

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 756**

21 Número de solicitud: 201990076

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

18.12.2018

30 Prioridad:

18.12.2017 IN 201711045443

02.11.2018 IN 201811041577

30.01.2018 EP 18154203

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.07.2020

71 Solicitantes:

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

54 Título: **Composición farmacéutica en comprimido que comprende la forma 3 de bilastina y una carga soluble en agua**

57 Resumen:

Composición farmacéutica en comprimido que comprende la forma 3 de bilastina y una carga soluble en agua.

La invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende a) una forma cristalina de bilastina según la forma cristalina 3 (polimorfo), en donde la forma cristalina tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 $\pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua. La invención se refiere, además, a un método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende la granulación en seco de una mezcla de los componentes del comprimido y la compresión de los gránulos formando un comprimido, o la compresión directa de una mezcla formando un comprimido. La invención se refiere además al uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria.

ES 2 773 756 A2

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica en comprimido que comprende la forma 3 de bilastina y una carga soluble en agua

5

La invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende a) una forma cristalina de bilastina según la forma cristalina 3 (polimorfo), en donde la forma cristalina tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua. La invención se refiere además a un método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido que comprende la granulación en seco de una mezcla de los componentes de comprimido y la compresión de los gránulos formando un comprimido, o la compresión directa de una mezcla formando un comprimido. La invención se refiere además al uso médico de la composición farmacéutica en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria.

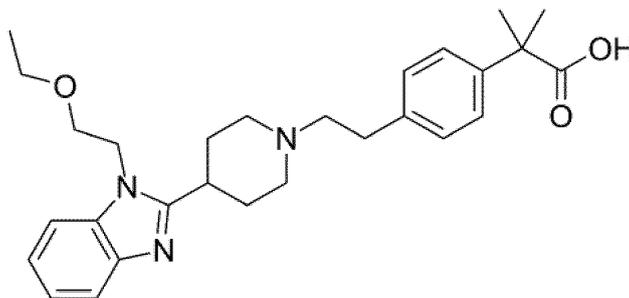
10

15

Antecedentes de la invención

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

20



La bilastina es un antagonista de la histamina no sedante de acción prolongada con afinidad antagonista por receptores H_1 periféricos selectivos y sin afinidad por receptores muscarínicos. Su eficacia es similar a cetirizina, fexofenadina y desloratadina. La bilastina se puede clasificar en el mismo grupo químico que muchos de los nuevos antihistamínicos a la venta, aunque no deriva estructuralmente, ni es un metabolito o enantiómero de cualquiera de ellos, sino una molécula original diseñada con la intención de satisfacer todos los requisitos de un antihistamínico de segunda generación.

25

30

La desarrolló FAES Farma (nombre antiguo: Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos SA). La bilastina está autorizada en la UE para dosis de 20 mg una vez al día para el alivio de síntomas de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria en adultos y adolescentes. FAES y su socio europeo de licencias Menarini, comercializan la bilastina bajo diferentes nombres comerciales, por ejemplo como Bilaska en Francia y como Bitosen en Alemania. La bilastina fue desvelada por primera vez en el documento de patente EP0818454.

El documento de patente EP1505066 desvela una forma polimórfica de bilastina, descrita como la forma polimórfica 1. Según el documento de patente EP1505066, la bilastina puede existir en tres formas polimórficas diferentes, denominadas polimorfo 1, polimorfo 2 y polimorfo 3. El procedimiento descrito en el documento de patente EP818454 genera una mezcla de polimorfos 2 y 3. El polimorfo 2, el polimorfo 3, y su mezcla, se convierten posteriormente en el polimorfo 1 mediante los procedimientos del documento de patente EP1505066, como se muestra en los Ejemplos 1-5.

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

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

El documento SK 7066 Y1 (Zentiva) desvela la preparación de novedosas formas de hidrato de bilastina denominadas forma A de dihidrato y la forma B de dihidrato y sus datos de XRD. No se desvelan formulaciones o composiciones farmacéuticas particulares.

El documento de patente WO 2017/017301 (Urquima) desvela la preparación de algunas formas de hidrato de bilastina, por ejemplo las formas alfa y eta, así como la preparación de las formas polimórficas 1, 2, y 3 y sus datos de XRD, IR y DSC. Según el documento de patente WO 2017/017301, las formas polimórficas puras 1 y 2 de bilastina y los hidratos alfa y eta son estables con el almacenamiento, mientras que la forma 3 se convierte

parcialmente en la forma 1 que conduce a una mezcla de la forma 3 con la forma 1 después de 1 mes de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR (condiciones a largo plazo de ICH) y a 40 °C/75 % de HR (condiciones aceleradas de ICH), y la transformación de fase aumenta más después de 2 meses en condiciones aceleradas para proporcionar una mezcla de la forma 1 con la forma 3. El Ejemplo 10 del documento de patente WO 2017/017301 desvela formulaciones farmacéuticas usando el las formas de hidrato alfa y eta y con la forma pura 2 (forma polimórfica 2). Las formulaciones contienen los mismos excipientes que el producto de referencia, como se describe en el PAR, mencionado anteriormente. No se desvelan formulaciones de la forma 3. El patrón de XRD de la forma de hidrato alfa en el documento de patente WO 2017/017301 es esencialmente el mismo que el patrón de XRD de la forma de dihidrato A, desvelada en el documento de patente SK 7066 Y1 (Zentiva), que conduce a la conclusión final de que el “hidrato alfa” es la misma forma que la “forma de dihidrato A”, solo con un nombre diferente.

El documento de patente WO2017/167949 (KRKA) desvela novedosas formas de hidrato K1 y K2 de bilastina. No se desvelan formulaciones o composiciones farmacéuticas particulares. Las mismas formas K1 y K2 se desvelan en la divulgación de IP.com IPCOM000247653D, junto con una forma pura adicional denominada “K3”, caracterizada por datos de XRD, FT-IR y DSC. El patrón de XRD de la forma K3 en la Figura 11 de IPCOM000247653D es esencialmente el mismo que el patrón de XRD de la forma 3, desvelado en la Figura 7 del documento de patente WO 2017/017301 (Urquima), que conducen a la conclusión de que la “forma K3” es la misma forma que la “forma 3”, solo con un nombre diferente. No se desvelan formulaciones o composiciones farmacéuticas particulares.

El documento de patente CN106692090A (VENTUREPHARM AVENTIS PHARMA) desvela comprimidos de bilastina y métodos para su producción basados en granulación en húmedo. Se menciona el uso de silicato de magnesio y aluminio como lubricante. No se desvela información sobre las formas polimorfas preferidas de bilastina.

A pesar de que se proporcionan diversas formas polimorfas de bilastina y composiciones farmacéuticas que las comprenden, se requieren desarrollos adicionales para medios mejorados o más eficientes de formulación de bilastina usando un método simplificado y fiable para proporcionar formulaciones estables para administración médica.

35

Sumario de la invención

En vista del estado de la técnica, el problema técnico que subyace a la invención era la provisión de medios mejorados o alternativos para composiciones farmacéuticas que comprenden bilastina que no presenten las desventajas del estado de la técnica. Un objetivo adicional de la invención era la provisión de medios simplificados para formular bilastina, preferentemente medios simplificados para formular la forma polimorfa 3 de bilastina, en una composición estable.

Este problema se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas de la presente invención las proporcionan las reivindicaciones dependientes.

La invención, por tanto, se refiere a una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta 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 una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que dicha composición se prepara mediante la granulación en seco de una mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c) y la compresión de los gránulos formando un comprimido. En una realización preferida, el método se caracteriza por mezcla de los componentes a), b) y opcionalmente c), compactación por rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos formando un comprimido.

La granulación en seco de la mezcla representa un enfoque establecido, rentable, fiable y de alto rendimiento hacia la formulación, que representa una mejora en la eficiencia y fiabilidad con respecto a los métodos alternativos de producción, por ejemplo, en comparación con la granulación en húmedo seguido por una formación de comprimidos posterior. En una realización, la granulación en seco de la presente invención representa además una descripción inherente de las características estructurales de la composición de comprimido.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica se caracteriza por que la composición se prepara mediante la compresión directa de una mezcla en polvo de los componentes de a), b) y opcionalmente c). La compresión directa de una mezcla en polvo

representa un enfoque directo, rentable, fiable y de alto rendimiento hacia la formulación, que representa una mejora en la eficiencia y fiabilidad con respecto a los métodos alternativos de producción, por ejemplo en comparación con la granulación en húmedo, seguida por una formación de comprimidos posterior. En una realización, la compresión directa de la presente invención representa además una descripción inherente de las características estructurales de la composición de comprimido.

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

En una realización de la invención, 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.

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

Como se describe en el documento de patente EP0818454, los métodos conocidos para la fabricación del compuesto bilastina pueden conducir a la producción de los polimorfos 2 y/o 3 de bilastina. El documento de patente EP1505066 enseña posteriormente la producción del polimorfo 1 a partir de los polimorfos 2 y/o 3 teniendo que realizar etapas adicionales. La forma polimorfa 3 también parece que se fabrica usando técnicas más directas en comparación con la forma 1 o la forma 2, representando así un punto de partida mejorado para generar una opción simplificada y alternativa para producir una composición de bilastina. Sin embargo, según el documento de patente WO 2017/017301, las formas polimórficas puras 1 y 2 de bilastina son estables con el almacenamiento, mientras que la forma 3 se convierte parcialmente en la forma 1 que conduce a una mezcla de la forma 3 con la forma 1 después de 1 mes de almacenamiento en condiciones a largo plazo y aceleradas de ICH.

Para simplificar la producción de una composición farmacéutica que comprende bilastina, se seleccionaron las formas polimorfas 2 y 3 para estudios de formulación adicionales, debido a la ausencia del requisito de procesamiento químico adicional que de otro modo se requeriría para la producción del polimorfo 1.

Durante la micronización de la forma pura polimórfica 2, sorprendentemente se observa la presencia de la forma 3 y de la forma de dihidrato A como impurezas polimórficas después de la molienda de chorro: dos de cinco lotes del API micronizado han mostrado la
5 contaminación de la forma 2 con la forma 3 y la forma de dihidrato A. Como sorpresa adicional, el análisis de XRD del API forma 3 de bilastina antes y después de la micronización muestra que el API sigue en la forma polimórfica 3 sin cambios durante el proceso de micronización.

10 Por tanto, para simplificar la producción de una composición farmacéutica que comprende bilastina, se seleccionó el polimorfo 3 para estudios de formulación adicionales, debido a la ausencia del requisito de procesamiento químico adicional que de otro modo se requeriría para la producción del polimorfo 1, y ya que era más estable, en comparación con la forma 2, durante la micronización y permite mayor libertad en la selección del tamaño de partículas
15 requerido.

Así, un objetivo de la invención era identificar una composición estable simplificada de bilastina y un método de fabricación de una composición estable de bilastina con propiedades adecuadas de disgregación y disolución basadas en la forma polimorfa 3.

20 Cuando se formuló la forma polimorfa 3 de bilastina usando excipientes similares a los del producto de referencia, los perfiles de disolución fueron incompletos en comparación con el producto de referencia, como se puede determinar a partir de los estudios de disolución de más adelante. A pesar de que muestran disgregación aceptable, la disolución de las
25 formulaciones usando la forma polimorfa 3 y los excipientes de la formulación comercial presentaba, de manera sorprendente, un retraso significativo cuando se comparó con las formulaciones comerciales usando el polimorfo 1.

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

Como sorpresa adicional, las composiciones de comprimido inventivas preparadas usando
35 la forma polimórfica 3 son estables y no se observa conversión en la forma 1 después de almacenamiento de estabilidad acelerada, a pesar del estado de la técnica que enseña

cierta inestabilidad polimórfica de la forma 3. La composición comparativa que contiene API de la forma 2 almacenado en condiciones de estrés en el estudio ASAP ha mostrado cierta contaminación con trazas de la forma de dihidrato A, mientras que la composición inventiva que comprende la forma 3 de bilastina sigue sin cambiar en las mismas condiciones.

5

La incorporación de una carga soluble en agua, tal como los azúcares enumerados en el presente documento, es, por tanto, una realización preferida de las formulaciones descritas en el presente documento empleando la forma polimorfa 3. Fue completamente inesperado que una carga soluble en agua permitiera la disolución mejorada del API, cuando la presencia o ausencia de dicha carga soluble en agua no es determinante de la disgregación del comprimido.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento en forma de un comprimido, que comprende a) una forma cristalina 3 de bilastina, b) una carga soluble en agua, preferentemente un azúcar, tal como lactosa o manitol, y c) un deslizante.

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

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 3 es estabilizada por el 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 los documentos de patente SK 7066 Y1 y WO 2017/017301.

Se ha mostrado que la presencia de aluminometasilicato de magnesio transmite múltiples beneficios a las composiciones de la presente invención, y muestra una sinergia inesperada con bilastina. El aluminometasilicato de magnesio también funciona como un deslizante, proporcionando propiedades deslizantes eficaces que mejoran la fluidez de la mezcla de componentes antes de la formulación como un comprimido. Además, el aluminometasilicato de magnesio no altera las propiedades de disolución mejoradas de la bilastina logradas empleando una carga soluble en agua, como se trata con detalle más adelante. Además, el aluminometasilicato de magnesio ejerce una prevención de la conversión de la forma

cristalina 3 en las formas de hidrato de bilastina, potenciando así la estabilidad del API.

Además, se podrían mantener durante periodos de tiempo más largos las propiedades de disolución mejoradas de los comprimidos que comprenden las cargas solubles en agua, como se desvela en el presente documento, generando así un conjunto más estable de las propiedades de disolución, incorporando un deslizante en el comprimido, seleccionado preferentemente de dióxido de silicio, preferentemente como sílice anhídrica coloidal, aluminometasilicato de magnesio y/o talco. Fue completamente inesperado que la incorporación de un deslizante, lo más preferentemente dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio, permitiera el mantenimiento de las beneficiosas propiedades de disolución permitidas por las cargas solubles en agua durante largos periodos de tiempo.

Así, la combinación de una carga soluble en agua con un deslizante como se describe en el presente documento, basado preferentemente en los ejemplos particulares y las realizaciones específicas desveladas en el presente documento, proporcionaría un efecto sinérgico, es decir, la disolución mejorada del API bilastina cuando se presenta como polimorfo 3, combinado con la estabilidad prolongada de estas propiedades de disolución. Un experto no habría derivado ni una sugerencia ni motivación del estado de la técnica de que los excipientes como se describen en el presente documento condujeran a esta combinación de efectos.

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 un azúcar, proporciona un potenciamiento inesperado de la disolución mejorada.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta 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 anhídrica coloidal o una combinación de sílice anhídrica coloidal y aluminometasilicato de magnesio.

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

carga insoluble en agua es celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina se va a considerar una realización preferida no limitante.

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

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

15 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 glicolato sódico de almidón, el deslizante es sílice anhidra coloidal o una combinación de sílice anhidra coloidal y aluminometasilicato de magnesio, y el lubricante es estearato de magnesio.

