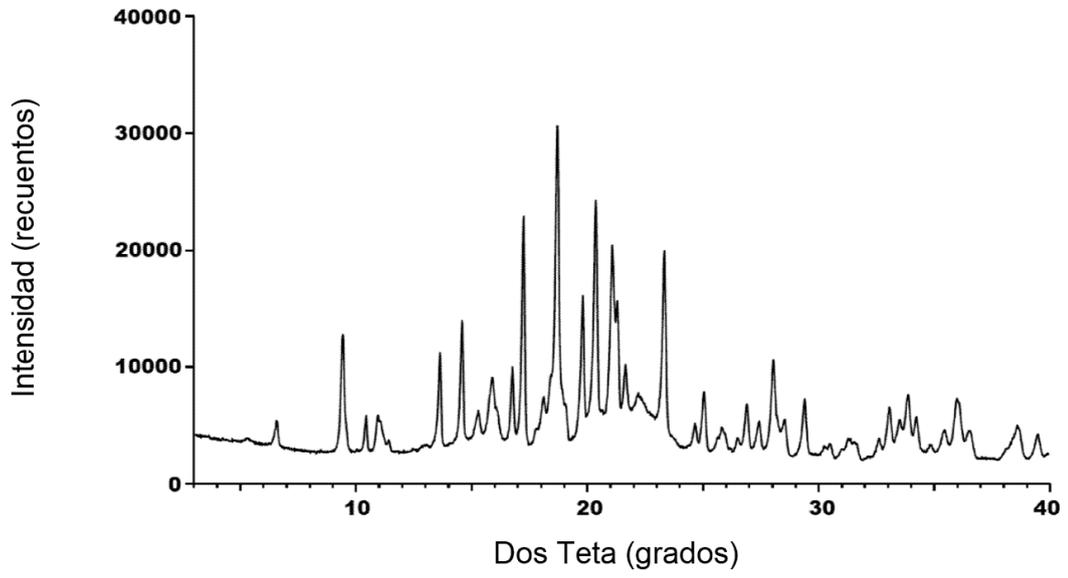
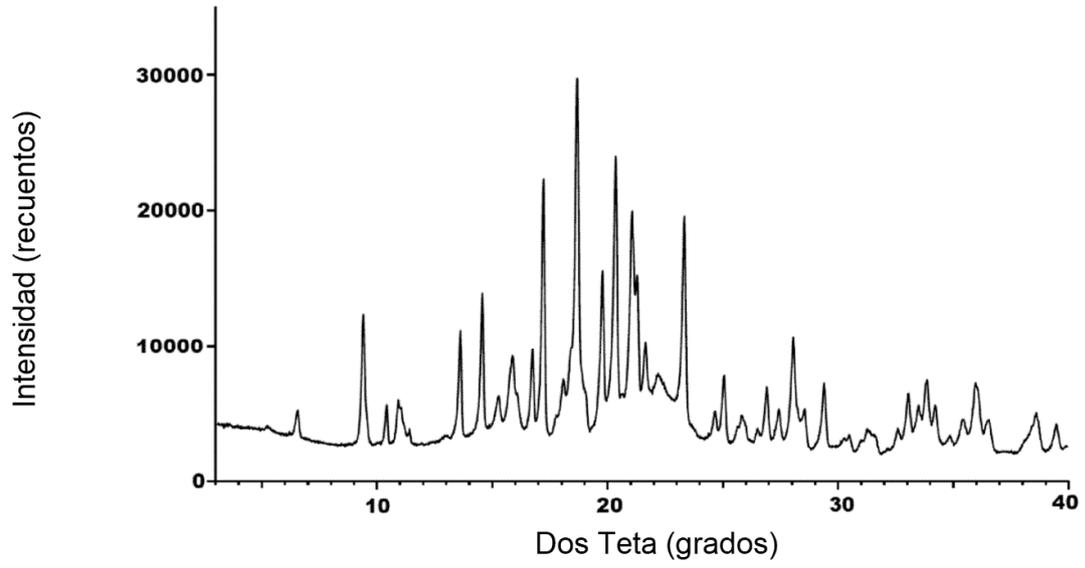
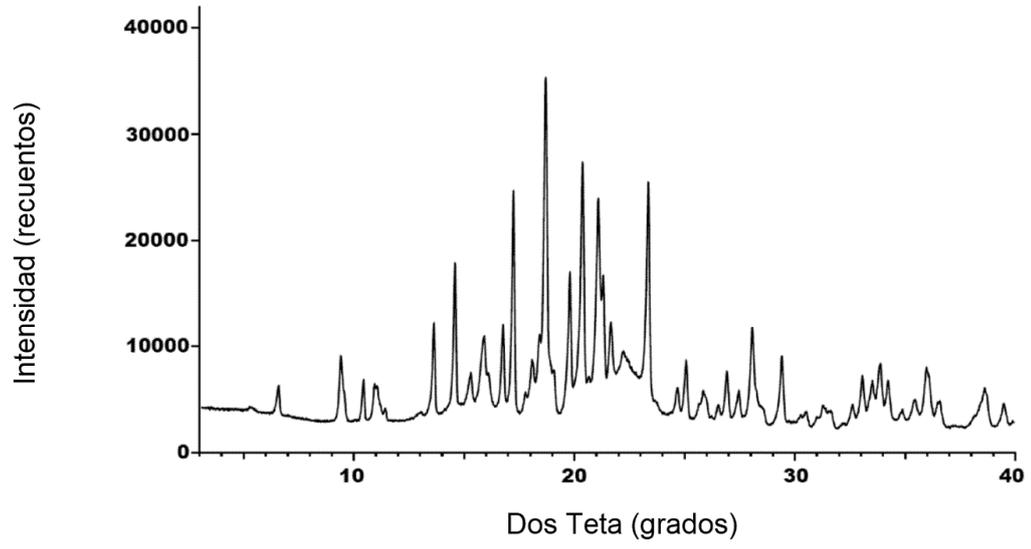