20 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 composición farmacéutica comprende o consiste en:

- 25 - Bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 10-20 %, preferentemente 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- Manitol en una cantidad del 40-70 %, preferentemente 50-65 %, más preferentemente 61 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 10-30 %, preferentemente 12-20 %, más preferentemente 14 %;
- 30 - Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 2,5-4,5 %, más preferentemente 4 %;
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 2-4 %, más preferentemente 2,8 %; y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %, más
35 preferentemente 1,6 %.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende o consiste en:

- Bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 10-20 %, preferentemente 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- Manitol en una cantidad del 40-70 %, preferentemente 50-65 %, más preferentemente 58 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 10-30 %, preferentemente 15-25 %, más preferentemente 20 %;
- Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 0,5-2 %, más preferentemente 1,20 %;
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 0,5-2 %, más preferentemente 0,8 %;
- Aluminometasilicato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %, más preferentemente 2 %; y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %, más preferentemente 1,6 %.

En una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende o consiste en:

- Bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 10-20 %, preferentemente 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- Manitol en una cantidad del 40-70 %, preferentemente 50-65 %, más preferentemente 61 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 10-30 %, preferentemente 12-20 %, más preferentemente 14 %;
- Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 2,5-4,5 %, más preferentemente 4 %;
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 0,5-2 %, más preferentemente 0,8 %;
- Aluminometasilicato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %, más preferentemente 2 %; y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %, más preferentemente 1,6 %.

En una realización preferida, la composición se refiere preferentemente a BIL/FON2, BIL/F3, BIL/F4 y BIL/F6, o formulaciones alternativas basadas estrechamente en estas realizaciones, como se demuestra a continuación, en composiciones particulares con

cantidades de componentes que se encuentran dentro de los intervalos indicados por los parámetros de “% de intervalo” desvelados a continuación.

5 También se puede considerar que las siguientes realizaciones engloban realizaciones adicionales de la invención en las que se emplean las cantidades indicadas de los componentes, pero se usan cargas solubles en agua alternativas, cargas insolubles en agua, disgregantes, deslizantes y/o lubricantes, distintos de los componentes específicos desvelados a continuación.

10 **Realizaciones basadas en BIL/FON2:**

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
		Función	mg/comprimido	% en peso	Intervalo de % preferido
1	Bilastina (internamente)	API	20,05	16,04 %	10-20
2	Manitol Ph. Eur. (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	76,50	61,20 %	40-70
3	Celulosa, Microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	17,95	14,36 %	10-30
4	Glicolato sódico de almidón Ph. Eur. (Explotab®)	Disgregante	5,00	4,00 %	0,1-5
5	Sílice, coloidal anhidra Ph. Eur. (Aerosil®200 Pharma)	Deslizante	2,50	2,00 %	0,1-5
6	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
	Etapa B (Lubricación)				
1	Sílice, coloidal anhidra Ph. Eur. (Aerosil®200 Pharma)	Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
2	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	Peso de comprimido (mg):		125,00	100,00 %	100,00 %

Realizaciones basadas en BIL/F3 y BIL/F4:

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
	Etapa A (mezcla y granulación en seco)	Función	mg/comprimido	% en peso	Intervalo de % preferido
1	Bilastina (internamente)	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	Glicolato sódico de almidón Ph. Eur. (Explotab®)	Disgregante	1,50	1,20 %	0,1-5

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
5	Sílice, coloidal anhidra 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
Etapa B (Lubricación)					
1	Sílice, coloidal anhidra 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
Peso de comprimido (mg):			125,00	100,00 %	100,00 %

Realizaciones basadas en BIL/F6:

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
	Etapa A (mezcla y granulación en seco)	Función	mg/comprimido	% en peso	Intervalo de % preferido
1	Bilastina (internamente)	API	20,05	16,04 %	10-20
2	Manitol Ph. Eur. (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	76,50	61,20 %	40-70

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido			
3	Celulosa, microcristalina Ph. Eur. (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	17,95	14,36 %	10-30
4	Glicolato sódico de almidón Ph. Eur. (Explotab®)	Disgregante	5,00	4,00 %	0,1-5
5	Aluminometasilicato de magnesio Ph. Eur. (Neusilin® US2)	Deslizante	2,50	2,00 %	0,1-5
6	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	Etapa B (Lubricación)				
1	Sílice, coloidal anhidra Ph. Eur. (Aerosil®200 Pharma)	Deslizante	1,00	0,80 %	0,1-5
2	Estearato de magnesio Ph. Eur. (Valtris)	Lubricante	1,00	0,80 %	0,1-5
	Peso de comprimido (mg):		125,00	100,00 %	100,00 %

En las posibles realizaciones basadas en BIL/FON2, BIL/F3, BIL/F4 y BIL/F6, la cantidad total de deslizante y/o lubricante, añadida ya sea en la etapa A y/o en la etapa B, es preferentemente del 0,1-5 % basado en el peso total de todos los componentes del comprimido.

5

La invención se refiere además a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso como un medicamento en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria. Así, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento en la fabricación de un

10

medicamento para el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria. La invención se refiere además a un método de tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica según la composición descrita en el presente documento, preferentemente una composición que
5 comprende una cantidad terapéuticamente relevante o eficaz de bilastina.

La invención se refiere además a un método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende la granulación en seco de una mezcla y la compresión de los gránulos formando un comprimido, en donde la mezcla
10 comprende a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 \pm 0,2 grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua y opcionalmente c) una carga insoluble en agua.

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

20 Es sorprendentemente ventajoso un método de granulación en seco con respecto a minimizar el impacto de la variabilidad del API en el procesamiento.

La invención se refiere además a un método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende la compresión directa de una
25 mezcla en polvo, en donde dicha mezcla en polvo comprende a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 \pm 0,2 grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua y opcionalmente c) una carga insoluble en agua.

30 Como se muestra más abajo en más detalle, en forma de ejemplos, el método de la presente invención permite un enfoque directo, rentable, fiable y de alto rendimiento hacia la formulación de bilastina, que representa una mejora en la eficiencia y fiabilidad con respecto a las alternativas de producción. El método es capaz de producir formulaciones estables de
35 bilastina, con excelente uniformidad de contenido dentro de los límites de especificación según la Farmacopea Europea 2.9.40 independiente de cambios en los parámetros de mezcla (tiempo de prelubricación, tiempo de lubricación y velocidad de la mezcladora).

En algunas realizaciones, no se emplean granulación en húmedo u otros métodos que implican componentes de procesamiento con humedad. Se prefieren métodos de producción en seco, tales como la granulación en seco o la compresión directa. Como se muestra a
5 continuación, los experimentos se han realizado usando los métodos de granulación en húmedo y las composiciones descritas en el documento de patente CN106692090A. Estos experimentos revelan que la granulación en húmedo de cualquiera de las formas polimórficas 2 o 3 en las composiciones que allí se describen conduce a la conversión en la
10 “Forma alfa” como se describe en documento de patente WO 2017/017301, de otro modo conocido como la “Forma de dihidrato A”. Además, la granulación en húmedo parece tener un efecto perjudicial sobre las propiedades de disolución del API.

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

- 15
- Dispensar los componentes de mezcla, que comprenden preferentemente a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 \pm 0,2 grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua y opcionalmente c) una carga insoluble en
20 agua;
 - Tamizar la bilastina y la(s) carga(s) como una mezcla a través de una malla adecuada;
 - Opcionalmente, tamizar el disgregante, deslizante(s) y lubricante por separado a través de una malla adecuada (esta etapa también se puede combinar con la etapa anterior, que permite una única etapa de tamizado);
 - 25 - Cargar los materiales anteriores (preferentemente con la excepción del lubricante o con solo una porción del lubricante) en una mezcladora y mezclar durante tiempo suficiente para mezclar los componentes (mezcla pre-lubricación);
 - Granulación en seco de la mezcla, preferentemente usando compactación por rodillo;
 - Opcionalmente, molienda de los gránulos para lograr el tamaño de gránulo deseado;
 - 30 - Opcionalmente, añadir el lubricante (si no se ha incorporado ya o añadir la porción restante del lubricante) o una combinación de lubricante con deslizante(s) y continuar la mezcla durante tiempo suficiente para mezclar los gránulos con el lubricante o la combinación de lubricante con deslizante(s) (mezcla de lubricación);
 - Comprimir los gránulos en comprimidos usando los gránulos (lubricados) de la etapa
35 previa.

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

- Dispensar los componentes de mezcla, que comprende preferentemente a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua y opcionalmente c) una carga insoluble en agua;
- Tamizar la bilastina y la(s) carga(s) como una mezcla a través de una malla adecuada;
- Opcionalmente, tamizar el disgregante, deslizante(s) y lubricante por separado a través de una malla adecuada;
- Cargar los materiales anteriores, preferentemente con la excepción del lubricante, en una mezcladora y mezclar durante tiempo suficiente para mezclar los componentes (mezcla pre-lubricación);
- Opcionalmente, añadir el lubricante (si no se ha incorporado ya) y continuar la mezcla durante 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 de preparación de la composición farmacéutica se caracteriza por que la mezcla pre-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 de preparación de 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 de preparación de la composición farmacéutica se caracteriza por que la mezcla se realiza en una mezcladora con 5-100 rpm, preferentemente 5-40 rpm, en particular 10, 20 o 30 rpm de velocidad de mezcla.

Descripción detallada de la invención

“Bilastina” o (nombre ácido 2-[4-(2-(4-(1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-1-il)etil)fenil]-2-metilpropiónico), registrado con el número CAS 202189-78-4, se conoce como un fármaco antihistamínico de segunda generación para el tratamiento de rinoconjuntivitis

alérgica y urticaria (ronchas). Ejerce su efecto como un antagonista de receptores selectivos de histamina H1, y tiene una eficacia similar a cetirizina, fexofenadina y desloratadina. La bilastina está autorizada en la Unión Europea para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.

5

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

10

La bilastina o sus polimorfos también se pueden preparar como una sal farmacéutica. Los ejemplos de sales farmacéuticas aceptables de bilastina que pueden estar contenidas como un principio activo en una forma farmacéutica oral sólida incluyen la 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. Los ejemplos de solvato incluyen solvatos con agua, alcohol etílico o similares.

15

20

Las formas polimorfas 1, 2 y 3 de bilastina se conocen del estado de la técnica, por ejemplo, en las descripciones de los documentos de patente EP1505066, WO 2014/026657 y WO 2017/017301.

25

Se pueden usar indistintamente todas las referencias a la “forma de polimorfo I”, “forma de polimorfo 1”, “polimorfo 1”, “polimorfo I”, “forma 1” o “forma I”, “forma cristalina 1” o “forma cristalina I” o similares.

30

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

XRPD ([θ 2 θ .] (% de 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 (11,5),

35

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 de patente WO2017/017301 muestra el patrón de XRD de la forma 1 con las mismas posiciones de pico que el patrón de la forma 1 desvelada en la
5 Figura 7 del documento de patente WO 2014/026657.

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

10

Para la monitorización de la presencia de la forma 1 de bilastina en los comprimidos, los picos más adecuados son los reflejos característicos y no interferentes en 12,47 y/o $14,08 \pm 0,2^\circ$ 2 Theta.

15 Se conoce la forma de dihidrato A de bilastina del estado de la técnica, por ejemplo en la descripción del documento de patente SK 7066 Y1. Según el documento de patente SK 7066 Y1, la forma de dihidrato A tiene picos característicos en 8,1, 11,5, 13,8, 17,6, 20,0, 21,1 y $23,2 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo. Según la Tabla 1 del documento de patente SK 7066 Y1, se mide la siguiente intensidad relativa en
20 estas posiciones: XRPD ($[\circ$ 2Th.] (% de int. rel.)): 8,26 (10,5), 8,06 (100,0), 10,86 (20,8), 11,50 (45,7), 12,15 (20,2), 13,84 (50,5), 17,59 (77,4), 18,52 (47,0), 18,76 (41,0), 20,04 (33,9), 21,08 (32,1), 23,22 (19,6), 26,17 (17,5).

Sin embargo, por el análisis de la forma de dihidrato A por parte de los presentes inventores,
25 parece que es evidente un error en la lista proporcionada en el documento de patente SK 7066 Y1. No existe pico en el patrón de XRD visible en 8,1. Basándose en la separación d de 10,155, la posición calculada debe ser $8,70^\circ$ 2Th. Este valor está en línea con las mediciones de los presentes inventores, donde no está presente pico en 8,1, pero es visible un fuerte pico en aproximadamente $8,7^\circ$ 2Th.

30

El documento de patente WO 2017/017301 (Urquima) desvela la preparación de la forma de hidrato alfa de bilastina y sus datos de XRD, IR, y DSC. El patrón de XRD de la forma de hidrato alfa en el documento de patente WO 2017/017301 es esencialmente el mismo que el patrón de XRD de la forma de dihidrato A, desvelada en el documento de patente SK 7066
35 Y1 (Zentiva), que conduce a la conclusión de que el "hidrato alfa" es la misma forma que la "forma de dihidrato A", solo con un nombre diferente.

Según la presente invención, la forma de dihidrato A tiene picos característicos en 8,7, 11,5, 13,8, 17,6, 20,0, 21,1 y $23,2 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo. Además, la forma de dihidrato A tiene picos característicos adicionales en 8,3, 10,9, 5 12,2, 18,5, 18,8 y $26,2 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo. La siguiente intensidad relativa se mide en estas posiciones:

XRPD ($[\theta$ 2Th.] (% de int. rel.)): 8,26 (10,5), 8,70 (100,0), 10,86 (20,8), 11,50 (45,7), 12,15 (20,2), 13,84 (50,5), 17,59 (77,4), 18,52 (47,0), 18,76 (41,0), 20,04 (33,9), 21,08 (32,1), 10 23,22 (19,6), 26,17 (17,5).

Los inventores han preparado la forma de dihidrato A de bilastina por suspensión en agua de la forma 2 de bilastina durante 1 día a temperatura ambiente o 40 °C. Alternativamente, la forma de dihidrato A se prepara por suspensión en agua de la forma 3 de bilastina durante 1 15 día a 40 °C.

Los inventores analizaron la forma de dihidrato A de bilastina y encontraron que la mayoría de los picos característicos estaban presentes en 8,7, 12,2, 13,8 y $17,6 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

20 En comprimidos que contienen la forma cristalina 2 de bilastina y trazas de la forma de dihidrato A de bilastina, solo el pico no interferente de la forma de dihidrato A en $8,7 \pm 0,2$ grados 2-theta es detectable en el patrón de difracción de rayos X de polvo entre los reflejos de la forma cristalina 2 de bilastina y excipientes.

25 En comprimidos que contienen la forma cristalina 2 de bilastina y una menor cantidad de la forma de dihidrato A de bilastina, solo los picos no interferentes de la forma de dihidrato A en 8,7 y $12,2 \pm 0,2$ grados 2-theta son detectables en el patrón de difracción de rayos X de polvo entre los reflejos de la forma cristalina 2 de bilastina y excipientes.

30 Se pueden usar indistintamente todas las referencias a la “forma de polimorfo II”, “forma de polimorfo 2”, “polimorfo 2”, “polimorfo II”, “forma 2” o “forma II”, “forma cristalina 2” o “forma cristalina II” o similares.

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

XRPD ($[\theta^2]$ (% de 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).

5

La Figura 4 del documento de patente WO2017/017301 muestra el patrón de XRD de la forma 2 con esencialmente las mismas posiciones de picos que el patrón de la forma 2 desvelada en la Figura 9 del documento de patente WO 2014/026657.

10 Los inventores también han analizado la forma 2 de bilastina y encuentran que los picos de difracción característicos están presentes en $6,53^\circ$, $15,24^\circ$, $15,86^\circ$ y $18,07^\circ \pm 0,2$ grados 2-theta.

En algunas realizaciones, se pueden emplear dos reflejos adicionales (picos de difracción característicos) en $9,43^\circ$ y $11,04^\circ \pm 0,2$ grados 2-theta, que también son característicos y muy visibles en los análisis de XRPD realizados a pesar de señales de placebo, para una definición de la forma cristalina 2.

15 Preferentemente, los reflejos característicos para la forma 2 son $6,53^\circ$, $9,43^\circ$, $11,04^\circ$, $15,24^\circ$, $15,86^\circ$ y $18,07^\circ \pm 0,2^\circ$ 2Theta.

El patrón de difracción de rayos X de polvo de comprimidos que contienen solo la forma 2 de bilastina como API muestra picos característicos en $6,53^\circ$, $15,24^\circ$, $15,86^\circ$ y $18,07^\circ \pm 0,2^\circ$ 2Theta, mientras que no se observan picos característicos para la forma 1, por ejemplo en $12,47$ y/o $14,08 \pm 0,2^\circ$ 2Theta, y para la forma de dihidrato A, por ejemplo en $8,7 \pm 0,2^\circ$ 2Theta (y opcionalmente en $12,2 \pm 0,2^\circ$ 2Theta).

En realizaciones de la presente invención, se prefiere la forma de polimorfo 3. Se pueden usar indistintamente todas las referencias a la "forma de polimorfo III", "forma de polimorfo 30 3", "polimorfo 3", "polimorfo III", "forma 3" o "forma III", "forma cristalina 3" o "forma cristalina III" o similares.

La Figura 7 del documento de patente WO 2017/017301 desvela el patrón de XRD de la forma polimórfica 3 de bilastina. Según el documento de patente WO 2017/017301, las formas polimórficas puras 1 y 2 de bilastina y los hidratos alfa y eta son estables con el almacenamiento, mientras que la forma 3 se convierte parcialmente en la forma 1 que

35

conduce a una mezcla de la forma 3 con la forma 1 después de 1 mes de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR (condiciones a largo plazo de ICH) y a 40 °C/75 % de HR (condiciones aceleradas de ICH), y la transformación de fases aumenta más después de 2 meses en condiciones aceleradas para proporcionar una mezcla de la forma 1 con la forma 3.

5

IPCOM000247653D desveló los datos de XRD de la denominada “forma K3” de bilastina. El patrón de XRD de la forma K3 en la Figura 11 de IPCOM000247653D es esencialmente el mismo que el patrón de XRD de la Forma 3, desvelado en la Figura 7 del documento de patente WO 2017/017301, que conduce a la conclusión de que la “forma K3” es la misma que la “forma 3”, solo con un nombre diferente. Según IPCOM000247653D, esta forma de bilastina se caracteriza por una lista corta de 3 picos característicos en 15,7, 17,7, y 20,2 ± 0,2° 2-theta o por una lista más larga preferida de 10 picos en 6,5, 9,3, 10,9, 12,8, 15,7, 17,7, 18,4, 20,2, 22,0, y 27,4 ± 0,2° 2Theta.

15 Los inventores también han analizado la forma 3 de bilastina y encuentran que los picos de difracción característicos están presentes en 6,47, 9,29, 10,92, 12,81, 15,70, 17,71, 18,38, 20,17, 21,97 y 27,36 ± 0,2° 2Theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo.

Preferentemente, los reflejos característicos para la forma 3 son 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 ± 0,2° 2Theta.

El patrón de difracción de rayos X de polvo de comprimidos que contienen solo la forma 3 de bilastina como API muestra picos característicos en 6,47, 12,81, 15,70 y 17,71 ± 0,2° 2Theta, mientras que no se observan picos característicos para la forma 1, por ejemplo en 12,47 y/o 14,08 ± 0,2° 2Theta, y para la forma de dihidrato A, por ejemplo en 8,7 ± 0,2° 2Theta (y opcionalmente en 12,2 ± 0,2° 2Theta).

El término “esencialmente el mismo” con referencia a PXRD significa que se van a tener en cuenta las variabilidades en las posiciones de picos e intensidades relativas de los picos. Por ejemplo, una precisión típica de los valores de 2-Theta está en el intervalo de ± 0,2° 2-Theta. Así, por ejemplo un pico de difracción que normalmente aparece en 15,7° 2-Theta, por ejemplo, puede aparecer entre 15,5° y 15,9 ° 2-Theta en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones estándar. Con respecto a las intensidades relativas y los picos característicos de los patrones de difracción de rayos X de polvo mencionados anteriormente, los valores proporcionados de intensidad relativa no están previstos como limitantes de la identificación de los picos característicos mencionados. Como es conocido

35

para un experto, las intensidades relativas de picos mostrarán variabilidad entre aparatos, variabilidad de lote a lote, así como variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, preparación de muestras, y como tales se proporcionan como una indicación y como medidas cualitativas solo, pero no una definición limitante, de las intensidades de los picos en los patrones de difracción de rayos X de polvo. El término "pico caracterizador" en el contexto de la definición de la presente invención no se limita, por tanto, a las intensidades relativas respectivas proporcionadas anteriormente, y se puede determinar uno cualquiera o más de los picos respectivos como pico caracterizador para cualquier forma dada de bilastina. Preferentemente, se usan al menos 1, 2, 3 o 4 picos para caracterizar una forma polimórfica de bilastina, en otras realizaciones, se pueden emplear al menos 5, 6, 7, 8 9 o 10 picos.

El término "principio activo" o "API" en el presente documento se refiere a una molécula farmacéuticamente activa (por ejemplo, bilastina), así como su sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, enantiómeros, polimorfos, análogos, etc., farmacéuticamente aceptables y terapéuticamente activos, que inducen un efecto farmacológico o fisiológico deseado. Los términos tales como "activo", "agente activo", "sustancia activa" se pueden usar como sinónimos de "principio activo".

Se define que los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", usados indistintamente, significan la cantidad de 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 afección del paciente y de la naturaleza de la afección que se va a tratar y será a discreción final del médico que le atiende.

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

Los excipientes se describen en el presente documento en algunas realizaciones según "% en peso" o "porcentaje en peso". Los valores de % en peso citados en el presente documento se refieren preferentemente al porcentaje de material en peso presente en el comprimido o en la mezcla en polvo antes de la compresión.

Según la invención, se puede usar una carga soluble en agua, es decir, como agente de carga. Diversas cargas solubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, azúcares, tales como manitol, lactosa, sorbitol, xilitol, y similares, y mezclas de los mismos; se seleccionan más preferentemente de manitol y lactosa.

Según la invención, se puede usar una carga insoluble en agua. Diversas cargas insolubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, almidón, celulosa en polvo, celulosa microcristalina (MCC), fosfato de calcio y similares, o combinaciones de las mismas.

Según la presente invención, se pueden usar uno o más lubricantes. Los lubricantes útiles incluyen, pero no se limitan a, estearatos, tales como estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio.

Según la presente invención, pueden usarse uno o más deslizantes. Los deslizantes útiles incluyen, pero no se limitan a, 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.

El aluminometasilicato de magnesio (también conocido como Silodrate o Simaldrate) normalmente se presenta como un polvo blanco, grano o gránulo. Se conoce comúnmente según la siguiente fórmula $Al_2O_2 \cdot 2Mg \cdot 3O_3Si$ con un MW 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 MW 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.

Según la presente invención, un disgregante es normalmente un agente usado en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas que les provoca que se disgreguen y liberen sus sustancias medicinales en contacto con humedad. Los disgregantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa (L-HPC), almidón pregelatinizado (PGS), crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón y similares.

La composición también puede comprender otros excipientes, tales como tensioactivos y/o

aglutinantes, según 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.

5

Las formas farmacéuticas de dosificación sólida más comúnmente usadas hoy en día incluyen gránulos, pellas, comprimidos y cápsulas. Los comprimidos son formas farmacéuticas de dosificación sólida que contienen principios activos con uno o más excipientes preparados por cualquier método de compresión o moldeo. La técnica básica de formación de comprimidos por tres métodos bien conocidos incluye la compresión directa, la granulación en húmedo y la granulación en seco. Según la presente invención, se prefieren la granulación en seco y la compresión directa. La granulación en seco se puede emplear normalmente si los materiales tienen propiedades de unión o cohesivas inherentes suficientes para formar gránulos. La granulación en seco se refiere normalmente al proceso de granulación sin el uso de líquidos. En la industria farmacéutica se usan principalmente dos métodos de granulación en seco, concretamente precompresión y compactación por rodillo. En un compactador de rodillo se consolidan las partículas de material y se densifican pasando el material entre dos rodillos a alta presión. El material densificado de un compactador de rodillo se reduce entonces a un tamaño de gránulo uniforme moliendo. La compactación con rodillo/granulación en seco (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.

25 En el método de granulación en seco de producción de comprimidos, se mezclan minuciosamente los ingredientes secos dando una mezcla, se granula la mezcla, por ejemplo mediante compactación por rodillo y granulación y opcionalmente molienda, y después se comprimen los gránulos para dar comprimidos. Esto elimina las etapas de secado asociadas al método de granulación en húmedo. También reduce los mayores costes implicados en la granulación en húmedo que incluyen elevado equipo, trabajo, tiempo, validación de proceso y gasto de energía. Como resultado, la granulación en seco es tanto eficiente como económica, muy apta para la producción de comprimidos de alta calidad, que presentan dureza, baja friabilidad y excelentes velocidades de disolución. Como beneficio añadido, la granulación en seco puede evitar la conversión polimórfica no deseada de la forma sólida anhidra de API en una forma de hidrato durante la fabricación de comprimidos, y también puede mejorar la estabilidad física y química de comprimidos en

35

comparación con la granulación en húmedo.

En el método de compresión directa de producción de comprimidos, se mezclan minuciosamente los ingredientes secos dando una mezcla en polvo y luego se comprimen formando comprimidos. Esto elimina las etapas de secado asociadas al método de granulación en húmedo. También reduce los costes más altos implicados en la granulación en húmedo que incluyen mayores equipo, trabajo, tiempo, validación de proceso y gasto de energía. Como resultado, la compresión directa es tanto beneficiosa como económica, muy apta para la producción de comprimidos de alta calidad, que presentan dureza, baja friabilidad y excelentes velocidades de disolución. Como beneficio añadido, la compresión directa puede evitar la conversión polimórfica no deseada de la forma sólida anhidra de API en una forma de hidrato durante la fabricación de comprimidos, y también puede mejorar la estabilidad física y química de los comprimidos en comparación con la granulación en húmedo.

15

Según la invención, se comprime un polvo o mezcla en polvo, que es un sólido sustancialmente seco, compuesto de preferentemente un gran número de partículas finas que pueden fluir cuando se sacuden o inclinan. El polvo de la presente invención es preferentemente distinguible de gránulos, que normalmente se preparan por granulación en húmedo o en seco, y normalmente son mayores que las partículas del polvo de la invención. Según una realización de la invención, la mezcla en polvo se comprime directamente.

20

Los métodos de compresión de comprimidos son conocidos para un experto y se pueden elegir apropiadamente sin excesivo esfuerzo. Por ejemplo, después de la mezcla de los ingredientes (en caso de compresión directa), la mezcla en polvo se puede comprimir directamente para obtener un comprimido. Los métodos de compresión de gránulos en comprimidos también son conocidos para un experto, en donde los gránulos se comprimen posteriormente para dar comprimidos. La compresión se lleva a cabo preferentemente mediante máquina de un solo punzón (prensa estampadora) o mediante máquina de múltiples estaciones (prensa rotatoria). La prensa para comprimidos es un dispositivo mecánico de alta velocidad. 'Estruja' los ingredientes en la forma de comprimido requerida con extrema precisión. Pueden preparar el comprimido de muchas formas, aunque son normalmente redondos u ovalados. Por tanto, puede pensarse el nombre del fabricante o el producto encima del comprimido. La rinoconjuntivitis alérgica o rinitis, o la rinitis alérgica o fiebre del heno, las provoca normalmente una inflamación en la nariz que ocurre cuando el sistema inmunitario reacciona exageradamente a los alérgenos del aire. La rinitis se

30

35

caracteriza por congestión nasal, rinorrea, goteo post-nasal, estornudos, ojos rojos y/o picor de la nariz u ojos. La rinitis alérgica normalmente está asociada a 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, que a su vez conduce a los signos y síntomas típicos de la rinitis alérgica.

La urticaria, o ronchas, es una reacción vascular de la piel marcada por el aspecto transitorio de placas lisas (habones). Las lesiones individuales normalmente se resuelven sin cicatriz en varias horas. La mayoría de los casos de la urticaria están autolimitados y son de corta duración; la erupción raramente dura más de varios días, pero puede ser recurrente durante semanas. La urticaria crónica también es tratable usando el API como se describe en el presente documento. Un profesional 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 de la gravedad de la enfermedad u otros factores relevantes.

Figuras

La invención se demuestra a modo de las figuras desveladas en el presente documento. Las figuras proporcionan soporte para una descripción detallada de las realizaciones no limitantes potencialmente preferidas de la invención.

La Fig. 1 muestra el XRD de polvo del API bilastina de forma 1.

25

La Fig. 2 muestra el XRD de polvo del API bilastina de forma 2 (API no micronizado, "tal cual" de la síntesis)

La Fig. 3 muestra el XRD de polvo del API bilastina de forma 3 (API no micronizado, "tal cual" de la síntesis)

30

La Fig. 4 muestra el XRD de polvo del API bilastina de forma micronizada por molino de chorro hasta D_{90} (Malvern, en volumen) de 8,14 micrómetros.

La Fig. 5 muestra el XRD de polvo de la forma de dihidrato A del API bilastina.

35

La Fig. 6 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/CX (Inicial).

La Fig. 7 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/CX (40 °C/75 % de HR, 1 mes en blíster de Alu-Alu).

5

La Fig. 8 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/CX (50 °C/75 % de HR, exposición abierta de 14 días).

La Fig. 9 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/F3 (40 °C/75 % de HR, 1 mes en blíster de Alu-Alu).

10

La Fig. 10 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/F6 (Inicial).

La Fig. 11 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/F6 (40 °C/75 % de HR, 2 meses en blíster de Alu-Alu).

15

La Fig. 12 muestra el XRD de polvo de comprimidos BIL/F6 (50 °C/75 % de HR, exposición abierta de 14 días).

20 **Ejemplos**

La invención se demuestra a modo de los ejemplos desvelados en el presente documento. Los ejemplos proporcionan soporte técnico para una descripción detallada de realizaciones no limitantes potencialmente preferidas de la invención.