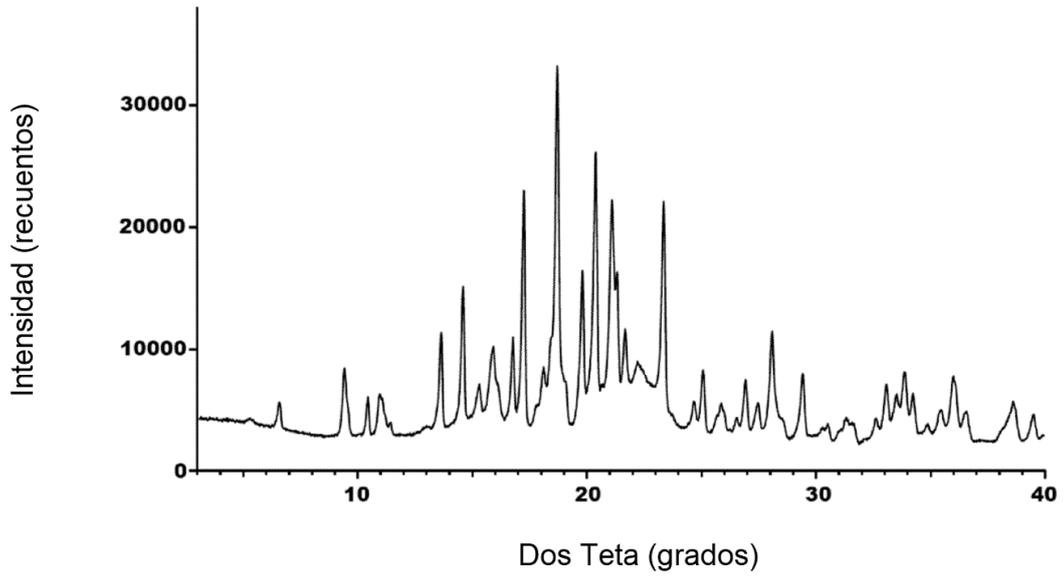
FIG. 5



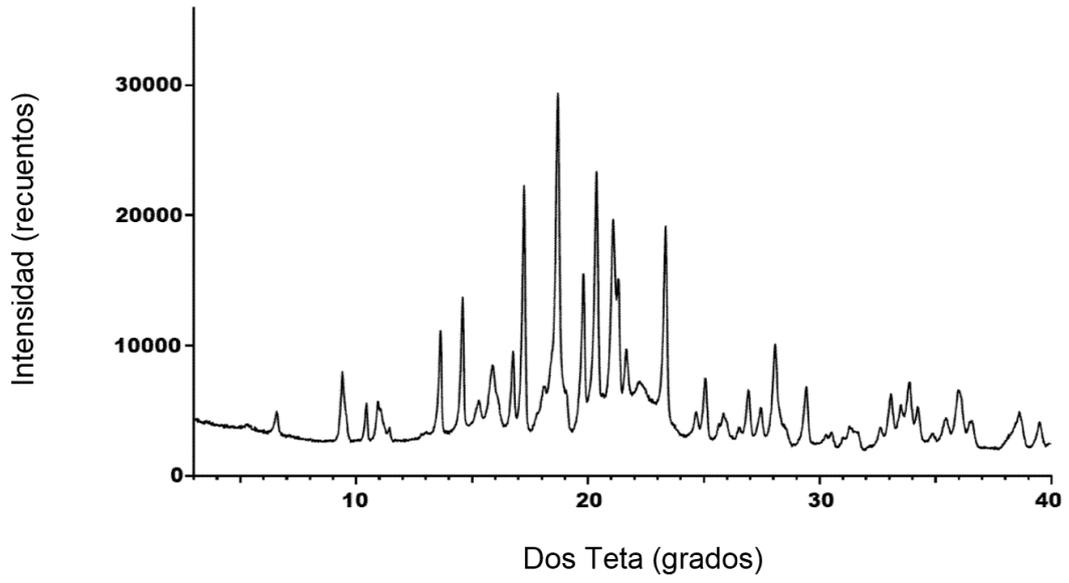
**FIG. 6**



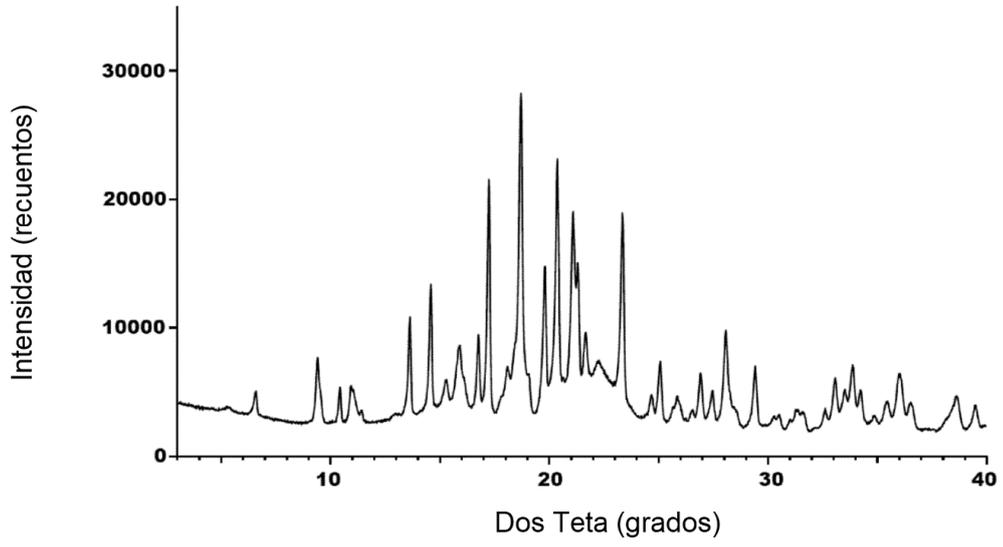