25

Procedimiento general para la preparación de los siguientes ejemplos empleando un proceso de compresión directa:

- 1.0 Dispensar los materiales según las cantidades indicadas.
- 30 2.0 Tamizar bilastina y carga(s) a través de una malla adecuada
- 3.0 Tamizar disgregante, deslizante(s) y lubricante por separado a través de malla adecuada.
- 4.0 Cargar los materiales de las etapas 2.0 y 3.0, excepto el lubricante, en la mezcladora y mezclar durante tiempo suficiente.
- 35 5.0 Añadir lubricante de la etapa 2.0 a 4.0 y continuar la mezcla durante tiempo suficiente.

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

Procedimiento general para la preparación de los ejemplos a continuación empleando un proceso de granulación en seco:

5

1.0 Dispensar los materiales según las cantidades indicadas.

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

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

10 4.0 Cargar los materiales de la Etapa A de las Etapas 2.0 y 3.0 anteriores en la mezcladora y mezclar durante tiempo suficiente.

5.0 La mezcla de la etapa 4.0 se compacta por rodillo para preparar los gránulos.

6.0 Los compactos se trituran usando Quadro® Comil® para conseguir gránulos de tamaño adecuado.

15 7.0 Cargar los gránulos de la etapa 6.0 en la mezcladora. Añadir los excipientes de la Etapa B (por ejemplo, segunda porción de estearato de magnesio tamizado y opcionalmente sílice anhídrico coloidal) en la mezcladora y continuar la mezcla durante tiempo suficiente.

8.0 Comprimir los comprimidos usando la mezcla lubricada de la Etapa 7.0.

20

Parte A - Ejemplos comparativos

Ejemplo comparativo BIL/CE1 (proceso de compresión directa):

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
	Etapa A (Tamizar y mezclar)		
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,050
2	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	102,950
3	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1.000
4	Sílice, coloidal anhídrico <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
	Etapa B (Lubricación)		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,940

	(Ferro)		
	Peso de comprimido (mg):		126,900

Ejemplo comparativo BIL/CE2 (proceso de granulación en seco):

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
	Etapa A (Mezcla y compactación)		
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,050
2	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	101,990
3	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,000
4	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	0,500
	Etapa B (Lubricación)		
1	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,940
	Peso de comprimido (mg):		126,440

5 Ejemplo comparativo BIL/CE3 (proceso de compresión directa):

Este ejemplo se corresponde esencialmente al Ejemplo 10D del documento de patente WO 2017/017301, que emplea la forma polimórfica 2 de bilastina, mientras que la forma 3 se usa más adelante:

10

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido
	Etapa A (Tamizar y mezclar)	
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	20,050
2	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	98,070
3	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	5,000
4	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	0,630
	Etapa B (Lubricación)	
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	1,250

	Peso de comprimido (mg):	125,000
--	---------------------------------	----------------

Ejemplo comparativo BIL/CE4 (proceso de compresión directa, usando API de forma 2):

- 5 *Este ejemplo comparativo es la revisión del Ejemplo 10D del documento de patente WO 2017/017301, que emplea la forma polimórfica 2 de bilastina.*

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido
	Etapa A (Tamizar y mezclar)	mg/comprimido
1	Bilastina, forma 2 (<i>internamente</i>)	20,090
2	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Comprecel® M102 D+)	98,030
3	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	5,000
4	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	0,630
	Etapa B (Lubricación)	
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	1,250
	Peso de comprimido (mg):	125,000

Ejemplo adicional:

10

Ejemplo BIL/CX (proceso de compresión directa, usando API de la forma 2)

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
	Etapa A (Tamizar y mezclar)	Función	mg/comprimido
1	Bilastina, forma 2 (<i>internamente</i>)	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 anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	1,000
	Etapa B (Lubricación)		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Ferro)	Lubricante	1,750

	Peso de comprimido (mg):	125,000
--	---------------------------------	----------------

Ejemplos inventivos

Ejemplo BIL/FON1 (proceso de compresión directa):

5

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
	Etapa A (Tamizar y mezclar)		
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,072
2	Lactosa monohidratada (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	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,000
5	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,960
	Etapa B (Lubricación)		
1	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,940
	Peso de comprimido (mg):		127,000

Ejemplo BIL/FON2 (proceso de granulación en seco):

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
	Etapa A (Mezclar y granular en seco)		
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,05
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	76,50
3	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	17,95
4	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	5,00
5	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	2,50
6	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,00

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
	Etapa B (Lubricación)		
1	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	1,00
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,00
	Peso de comprimido (mg):		125,00

Ejemplo BIL/F3) (proceso de granulación en seco):

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
	Etapa A (Mezclar y granular)	Función	mg/comprimido
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	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	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	1,50
5	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,50
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
	Etapa B (Lubricación)		
1	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	0,50
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,00
	Peso de comprimido (mg):		125,00

5 Ejemplo BIL/F4 (proceso de granulación en seco):

La composición BIL/F4 se obtiene exactamente como el Ejemplo BIL/F3, pero usando API micronizado por molino de chorro. Se usó el API no micronizado (“tal cual” de la síntesis) en

el ejemplo anterior BIL/F3.

La distribución del tamaño de partículas D_{90} (en volumen, Malvern) de API es 8,14 micrómetros en el Ejemplo BIL/F4y 35,8 micrómetros en BIL/F3.

5

Ejemplo BIL/F5 (proceso de granulación en seco):

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
Etapa A (Mezclar y granular)			
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,05
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	93,00
3	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	4,45
4	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	2,00
5	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200)	Deslizante	0,50
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
Etapa B (Lubricación)			
1	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	0,50
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	Lubricante	1,00
Peso de comprimido (mg):			125,00

Ejemplo BIL/ F6 (proceso de granulación en seco):

10

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
		Función	mg/comprimido
Etapa A (Mezclar y granular en seco)			
1	Bilastina, forma 3 (<i>internamente</i>)	API	20,05

S. N°	Ingrediente	mg/comprimido	
2	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 200 SD)	Carga soluble en agua	76,50
3	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Avicel® PH 200)	Carga insoluble en agua	17,95
4	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	Disgregante	5,00
5	Aluminometasilicato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Neusilin® US2)	Deslizante	2,50
6	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,00
Etapa B (Lubricación)			
1	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	Deslizante	1,00
2	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i>	Lubricante	1,00
Peso de comprimido (mg):			125,00

Parámetros físicos de los comprimidos:

S. No.	Parámetro	BIL/F3	BIL/F4	BIL/F5	BIL/F6	BITOSEN® 20 mg Tabletten
1	Promedio peso (mg)	126,10	125,90	125,90	125,40	124,5
2	Espesor (mm)	3,33-3,39	3,36-3,44	3,31-3,42	3,25-3,32	3,21-3,24
3	Dureza (N)	76-101	79-99	82-104	88-103	135-142
4	Tiempo de disgregación (min' s")	1'09"-1'45"	1'18"-2'28"	1'09"-1'50"	55"-1'25"	14"-20"

5 **Parte C**

Estudio de disgregación:

Se determinó el tiempo de disgregación de los comprimidos según el ensayo de la Farmacopea Estadounidense (USP) para comprimidos no recubiertos en agua desionizada a 37 °C. El resultado informado es un promedio de 6 mediciones. Como se puede

determinar de los datos a continuación, el tiempo de disgregación es muy corto para Bitosen® y ejemplos comparativos (inferiores a 20 s) y corto para todos los otros ejemplos (inferior a 2,5 minutos).

Lote	Tiempo de disgregación (s)
Bitosen® 20 mg (Lote N° 62033)	14-20
BIL/CE1	7-10
BIL/CE2	12-20
BIL/CE3	5-9
BIL/CE4	13-20
BIL/CX	36-64
BIL/FON1	21-30
BIL/FON2	58-68
BIL/F3	69-105
BIL/F4	78-148
BIL/F5	69-110
BIL/F6	55-85

5 **Parte D**

Estudio de disolución:

Para las formulaciones de comprimidos de ejemplos inventivos y ejemplos comparativos, se llevó a cabo la prueba de disolución según los siguientes métodos de prueba de disolución y condiciones.

Condiciones y métodos de disolución:

Se llevó a cabo la prueba el medio de liberación QC usando comprimidos a una velocidad de paleta de 50 revoluciones por minuto (RPM) según el método 2 (paleta) de la prueba de disolución de USP, usando 900 ml de tampón acetato a pH 4,5. La temperatura del medio se mantiene a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ usando un baño de agua. Se obtuvieron soluciones de muestra en 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos después de empezar el ensayo y se filtraron a través de un filtro de jeringa Millipore de PVDF de $0,45\ \mu\text{m}$.

Análogamente, la disolución se prueba en las condiciones biorrelevantes: 250 ml de tampón acetato a pH 4,5, método 2 (paleta) con recipientes PEAK a una velocidad de paleta de 30 RPM.

Las 2ª condiciones biorrelevantes (usadas principalmente para la evaluación de composiciones con la forma 2) son las mismas que antes, pero con la velocidad de paleta de 25 RPM en lugar de 30 RPM.

5 Detalles del método de ensayo analítico de disolución:

Equipo:

- 10 - Un sistema de cromatografía líquida de alta resolución con capacidad de elución isocrática, un detector de UV espectrofotométrico y un inyector automático (módulo de separaciones de Waters Alliance 2695, detector de absorbancia Waters 2487 dual λ , o equivalente).
- Sistema de manipulación de datos (estación de trabajo Waters Empower o equivalente).
- 15 - Columna analítica: Una columna de acero inoxidable 150 mm de largo, 4,6 mm de diámetro interno llena de partículas de octadecilsililsílice como fase estacionaria con tamaño 3,5 μm . (Uso: Xterra RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5 μm de tamaño de partículas o equivalente).
- Medidor de la disolución (marca: Electrolab, modelo TDT-08L o equivalente).

20

Preparación de soluciones analíticas:

Tampón: Preparar hidrogenofosfato de dipotasio 10 mm anhidro. Por ejemplo, transferir 1,76 gm de hidrogenofosfato de dipotasio anhidro a un vaso de precipitados que contiene 25 1000 ml de agua de calidad Milli-Q. Ajustar el pH hasta 6,8 con ácido ortofosfórico diluido. Filtrar a través de filtro de membrana de porosidad de 0,45 $\mu\text{micrómetros}$ o más fino y desgasificar.

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

30

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

Preparación de medios de disolución: Preparar disolución de tampón acetato a pH 4,5 en 35 agua purificada como se menciona en Ph. Eur. 5.17.1 Por ejemplo: Disolver 29,9 g de acetato sódico trihidratado y 16,6 ml de ácido acético en un vaso de precipitados de

10.000 ml que contiene 8.000 ml de agua purificada. Disolver y diluir hasta 10000 ml con agua y mezclar. Ajustar el pH hasta 4,5 si fuera necesario, con ácido acético o solución diluida de hidróxido sódico.

- 5 **Disolución 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 un matraz volumétrico seco y limpio de 50 ml, añadir aproximadamente 10 ml de diluyente y sonicar hasta disolver. Añadir adicionalmente 30 ml de medio de solución y sonicar durante 2 minutos. Enrasar el volumen con medio de disolución. Diluir 5 ml hasta
- 10 100 ml con medio de disolución. Prepararla por duplicado.

- Disolución de muestra:** Establecer los parámetros del instrumento como se ha mencionado anteriormente. Disponer un comprimido en cada uno de seis recipientes que contienen el medio de disolución, que se ha equilibrado a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ y poner en marcha
- 15 el medidor de disolución. En el intervalo de tiempo especificado, extraer la solución de muestra de cada recipiente. Filtrar a través de filtro de jeringa de $0,45\text{ }\mu\text{m}$, desechar los primeros ml de filtrado.

Condiciones cromatográficas de HPLC:

- 20
- Columna: Xterra RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, $3,5\text{ }\mu\text{m}$ de tamaño de partículas o equivalente
 - Caudal: 1,0 ml/min
 - Detección: UV, 215 nm
- 25
- Volumen de inyección: $10\text{ }\mu\text{l}$
 - Tiempo de adquisición de datos: 5 minutos
 - Modo de bomba: Isocrático
 - Temperatura de la columna: 30 °C

30 **Precauciones durante la prueba de disolución**

- Saturar el filtro con aproximadamente 10 ml de disolución de muestra antes de la recogida de muestras. Usar prefiltro en el extremo de la cánula de disolución durante la recogida de muestras en el recipiente de disolución. PVDF $0,45\text{ }\mu\text{m}$ (marca: Millipore o Whatman).
- 35 Durante la filtración de muestras, evitar el atrapamiento de burbujas de aire en el filtro. En caso de perfiles de disolución, usar filtro separado en cada punto temporal.

Evaluación de la idoneidad del sistema

Equilibrar la columna y el sistema en la composición inicial durante 30 minutos. Inyectar el medio de disolución como un blanco en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma. Inyectar la solución de STD-I, cinco veces en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma. El factor de simetría no debe ser superior a 2,0 para el pico de bilastina del cromatograma estándar. El % de RSD para las áreas de bilastina de los picos de cinco inyecciones de STD-I no debe ser superior a 2,0. Inyectar solución de STD-II por duplicado en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma. Calcular el factor de similitud entre dos preparaciones estándar. El factor de similitud entre dos preparaciones estándar debe estar entre 0,98 y 1,02.

Cálculo del factor de similitud

15

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

Procedimiento

20 Inyectar la solución de muestra en la cromatografía de líquidos y registrar el cromatograma. El tiempo de retención de bilastina es aproximadamente 2,8 minutos.

Cálculo

25
$$\% \text{ de cantidad etiquetada como bilastina} = \frac{A_t}{A_s} \times \frac{W_s}{50} \times \frac{5}{100} \times \frac{900}{L_c} \times P$$

donde

30 A_t : Área del pico correspondiente a bilastina en el cromatograma de la solución de ensayo

A_s : Área promedio del pico correspondiente a bilastina obtenido de los cromatogramas de STD-I.

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

L_c : Declarado en la etiqueta de bilastina (mg).

P : % de 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 medios de liberación QC (tampón acetato a pH 4,5, paleta - 50 RPM, 900 ml)

Producto / Lote N°	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta						
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote N° 62033)	56	77	86	90	94	96	97
BIL/CE1	62	69	72	74	76	79	82
BIL/CE2	51	62	67	72	75	78	80
BIL/CE3	65	68	71	73	75	75	76
BIL/CE4	66	77	80	83	84	86	87
BIL/FON2	83	96	98	100	100	101	101
BIL/F3	52	77	90	94	96	99	99
BIL/F4	51	72	86	92	95	96	96
BIL/F5	58	82	92	95	97	97	98
BIL/F6	89	96	97	98	98	98	98

La disolución de las formulaciones inventivas de la presente invención en medios de liberación QC (tampón acetato a pH 4,5, paleta - 50 RPM, 900 ml) es comparable al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen ® 20 mg Tabletten). La micronización de la forma 3 del API bilastina no mejora la disolución; no tiene ninguna influencia significativa sobre los perfiles de disolución, como es evidente de la comparación de los datos de disolución de los ejemplos BIL/F3 y BIL/F4 que tienen la misma composición cuantitativa, pero diferente PSD de API usado.

La disolución para los ejemplos comparativos BIL/CE1 y BIL/CE2 es más lenta en comparación con el producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen ® 20 mg Tabletten) y la liberación completa de fármaco no se logra incluso en el punto temporal de 60 min (82 % para BIL/CE1 y 80 % para BIL/CE2 frente al 97 % para Bitosen® Lote 62033).

Como se puede apreciar de la tabla anterior, el perfil de disolución para el ejemplo comparativo BIL/CE4 no es comparable al producto de referencia (Bitosen ® 20 mg

Tabletten) y a los ejemplos inventivos, ya que la liberación completa de fármaco en medios QC no se logra incluso en el punto temporal de 60 min (87 % para BIL/CE4 frente al 97 % para Bitosen® Lote 62033). Las diferencias de perfiles en los medios biorrelevantes son incluso más, como se muestra en la tabla a continuación. Los ejemplos según la presente invención muestran perfiles de disolución comparables al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen® 20 mg) cuando se evalúan en tampón acetato. Por lo tanto, se puede extraer de estos datos que las composiciones de la presente invención, como se define mediante la presencia adicional de una carga soluble en agua, muestran solubilidad mejorada con respecto a las formulaciones alternativas (tales como Ejemplo 10D del documento de patente WO 2017/017301) que comprende la forma polimorfa 2 de bilastina. Por tanto, el intercambio del polimorfo 2 por el polimorfo 3 no conduce a una mejora, como es evidente del perfil de disolución de BIL/CE3 (en realidad, la liberación de fármaco es incluso más lenta en comparación con BIL/CE4). La liberación completa de fármaco de la composición BIL/CE3 en medios QC no se logra incluso en el punto temporal de 60 min (76 % para BIL/CE3 frente al 97 % para Bitosen® Lote 62033).

Tabla: Perfiles de disolución de comprimidos de bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en medios biorrelevantes (tampón acetato a pH 4,5, paleta con vaso de disolución - 30 RPM, 250 ml) junto con predicciones de IVIVC

Producto / Lote Nº	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta con el tiempo (en minutos)							Relación predicha (%)	
	5	10	15	20	30	45	60	<i>C_{máx}</i>	<i>ABC inf</i>
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote Nº 62033)	22	37	49	59	73	85	92	-	-
BIL/CE1	20	27	31	34	40	47	52	56,2	56,1
BIL/CE2	20	27	32	36	42	50	56	60,8	60,6
BIL/CE3	16	19	21	23	26	30	33	35,4	35,5
BIL/FON2	31	50	62	69	77	84	87	97,5	94,0
BIL/F5	22	43	63	77	87	91	94	106,5	102,3
BIL/F6	42	59	71	77	84	89	91	102,7	97,9

La disolución de las formulaciones inventivas de la presente invención en medios biorrelevantes (tampón acetato a pH 4,5, paleta con vaso de disolución 30 RPM, 250 ml) es comparable al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen ® 20 mg

Tabletten), como se requiere para lograr un producto bioequivalente a Bitosen®.

La comparabilidad con el producto de referencia también es evidente cuando se muestra con la predicción de la correlación *in vitro in vivo* (IVIVC), calculada con el software WinNonlin basado en los perfiles de disolución en los medios biorrelevantes. Basándose en el cálculo de IVIVC para la composición BIL/FON2, la $C_{m\acute{a}x}$ predicha es 97,5 %, y el ABC inf predicho es 94 %, que está en el intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC. Para la composición BIL/F5, la $C_{m\acute{a}x}$ predicha es 106,5 %, y el ABC inf predicho es 102,3 %, que está en el intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC. Para la composición BIL/F6, la $C_{m\acute{a}x}$ predicha es 102,7 %, y el ABC inf predicho es 97,9 %, que está en el intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC.

Como se puede apreciar de la tabla anterior, el perfil de disolución para los ejemplos comparativos BIL/CE1 y BIL/CE2 no es comparable al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen® 20 mg Tabletten) y a los ejemplos inventivos, ya que la liberación de fármaco en los medios biorrelevantes es significativamente más baja en el punto temporal de 60 min para el producto de prueba en comparación con el producto de referencia (52 % para BIL/CE1 y 56 % para BIL/CE2 frente a 92 % para Bitosen® Lote 62033).

La comparabilidad ausente de BIL/CE1 y BIL/CE2 con el producto de referencia Bitosen® también es evidente de la predicción de IVIVC: la $C_{m\acute{a}x}$ predicha es 56,2-60,8 %, y el ABC predicho es 56,1-60,6 %, que está significativamente por debajo del intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC.

El perfil de disolución para el ejemplo comparativo BIL/CE3 tampoco es comparable al producto de referencia (Bitosen® 20 mg Tabletten) y a los ejemplos inventivos, ya que la liberación de fármaco en los medios biorrelevantes es significativamente más baja en el punto temporal de 60 min para el producto de prueba en comparación con el producto de referencia (33 % para BIL/CE3 frente a 92 % para Bitosen® Lote 62033). La comparabilidad ausente de BIL/CE3 con el producto de referencia Bitosen® también es evidente de la predicción de IVIVC: la $C_{m\acute{a}x}$ predicha es 35,4 %, y el ABC predicho es 35,5 %, que está significativamente por debajo del intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC.

35

Tabla: Perfiles de disolución de BIL/CE4 con Bitosen® 20 mg en 2º medios biorrelevantes (tampón acetato a pH 4,5, paleta con vaso de disolución - 25 RPM, 250 ml) junto con predicciones de IVIVC

Producto / Lote Nº	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta después del tiempo (en minutos)							Relación predicha (%)	
	5	10	15	20	30	45	60	Cmáx	ABC inf
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote Nº 53047)	19	32	43	53	66	78	86	-	-
BIL/CE4	12	18	23	27	35	42	49	57,6	56,8

5

El perfil de disolución de la composición BIL/CE4 según el Ejemplo 10D del documento de patente WO 2017/017301 es más lento que el producto de referencia Bitosen® y no es aceptable en los 2º medios biorrelevantes. No se logra la misma liberación de fármaco incluso en el punto temporal de 60 min (49 % frente a 86 % para Bitosen). El factor de similitud (valor f2) es 29. Como el valor f2 está por debajo de 50, el producto de prueba no es idéntico en disolución con el producto de referencia. La comparabilidad ausente de BIL/CE4 con el producto de referencia Bitosen® también es evidente de la predicción de IVIVC. Para la composición BIL/CE4, la Cmáx predicha es 57,6 %, y el ABC inf predicho es 56,8 %, que está significativamente por debajo del intervalo necesario reglamentario de 80-125 % para Cmáx y ABC.

10

Como se puede apreciar de las tablas anteriores, las composiciones inventivas mejoran con respecto a sus tiempos de disolución en comparación con los ejemplos comparativos cuando se evalúan usando tampón acetato a un pH 4,5. La presencia de una carga soluble en agua permite, por tanto, la mejora de la disolución de polimorfo 3, de forma que es comparable a la composición que comprende el polimorfo 1. La disolución de las formulaciones inventivas de la presente invención en tampón acetato a un pH 4,5 es comparable al producto de referencia comercialmente disponible (Bitosen ® 20 mg Tabletten).

20

25

Parte E**Uniformidad de mezcla y uniformidad de contenido de los comprimidos:**

5 Para garantizar la consistencia de unidades de dosificación, cada unidad en un lote debe tener un contenido de sustancia activa dentro de un estrecho intervalo alrededor del declarado en la etiqueta. Las unidades de dosificación se definen como 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 unidad de dosificación" se define como el grado de uniformidad en la cantidad de la sustancia activa entre unidades de dosificación. Por tanto, los requisitos de esta reglamentación se pueden aplicar a cualquier sustancia activa que esté comprendida en unidades de dosificación que contienen una o más sustancias activas. La uniformidad de formas farmacéuticas (por uniformidad de contenido) se evaluó según la Farmacopea Europea 2.9.40. El ensayo (%) de 10 muestras individuales (comprimidos o localizaciones en mezcla) se detectó por análisis de HPLC según las siguientes condiciones de HPLC:

Instrumentación

- 20 - Un sistema de cromatografía líquida de alta resolución con capacidad de elución isocrática, un detector de UV espectrofotométrico y un inyector automático (módulo de separaciones de Waters Alliance 2695, detector de absorbancia Waters 2489 dual λ o equivalente).
- Sistema de manipulación de datos (estación de trabajo Waters Empower o equivalente).
- 25 - Columna analítica: Una columna de acero inoxidable 150 mm de largo, 4,6 mm de diámetro interno llena de partículas de octadecilsililsílice como fase estacionaria con tamaño 3,5 μm . (Uso: XBridge Shield RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5 μm de tamaño de partículas o equivalente.)

30

Reactivos

- Agua: HPLC / calidad Milli-Q
- Acetonitrilo: calidad HPLC (marca: Merck)
- 35 - Hidrogenofosfato de dipotasio: calidad Emparta (marca: Merck)
- Ácido ortofosfórico: calidad AR (marca: Merck)

Nota: Todos los reactivos/disolventes pueden ser de la marca anteriormente mencionada o equivalente

Preparación de fase móvil

5

- **Tampón:** Preparar hidrogenofosfato de dipotasio 10 mm anhidro. Por ejemplo, transferir 1,76 gm de hidrogenofosfato de dipotasio anhidro a un vaso de precipitados que contiene 1000 ml de agua de calidad Milli-Q. Ajustar el pH hasta 6,8 con ácido ortofosfórico diluido. Filtrar a través de filtro de membrana de porosidad de

10

0,45 μ mímetros o más fino y desgasificar.

- **Fase móvil:** Tampón: Acetonitrilo (70:30 v/v).

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

15 Condiciones cromatográficas

- Columna : XBridge Shield RP18, 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno, 3,5 μ m de tamaño de partículas o equivalente.

- Caudal: 1,0 ml/min

20

- Detección UV, 215 nm

- Volumen de inyección: 10 μ l

- Tiempo de adquisición de datos: 8 minutos

- Temperatura de la columna: 30 °C

- Modo de bomba: Isocrático

25

Preparación de soluciones

Disolución patrón: Preparar una solución que contiene 0,08 mg/ml de bilastina en diluyente. Por ejemplo, pesar con exactitud 50 mg de patrón de trabajo de bilastina en un

30

matraz volumétrico seco y limpio de 50 ml. Añadir 15 ml de diluyente y sonicar hasta disolver. Enrasar el volumen con diluyente y mezclar. Diluir 4,0 ml de esta solución 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.

35 **Disolución de muestra:** Por ejemplo: Transferir cuidadosamente toda la cantidad de muestra del vial de vidrio a un matraz volumétrico de 200 ml usando embudo. Aclarar el vial

completamente con agua y transferir el volumen de aclarado al mismo matraz volumétrico. Repetir el aclarado del procedimiento de vial al menos 3 veces de manera que toda la muestra se transfiera al matraz volumétrico. Añadir 50 ml de diluyente, agitar durante 20 minutos a 150 RPM. Añadir 50 ml de diluyente y sonicar durante 15 minutos con agitación intermitente, enrasar el volumen con diluyente. Agitarlo bien y filtrar a través de membrana de filtración de 0,45 micrómetros. Diluir adicionalmente 5 ml hasta 20 ml con diluyente.

Evaluación de la idoneidad del sistema

- 10
- Equilibrar la columna y el sistema a la composición inicial durante 30 minutos.
 - Inyectar el diluyente como blanco en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma.
 - Inyectar la solución de STD-I, cinco veces en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma.
- 15
- El factor de simetría no debe ser superior a 2,0 para el pico de bilastina del cromatograma estándar. El tiempo de retención del pico de bilastina es aproximadamente 4,7 minutos.
 - % de RSD para las áreas de picos de bilastina de cinco inyecciones de STD-I no debe ser superior a 2,0.
- 20
- Inyectar la solución de STD-II por duplicado en el sistema cromatográfico de líquido y registrar el cromatograma.
 - Calcular el factor de similitud entre dos preparaciones patrón. El factor de similitud entre dos preparaciones patrón debe estar entre 0,98 y 1,02.

25

Cálculo del factor de similitud

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

30 Cálculo

$$\text{Ensayo (\% de declarado en la etiqueta)} = \frac{A_t}{A_s} \times \frac{W_s}{50} \times \frac{4}{50} \times \frac{200}{W_t} \times \frac{20}{5} \times \frac{LQ}{LC} \times P$$

donde

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

As : Área promedio del pico correspondiente a bilastina obtenido de los cromatogramas de STD-I.

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

Wt : Peso de la muestra (mg)

Lc : Declarado en la etiqueta de bilastina (mg).

P : % de ensayo del patrón de trabajo de bilastina tal y como se encuentre.

LQ : Cantidad en la etiqueta de bilastina (mg).

10

Los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Tabla: Resultados de la evaluación de la uniformidad y ensayo del contenido de comprimidos Lote BIL/F6

15

Uniformidad de unidades de dosificación	BIL/F21
Comprimido-1	101,1
Comprimido-2	101,4
Comprimido-3	102,8
Comprimido-4	101,4
Comprimido-5	102,1
Comprimido-6	103,7
Comprimido-7	100,3
Comprimido-8	103,2
Comprimido-9	104,2
Comprimido-10	103,1
Media	102,3
% de RSD	1,24
Ensayo	101,5

Como se puede observar de los datos presentados anteriormente, la uniformidad de contenido se encuentra dentro de los límites de especificación según la Farmacopea Europea 2.9.40. Además, tanto el ensayo de comprimidos como la cantidad promedio de API contenido por comprimido (como se ha descrito anteriormente en "Media") demuestran un valor del 101,5 % y del 102,3 %, de manera correspondiente, que cumple claramente los requisitos estándar del 95-105 %.

20

Parte F**Estudios de estabilidad:**

5

Se cargaron comprimidos de bilastina 20 mg en las condiciones mencionadas a continuación y se analizaron los comprimidos para la disolución en el punto temporal respectivo.

- 10 **Tabla: Perfiles de disolución de la formulación BIL/CX con la forma 2 (Inicial y 1 mes a 40 °C/75 % de HR en blíster de Alu-Alu) en comparación con Innovator en medio de liberación QC (tampón acetato a pH 4,5, paleta, 50 RPM, 900 ml)**

Producto / Lote N°	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta							
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	F2
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote N° 62033)	56	77	86	90	94	96	97	-
BIL/CX (Inicial)	67	84	90	93	96	99	99	No aplicable
BIL/CX (1 mes a 40 °C/75 % de HR en blíster de Alu-Alu)	48	71	79	82	91	94	97	59

- 15 Como se puede observar de la tabla anterior, el perfil de disolución de la formulación BIL/CX con la forma 2 muestra una ligera caída en el perfil de disolución en el punto temporal de 5-20 minutos del experimento, visto después de 1 mes de almacenamiento en blíster de Alu-Alu en condiciones aceleradas de ICH (40 °C/75 % de HR).
- 20 Se cargaron los comprimidos de bilastina 20 mg inventivos en las condiciones mencionadas a continuación y se analizaron los comprimidos en las pruebas correspondientes (Disolución, Sustancia relacionada y Ensayo) en el punto temporal respectivo.