**FIG. 7**



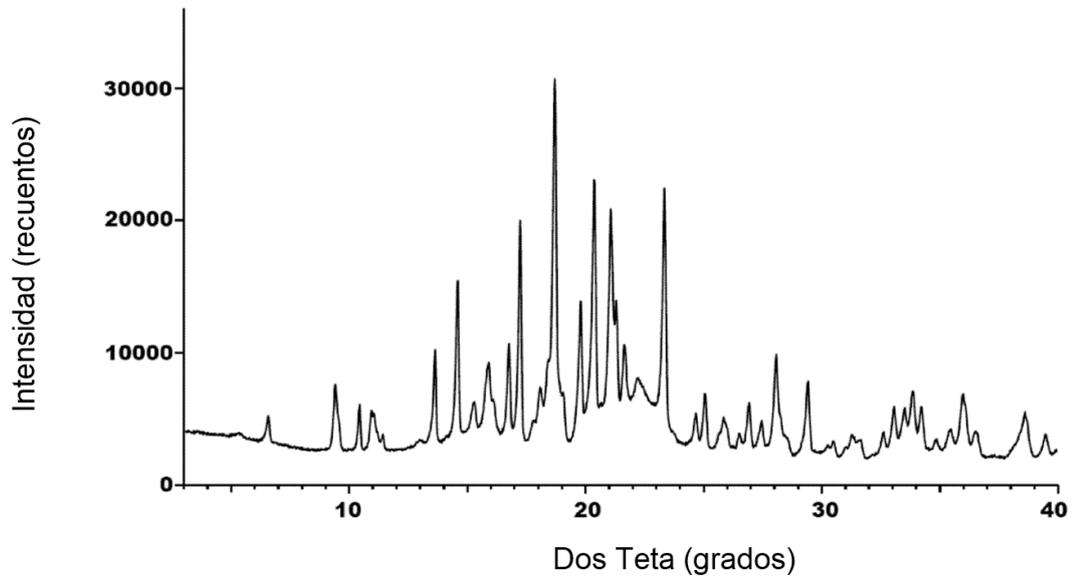
**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**



**FIG. 11**