Tabla: Datos de estabilidad de BIL/F6 en condición acelerada de ICH (40 °C/75 % de HR, envase de blíster de Alu - Alu)

Prueba	Especificación		Inicial	1 mes
Disolución (% de cantidad etiquetada, por HPLC)	No menos de 75 % (Q) de la cantidad etiquetada de bilastina se disuelve en 30 minutos	5 min	89	87
		10 min	96	92
		15 min	97	94
		20 min	98	95
		30 min	98	95
		45 min	98	96
		60 min	98	97
Sustancias relacionadas (porcentaje, por HPLC)				
a) Impureza de hidroxí	No más de 0,15		0,07	0,06
b) Impureza de ácido	No más de 0,15		ND	ND
c) Impureza de di-ácido	No más de 0,15		0,02	0,03
d) Impureza no especificada	No más de 0,15		0,04	0,03
e) Impurezas totales	No más de 2,0		0,12	0,12
Ensayo (% de declarado en la etiqueta, por HPLC)	95,0 - 105,0		101,5	97,5

- 5 Como se puede observar de la tabla anterior, el perfil de disolución de la formulación de prueba BIL/F6 con adición de manitol muestra perfil de disolución comparable después de 1 mes de almacenamiento de los comprimidos en condiciones aceleradas de ICH (40 °C/75 % de HR en blíster de Alu-Alu), cuando se compara con los comprimidos frescos. No se observan cambios (como una caída en el perfil de disolución en el marco de tiempo de 5 -
- 10 20 minutos del experimento). Tampoco hay influencia significativa de la temperatura y humedad observadas en Sustancias Relacionadas de Bilastina. Además, el ensayo de comprimidos demuestra un valor de 101,5 % (inicial) y 97,5 % (después de 1 mes), de manera correspondiente, que cumple claramente los requisitos estándar del 95 - 105 %.

Tabla: Datos de estabilidad de BIL/F6 en condición a largo plazo de ICH (25 °C/60 % de HR, envase alveolado de Alu - Alu)

Prueba	Especificación		Inicial	1 mes
Disolución (% de cantidad etiquetada, por HPLC)	No menos de 75 % (Q) de la cantidad etiquetada de bilastina se disuelve en 30 minutos	5 min	89	88
		10 min	96	93
		15 min	97	95
		20 min	98	96
		30 min	98	97
		45 min	98	97
		60 min	98	99
Sustancias relacionadas (porcentaje, por HPLC)				
a) Impureza de hidroxí	No más de 0,15		0,07	0,07
b) Impureza de ácido	No más de 0,15		0,02	0,03
c) Impureza de di-ácido	No más de 0,15		ND	ND
d) Impureza no especificada	No más de 0,15		0,04	0,02
e) Impurezas totales	No más de 2,0		0,12	0,12
Ensayo (% de declarado en la etiqueta, por HPLC)	95,0 - 105,0		101,5	97,5

- 5 Como es evidente de la tabla anterior, no existe influencia significativa en la temperatura y humedad observadas en Disolución y Sustancias Relacionadas de Bilastina en la composición seleccionada de BIL/F6 después del almacenamiento en condiciones a largo plazo de ICH durante 1 mes en blíster de Alu-Alu. Además, el ensayo de comprimidos demuestra un valor de 101,5 % (inicial) y 97,5 % (después de 1 mes de almacenamiento a
- 10 largo plazo), de manera correspondiente, que cumple claramente los requisitos estándar de 95 - 105 %.

Tabla: Datos de Sustancias relacionadas en condiciones de ASAP para BIL/F6 en exposición abierta

S. N°	Condición	Días	Impureza de hidroxí	Impureza de ácido	Impureza de di-ácido	Máximo desconocido (0,71 RRT)	Impurezas totales
1	Inicial	-	0,07	ND	0,02	0,04	0,12
2	50 °C/75 % de HR	14	0,07	ND	0,02	0,03	0,18
3	60 °C/40 % de HR	14	0,07	ND	0,02	0,03	0,17
4	60 °C/75 % de HR	14	0,07	ND	0,02	0,03	0,18
5	70 °C/5 % de HR	14	0,07	ND	0,03	0,03	0,18
6	70 °C/75 % de HR	2	0,06	ND	0,03	0,03	0,19
7	80 °C/40 % de HR	2	0,07	ND	0,03	0,03	0,21

- 5 Como es evidente de la tabla anterior, se encontró que los datos de sustancias relacionadas en todas las condiciones ASAP en exposición abierta eran satisfactorios, ya que los niveles de impurezas son bajos (no más del 2 % m/m).

Parte G

10

Análisis polimórfico del API:

El análisis de XRD del API antes y después de la micronización confirma que el API sigue en la forma polimórfica 3 sin cambios durante el proceso de micronización.

15

Los resultados de difracción de rayos X de polvo correspondiente se demuestran en las figuras a continuación (Figuras 3 y 4).

20

Durante los primeros ensayos de micronización de la forma polimórfica pura 2, se observa la presencia de la forma 3 y la forma de dihidrato A como impurezas polimórficas en algunos

casos después de la molienda de chorro. Por ejemplo, dos de cinco lotes del API micronizado han mostrado la contaminación de la forma 2 con la forma 3 y la forma de dihidrato A.

5 Estabilidad polimórfica de comprimidos:

El análisis adicional también ha demostrado una alta estabilidad de la forma polimórfica 3 en las composiciones de la presente invención. Se llevó a cabo la evaluación de la estabilidad polimórfica del API en los comprimidos producidos como se ha descrito anteriormente usando el análisis de difracción de rayos X de polvo (XRD) de comprimidos frescos y almacenados.

Se puede probar la estabilidad física (polimórfica) y química de la composición farmacéutica inventiva de comprimido de un modo convencional, en particular en condiciones de largo plazo (25 °C/60 % de HR en envase de blíster comercial) y en condiciones aceleradas (a 40 °C/75 % de HR en envase de blíster comercial) según las directrices de ICH Q1 A(R2). Normalmente se aplica un Programa de Evaluación de Estabilidad Acelerada (ASAP) de 2 semanas según Waterman 2011 (*Waterman KC, The application of the Accelerated Stability Assessment Program (ASAP) to quality by design (QbD) for drug product stability, AAPS PharmSciTech, Vol. 12, N° 3, septiembre de 2011*) para una estimación más rápida de la estabilidad química y para una predicción de la estabilidad en almacén más precisa en comparación con la estabilidad de ICH. Análogamente a la estabilidad química, se puede aplicar un estudio de ASAP para la rápida estimación de la estabilidad física de una composición o una comparación relativa precisa de la estabilidad polimórfica de dos composiciones diferentes.

Se evaluaron las composiciones según BIL/F3 y BIL/F6 mediante XRD de polvo en el punto temporal inicial y después del almacenamiento (exposición abierta o en blíster de Alu-Alu) en diversas condiciones de temperatura y humedad, por ejemplo:

- 1) después del estudio de estabilidad de ICH en condiciones de largo plazo (25 °C/60 % de HR en blíster de Alu-Alu),
- 2) después del estudio de estabilidad de ICH en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR en blíster de Alu-Alu),
- 3) después del estudio de ASAP en condiciones de tensión (por ejemplo, exposición abierta a 50 °C/75 % de HR 14 días).

Los resultados se presentan en la tabla a continuación.

Tabla: Visión general de estudios de estabilidad polimórfica

S. N°	Lote N°	Condición	Identificación de la forma polimórfica del API por XRD
1	BIL/CX	Inicial	Forma 2
1	BIL/CX	40 °C/75 % de HR, 1 mes en blíster de Alu-Alu	Forma 2
1	BIL/CX	50 °C/75 % de HR, exposición abierta de 14 días	Forma 2 con trazas de la forma de dihidrato A
1	BIL/F3	Inicial	Forma 3
2	BIL/F3	40 °C/75 % de HR, 1 mes en blíster de Alu-Alu	Forma 3
3	BIL/F6	Inicial	Forma 3
4	BIL/F6	25 °C/60 % de HR, 2 meses en blíster de Alu-Alu	Forma 3
4	BIL/F6	40 °C/75 % de HR, 2 meses en blíster de Alu-Alu	Forma 3
5	BIL/F6	50 °C/75 % de HR, exposición abierta de 14 días	Forma 3

5

Como se muestra en la tabla anterior, el análisis de difracción de rayos X de polvo del API en los comprimidos producidos, como se ha descrito anteriormente según BIL/F3, muestra que solo la forma polimórfica 3 está presente en el punto temporal inicial y también después de 1 mes de almacenamiento en condiciones aceleradas de ICH (40 °C/75 % de HR, 1 mes en blíster de Alu-Alu).

10

La prueba de estabilidad acelerada como se ha explicado anteriormente se ha realizado según las normas reglamentarias farmacéuticas aplicables como se describe en la norma ICH Q1A(R2), en donde la composición farmacéutica en comprimido se ha envasado en blísteres de Alu-Alu.

15

El API bilastina usado en la composición de comprimido BIL/CX es la forma polimórfica 2. La cantidad de impureza polimórfica (forma de dihidrato A) medida para la composición inicialmente después de la producción está por debajo del límite de detección, y solo se detectó la forma 2 de bilastina. Cuando se usan los patrones de evaluación de la estabilidad acelerada reglamentarios como condiciones de almacenamiento, la composición de

20

comprimido se sella en blísteres de Alu-Alu y la cantidad de impureza polimórfica (forma de dihidrato A) está todavía por debajo del límite de detección después de 1 mes de almacenamiento. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas en comprimido según el ejemplo BIL/CX no muestran inestabilidad física (transformación polimórfica) en el plazo de un mes de almacenamiento acelerado.

Para la composición BIL/CX, la contaminación con trazas de la forma de dihidrato A se observa en el estudio de ASAP después del almacenamiento de exposición abierta a alta temperatura/alta humedad (50 °C/75 % de HR) durante 14 días. Esta impureza polimórfica se encontró solo a estas condiciones de alta temperatura/alta humedad y solo después del tiempo máximo de almacenamiento en el estudio ASAP (2 semanas).

A humedad más baja, esta impureza polimórfica no se ha detectado incluso a temperaturas más altas (por ejemplo 70 °C/5 % de HR, 14 días). A un tiempo de almacenamiento más corto, esta impureza polimórfica tampoco se ha detectado incluso a temperaturas más altas (por ejemplo, 70 °C/75 % de HR, 2 días).

El análisis de difracción de rayos X de polvo del API en comprimidos producidos como se ha descrito anteriormente según el Ejemplo inventivo BIL/F6 muestra que solo la forma polimórfica 3 está presente en el punto temporal inicial y después de 14 días de almacenamiento con estrés a alta temperatura/alta humedad (50 °C/75 % de HR, exposición abierta). Los datos de ASAP como se han explicado anteriormente ya sugieren que los comprimidos BIL/F6 envasados en blíster de Alu-Alu comercial no mostrarán impureza de forma de dihidrato A después del almacenamiento en condiciones aceleradas y a largo plazo de ICH, ya que la tasa de transmisión de vapor de agua (WVTR) para el blíster de Alu-Alu se reduce al mínimo. El hallazgo se confirma por los resultados de XRD después de 2 meses de almacenamiento en blíster de Alu-Alu en condiciones aceleradas de ICH (40 °C/75 % de HR) y condiciones a largo plazo (25 °C/60 % de HR).

Para una comparación precisa de estabilidad física (polimórfica) de dos composiciones BIL/CX (con la forma 2) y BIL/F6 (con la forma 3), los resultados de XRD después de las condiciones más estresantes en el estudio ASAP son más adecuados. A diferencia de como en la composición BIL/CX, no se detectan trazas de impureza polimórfica de la forma de dihidrato A en comprimidos según BIL/F6 después de 14 días de almacenamiento de exposición abierta a alta temperatura/alta humedad (50 °C/75 % de HR) que muestra que la composición BIL/F6 es más polimórfica estable que BIL/CX. Por consiguiente, se puede

esperar mayor estabilidad en almacén para los comprimidos farmacéuticos según el ejemplo BIL/F8 en el mismo material de embalaje (Alu-Alu) o se podría usar un blíster mucho más barato con mayor velocidad de transmisión de vapor de agua, como blíster de PVC, como envase primario comercial.

5

Los resultados de estabilidad anteriores para los comprimidos son inesperados en vista del estado de la técnica, ya que el documento de patente WO 2017/017301 está desvelando que la forma 2 del API bilastina es estable con el almacenamiento, mientras que la forma 3 del API bilastina se convierte parcialmente en la forma 1 que conduce a una mezcla de la forma 3 con la forma 1 después de 1 mes almacenamiento a 25 °C/60 % de HR (condiciones a largo plazo de ICH) y a 40 °C/75 % de HR (condiciones aceleradas de ICH), y la transformación de fase aumenta más después de 2 meses en condiciones aceleradas para proporcionar una mezcla de la forma 1 con la forma 3.

15 Los resultados de difracción de rayos X de polvo a modo de ejemplo se muestran a continuación en las figuras (Figuras 1-12).

El análisis de difracción de rayos X de polvo de la forma 1 (Fig. 1) y la forma 2 (Fig. 2) del API bilastina se hace según el “método D1 de XRD” a continuación.

20

Se analiza la forma 3 del API bilastina no micronizada (Fig. 3) según el “método V1 de XRD”.

Se hace el análisis de PXRD de la forma 3 del API bilastina micronizada (Fig. 4) y 3 muestras de comprimido de BIL/F6 (Figuras 10-12) por el “método A1 de XRD”.

25

Se analizan la forma de dihidrato A de bilastina (Fig. 5) y las muestras de comprimido de BIL/CX y BIL/F3 (Figuras 6-9) usando el “método V2 de XRD”.

30 Método D1 de XRD:

Se realizaron las mediciones cualitativas de PXRD usando el sistema X'Pert MPD, fuente de rayos X LLF con radiación de CuK α , colimadores Soller de 0,02, 0,04 rad, ranura divergente 1/2 grado, la carga de polvo fue 400 mg. La radiación usada - CuK α (8 keV); 40 kV-40 mA; intervalo de medición 0-40 grados, tiempo de medición por barrido - 2,5 horas, etapa = 0,013° 2 θ . Durante las mediciones la muestra se rotó a la velocidad 4 s/revolución para

35

mejorar la estadística de conteo.

Método V1 de XRD:

5 Se describe a continuación un resumen de parámetros del método de XRD.

	Modelo/ marca:	Bruker AXS/D8 Advance
	Tubo de rayos X:	Cobre $K\alpha_1$, 1,5406 Å
	Detector:	Lynx Eye
10	Filtro $K\beta$:	Níquel
	Intervalo de barrido ($^\circ 2\theta$):	3 - 40
	Tamaño de etapa ($^\circ 2\theta$):	0,016 $^\circ$
	Corriente:	40 mA
	Tensión:	40 kV
15	Tipo de barrido:	Cerrado acoplado y continuo
	Centrifugación:	30 rpm
	Ranura de divergencia:	0,3 $^\circ$
	Ranura anti-dispersión:	3 mm
	Tiempo de barrido:	20 min

20

Preparación de muestras:

Llenar el polvo fino en la cavidad redonda del portamuestras y suavizar la superficie con placa de vidrio/portaobjetos para obtener una superficie lisa. La superficie de la muestra debe estar en paralelo con la superficie del soporte y libre de grietas y fisuras. Limpiar los bordes exteriores del soporte con papel tisú para evitar contaminaciones de las muestras.

25

Poner el portamuestras preparado cuidadosamente sobre la pletina de muestra del instrumento de XRD y analizar según las condiciones del método anterior a temperatura ambiente usando el software Difrac plus.

30

Método A1 de XRD:

Se describe a continuación un resumen de los parámetros del método de XRD.

35

Modelo/ marca: PANalytical / EMPYREAN

	Tubo de rayos X:	Cobre $K\alpha_1$
	Longitud de onda (A)	1,5406
	Detector:	PIXcel 1D
	Modo de análisis	Reflexión
5	Intervalo de barrido ($^{\circ} 2\theta$):	3 - 40
	Tamaño de etapa ($^{\circ} 2\theta$):	0,013
	Corriente:	40 mA
	Tensión:	45 kV
	Tipo de barrido:	Cerrado acoplado, continuo
10	Centrifugación:	30 rpm
	Ranura de divergencia:	0,25 $^{\circ}$, fija
	Ranura anti-dispersión:	0,5 $^{\circ}$, fija
	Tiempo de barrido:	1 hora

15 *Preparación de muestras*

Muestra de API: Se mide la muestra de polvo del API tal cual.

20 *Muestras de comprimidos:* Tomar cuatro comprimidos, moler hasta polvo fino usando suavemente mortero y pistilo de ágata.

Preparar la muestra (aproximadamente 350 mg) usando el kit de preparación de muestras PANanalytical por 'técnica de carga posterior*'. La superficie de la muestra debe ser lisa y estar en paralelo con la superficie del soporte. Limpiar los bordes externos del portamuestras con papel tisú para evitar contaminaciones de muestras.

25

*Preparación de muestras por la 'técnica de carga posterior'

- 30 - Asegurarse de que el anillo del portamuestras esté fijado de forma segura a la mesa de preparación.
- Poner la muestra en el anillo del soporte y comprimir el polvo de muestra hacia abajo firmemente usando el bloque de prensa.
- Retirar todo el exceso de polvo por encima del borde del anillo de soporte usando rasqueta y cepillo.
- 35 - Poner la placa inferior sobre el anillo de soporte y fijarlo en posición.
- Retirar el portamuestras completo de la mesa de preparación girando al revés la mesa

de preparación y presionando el botón accionado por resorte.

Método V2 de XRD:

5 Se describe a continuación un sumario de parámetros del método de XRD.

	Modelo/ marca:	Bruker AXS/D8 Advance
	Tubo de rayos X:	Cobre $K\alpha_1$, 1,5406 Å
	Detector:	Lynx Eye
10	Filtro $K\beta$:	Níquel
	2θ inicio:	3,0 °
	2θ fin:	40,0 °
	Tamaño de etapa (° 2θ):	0,016°
	Corriente:	40 mA
15	Tensión:	40 kV
	Tipo de barrido:	Cerrado acoplado y continuo
	Centrifugación:	30 rpm
	Ranura de divergencia:	0,3°
	Ranura receptora:	3 mm
20	Tiempo total:	1 hora

Preparación de muestras:

Muestra de API: Se mide tal cual la muestra de polvo de API.

25

Muestras de comprimidos: Tomar cuatro comprimidos, triturar dando un polvo fino usando mortero y pistilo pulcro y limpio.

30 Llenar el polvo fino en la cavidad redonda del portamuestras y suavizar la superficie con placa de vidrio/portaobjetos para obtener una superficie lisa. La superficie de la muestra debe estar en paralelo con la superficie del soporte. Limpiar los bordes externos del soporte con papel tisú para evitar contaminaciones de las muestras.

35 Poner el portamuestras preparado sobre la pletina de muestra del instrumento de XRD y analizar según el método anterior a temperatura ambiente.

Parte H**Comparación con los Ejemplos 2 y 4 del documento de patente CN106692090A:**

- 5 Estos datos se prepararon para resaltar las observaciones asociadas a ensayos realizados según 2 y 4 del documento de patente CN106692090A (Ejemplos comparativos).

Tabla: Ensayo con composiciones según los Ejemplos 2 y 4 del documento de patente CN106692090A (Ejemplos comparativos)

10

S. N°	Ingredientes	Según Ej. 2	Según Ej. 4
		BIL/CE5	BIL/CE6
	Etapa A (Tamizar y mezclar)	mg/comprimido	
2	Bilastina Form-3 (<i>internamente</i>) (D90~35,8 μ)	20,050	20,050
3	Lactosa monohidratada <i>Ph. Eur.</i> (Granulac® 200)	-	41,000
4	Manitol <i>Ph. Eur.</i> (Pearlitol® 25 C)	20,000	-
5	Celulosa, microcristalina <i>Ph. Eur.</i> (Comprecel® M 101 D+)	45,950	24,950
6	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	5,000	-
7	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución <i>Ph. Eur.</i> (L-HPC LH-21)	-	5,000
	Etapa B (Granulación en húmedo/tamizado en húmedo)		
1	30 % de etanol <i>Ph. Eur.</i> en agua, purificada <i>Ph. Eur.</i>	c.s.	c.s.
	Etapa C (Lubricación)		
1	Glicolato sódico de almidón <i>Ph. Eur.</i> (Explotab®)	5,000	-
2	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución <i>Ph. Eur.</i> (L-HPC LH-21)	-	5,000
3	Sílice, coloidal anhidra <i>Ph. Eur.</i> (Aerosil® 200 Pharma)	1,000	1,500
4	Aspartamo <i>Ph. Eur.</i>	2,000	2,000
5	Estearato de magnesio <i>Ph. Eur.</i> (Valtris)	1,000	0,500
	Peso de comprimido (mg)	100,000	100,000

Procedimiento general:

- 1) Tamizar el API a través de N° 100 de malla
- 2) Tamizar ingredientes intragranulares de la Etapa A a través de malla N° 80.
- 5 3) Cargar los ingredientes tamizados en la Etapa A en una mezcladora-granuladora rápida y mezclar durante 10 min a velocidad lenta con impulsor ENCENDIDO y cuchilla APAGADA.
- 4) Granular el material de la Etapa 3 usando disolución de aglutinante de la Etapa B.
- 10 5) Tamizar el material húmedo de la Etapa 4 usando tamiz N° 18 de malla para conseguir gránulos húmedos.
- 6) Secar los gránulos del material de la Etapa 5 en una secadora rápida Retch a 50 °C, flujo de aire 10 durante 1,5 horas.
- 7) Desplazar los gránulos secados de la Etapa 6 a través de N° 20 de malla.
- 8) Tamizar los ingredientes extragranulares de la Etapa C, excepto el estearato de magnesio, a través de N° 80 de malla.
- 15 9) Tamizar el estearato de magnesio de la Etapa C a través de N° 35 de malla (o tamaño adecuado).
- 10) Cargar los materiales de la Etapa 7 y Etapa 8 en una mezcladora adecuada y lubricarlos usando estearato de magnesio tamizado de la Etapa 9 durante 5 min a 20 rpm.
- 20 11) Comprimir los comprimidos en una máquina de compresión de comprimidos giratoria usando fresa bicóncava redonda de 6,00 mm.

Tabla: Parámetros físicos de comprimidos

25

Parámetro	BITOSEN® 20 mg Tabletten (53047)	BIL/CE5	BIL/CE6
Peso promedio (mg)	124,5	100,6	101,9
Espesor (mm)	3,21-3,24	3,54-3,68	3,38-3,42
Dureza (N)	135-142	46-57	42-64
Tiempo de disgregación (s)	14-20	20-25	10-14

El tiempo de disgregación de los lotes de prueba está en línea con el producto de referencia. No se observó tendencia de pegajosidad durante la compresión para BIL/CE5. La pegajosidad se observó durante la compresión para BIL/CE6.

30

Tabla: Análisis de P-XRD de comprimidos.

S. N°	Lote N°	Resultado de XRD
1	BIL/CE5	Los reflejos del API en el difractograma se corresponden con la Forma de dihidrato A de bilastina por análisis cualitativo de XRD. Se observó conversión de la forma polimórfica del API, es decir, la forma 3 de bilastina en la forma de dihidrato A.
2	BIL/CE6	Los reflejos del API en el difractograma se corresponden con la Forma de dihidrato A de bilastina por análisis cualitativo de XRD. Se observó conversión de la forma polimórfica del API, es decir, la forma 3 de bilastina en la forma de dihidrato A.

5 Como se muestra en la tabla anterior, el análisis cualitativo muestra que las composiciones fabricadas según los Ejemplos 2 y 4 del documento de patente CN106692090A usando la granulación en húmedo conducen a inestabilidad polimórfica, mostrando así que estos métodos de fabricación y composiciones no son capaces de proporcionar una solución al problema de proporcionar una composición de bilastina estable basada en la forma polimórfica 3.

10

Tabla: Perfiles de disolución comparativos de comprimidos de bilastina 20 mg con Bitosen® 20 mg en tampón acetato a pH 4,5, paleta con vaso de disolución - 30 RPM, 250 ml

Producto / Lote N°	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta con el tiempo (min)								FC predicha		Relación predicha	
	5	10	15	20	30	45	60	F2	Cmáx	ABC Inf	Cmáx	ABC Inf
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote N° 62033)	22	37	49	59	73	85	92	-	212,7	913,7	-	-
Lote N° BIL/CE5	26	31	36	39	44	50	54	34	122,9	530,9	57,8	58,1
Lote N° BIL/CE6	18	26	31	35	43	50	54	32	124,4	533,6	58,5	58,4

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

Producto / Lote N°	% de cantidad etiquetada acumulada media disuelta							
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min	F2
BITOSEN® 20 mg Tabletten (Lote N° 62033)	56	77	86	90	94	96	97	-
Lote N° BIL/CE5	91	95	96	96	96	96	97	-
Lote N° BIL/CE6	91	96	97	97	97	98	98	-

5 Los ensayos realizados con ejemplos comparativos según 2-4 del documento de patente CN106692090A muestran transformación polimórfica de la forma pura 3 (en Lote N° BIL/CE5 y Lote N° BIL/CE6) en la 'Forma de dihidrato A de bilastina', sugiriendo que la granulación en húmedo no es el método adecuado para el desarrollo de comprimidos de bilastina usando API de la forma 3.

10 Los perfiles de disolución de los ejemplos comparativos según 2-4 del documento de patente CN106692090A muestran perfiles de disolución más rápidos que el producto de referencia Bitosen® en el medio de liberación QC. Sin embargo, los perfiles de disolución fueron considerablemente lentos e incompletos en el medio de disolución biorrelevante para todos los ensayos ejecutados. Las predicciones de IVIVC de C_{máx} y ABC sugieren que los lotes BIL/CE5, BIL/CE6 no son idénticas o funcionalmente similares al producto de referencia.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido, que comprende a) una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos característicos en 6,47,
5 12,81, 15,70 y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta en un patrón de difracción de rayos X de polvo, b) una carga soluble en agua, y opcionalmente c) una carga insoluble en agua.
2. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende además un disgregante, un deslizante y/o un lubricante.
10
3. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la carga soluble en agua es un azúcar.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en
15 donde la carga soluble en agua es manitol.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la carga soluble en agua es lactosa.
- 20 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disgregante se selecciona de glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de
25 baja sustitución, almidón pregelatinizado o crospovidona, preferentemente glicolato sódico de almidón o crospovidona.
8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el deslizante es dióxido de silicio, preferentemente como sílice anhidra coloidal,
30 aluminometasilicato de magnesio y/o talco.
9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el deslizante es una combinación de dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio.
35
10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en

donde el lubricante es estearato de magnesio.

11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una forma cristalina 3 de bilastina, en donde la forma cristalina 3 tiene picos
5 característicos en 6,47, 12,81, 15,70, y $17,71 \pm 0,2$ grados 2-theta 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 manitol y el deslizante es sílice anhídrica coloidal o una combinación de dióxido de silicio y aluminometasilicato de magnesio.

10

12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la carga soluble en agua es D-manitol, la carga insoluble en agua es celulosa microcristalina, el disgregante es glicolato sódico de almidón, el deslizante es sílice anhídrica coloidal o una combinación de sílice anhídrica coloidal y aluminometasilicato de magnesio y el
15 lubricante es estearato de magnesio.

13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- 20 - Forma polimórfica 3 de bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 10-20 %, preferentemente 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- Manitol en una cantidad del 40-70 %, preferentemente 50-65 %, más preferentemente 61 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 10-30 %, preferentemente 12-20 %, más
25 preferentemente 14 %;
- Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 2,5-4,5 %, más preferentemente 4 %;
- Sílice anhídrica coloidal en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 2-4 %, más preferentemente 2,8 %; y
- 30 - Estearato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, preferentemente 1-3 %.

14. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

- 35 - Forma polimórfica 3 de bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 10-20 %, y

- Manitol en una cantidad del 40-70 %,
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 10-30 %,
- Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,1-5 %,
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,1-5 %,
- 5 - Aluminometasilicato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %, y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 0,1-5 %.

15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

10

- Forma polimórfica 3 de bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- Manitol en una cantidad del 50-65 %, más preferentemente 61 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 12-20 %, más preferentemente 14 %;
- 15 - Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 2,5-4,5 %, más preferentemente 4 %;
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,5-2 %, más preferentemente 0,8 %;
- Aluminometasilicato de magnesio en una cantidad del 1-3 %, más preferentemente 2 %; y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 1-3 %, más preferentemente 1,6 %.

20

16. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

- Forma polimórfica 3 de bilastina en una cantidad (% en peso del comprimido) del 12-18 %, más preferentemente 16 %;
- 25 - Manitol en una cantidad del 50-65 %, más preferentemente 58 %;
- Celulosa microcristalina en una cantidad del 15-25 %, más preferentemente 20 %;
- Glicolato sódico de almidón en una cantidad del 0,5-2 %, más preferentemente 1,2 %;
- Sílice anhidra coloidal en una cantidad del 0,5-2 %, más preferentemente 0,8 %;
- 30 - Aluminometasilicato de magnesio en una cantidad del 1-3 %, más preferentemente 2 %; y
- Estearato de magnesio en una cantidad del 1-3 %, más preferentemente 1,6 %.

17. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido es un comprimido de liberación inmediata recubierto o no recubierto, preferentemente no recubierto.

35

18. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso esencialmente en seco sin granulación en húmedo.

5 19. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se prepara mediante granulación en seco de una mezcla de los componentes de al menos la reivindicación 1 y opcionalmente uno o más de los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores, y compresión de los gránulos formando un comprimido.

10

20. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se prepara mediante granulación de una mezcla de los componentes de la reivindicación 1 junto con los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores, compactación por rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos formando un comprimido.

15

21. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicha composición se prepara mediante compresión directa de una mezcla de los componentes de la reivindicación 1 y opcionalmente uno o más de los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores.

20

22. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento en el tratamiento de rinoconjuntivitis alérgica y/o urticaria.

25

23. Método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso esencialmente en seco sin granulación en húmedo.

30

24. Método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido, en donde dicha composición se prepara mediante granulación en seco de una mezcla de los componentes de al menos la reivindicación 1 y opcionalmente uno o más de los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores, y compresión de los gránulos formando un comprimido.

35

25. Método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido, en donde dicha composición se prepara mediante granulación de una mezcla de los componentes de la reivindicación 1 junto con los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores, compactación por rodillo y granulación de la mezcla, molienda de los gránulos, lubricación de los gránulos y posterior compresión de los gránulos formando un comprimido.

26. Método de preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido, en donde dicha composición se prepara mediante compresión directa de una mezcla de los componentes de la reivindicación 1 y opcionalmente uno o más de los componentes adicionales de una cualquiera o más de las reivindicaciones anteriores.

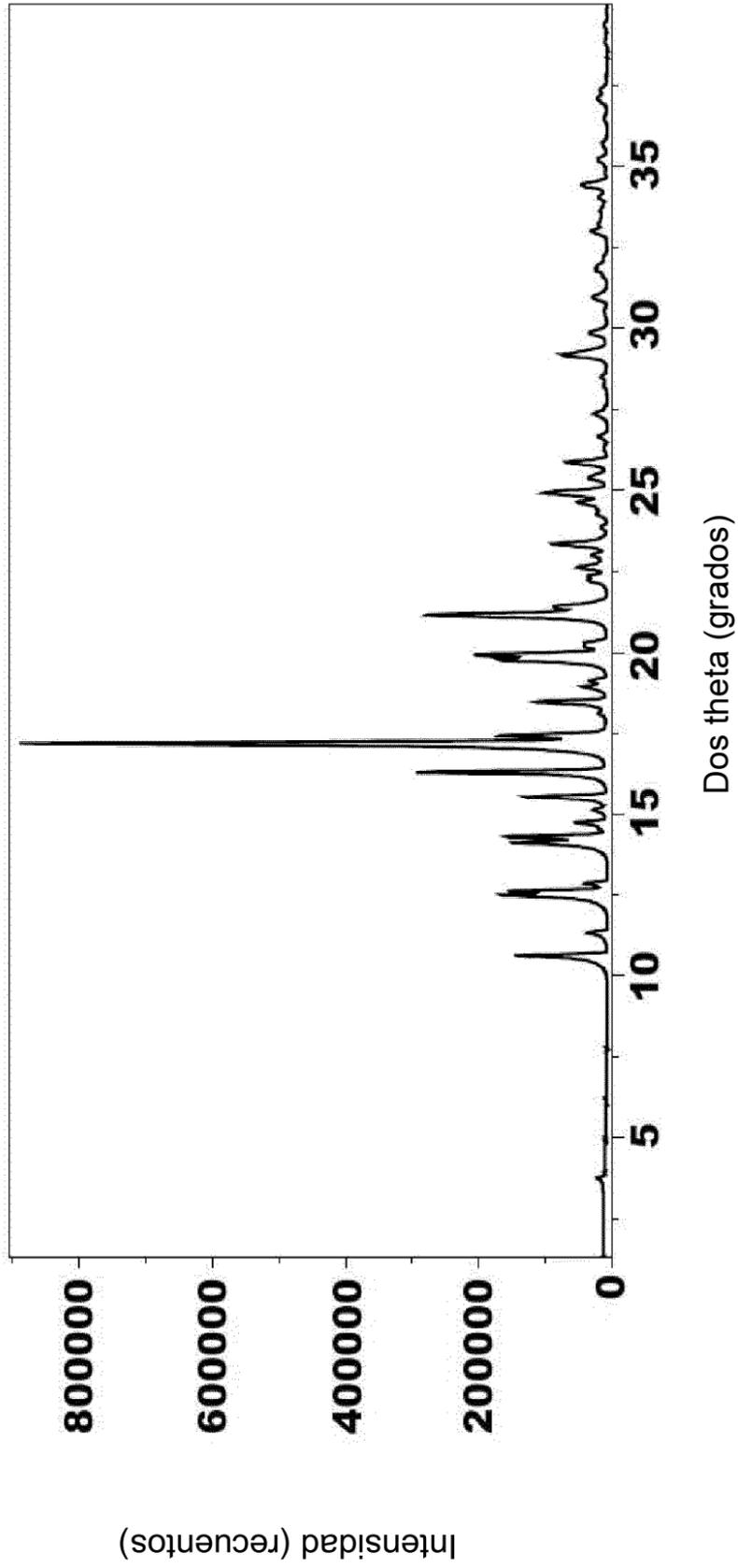


FIG. 1

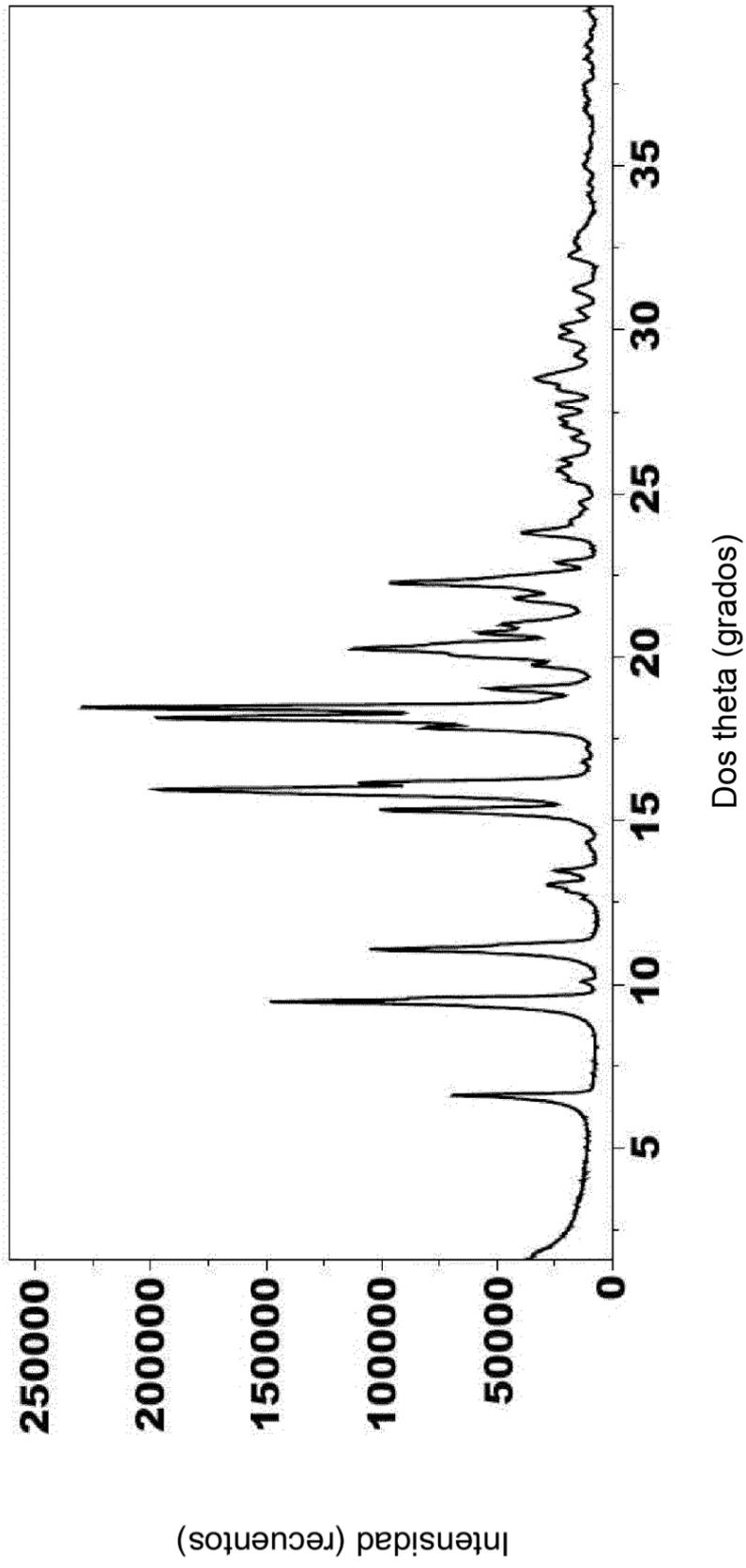


FIG. 2

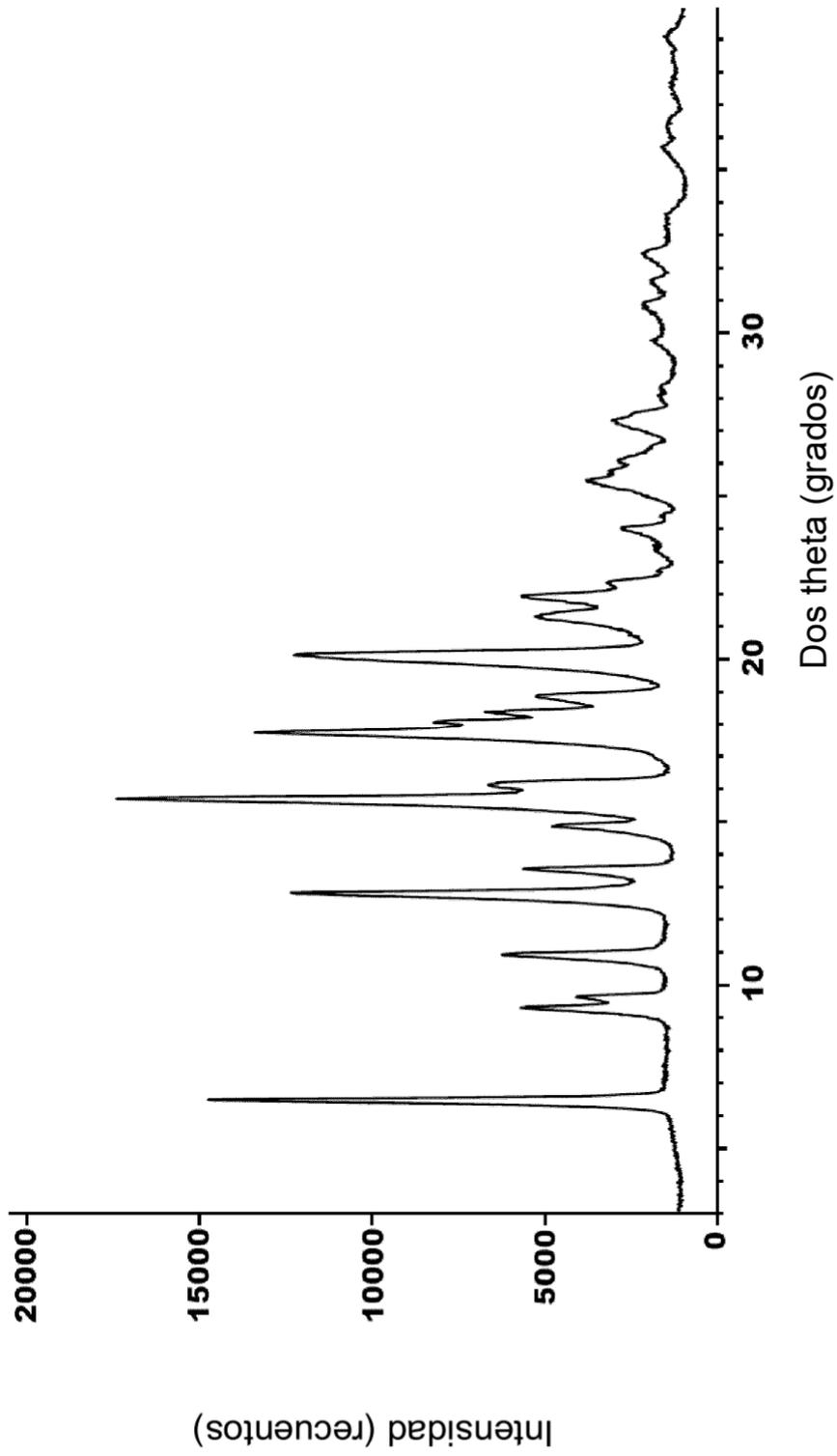


FIG. 3

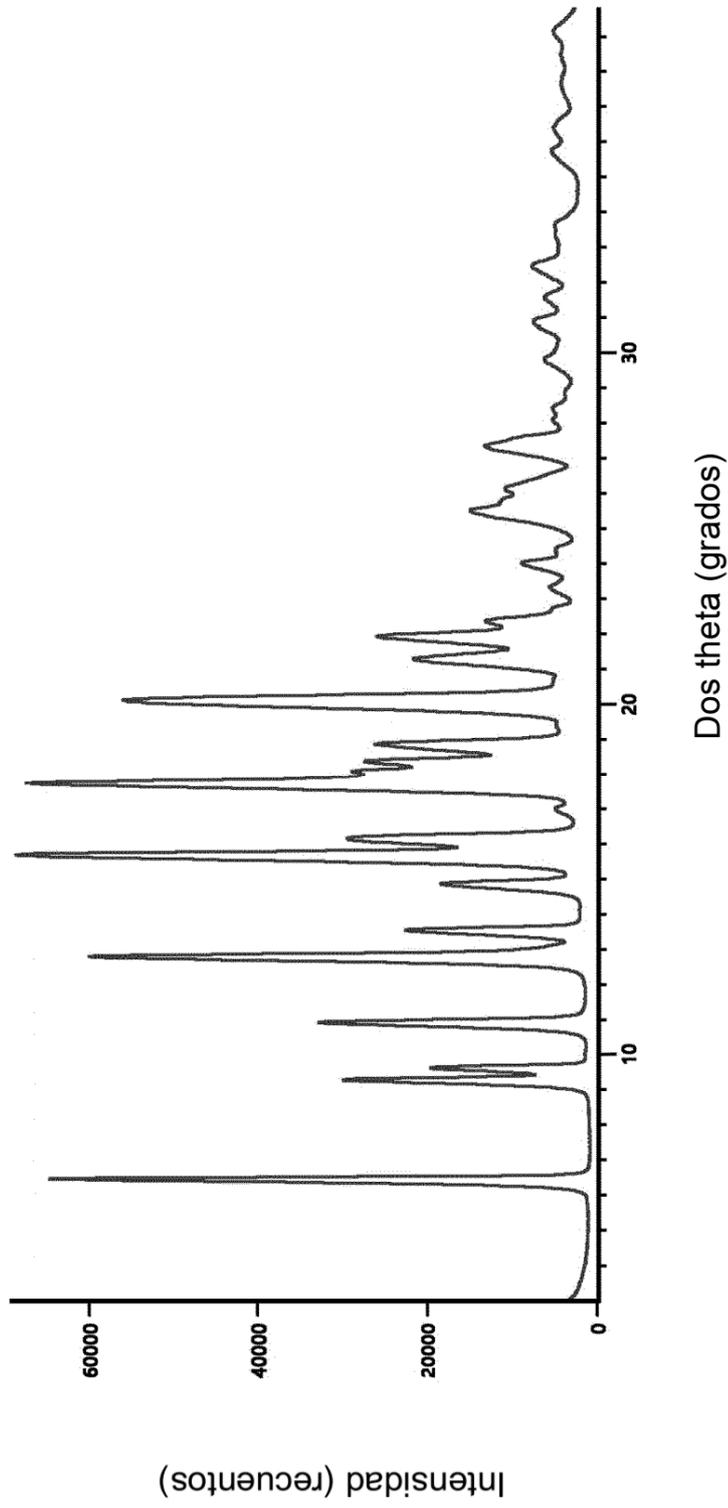


FIG. 4

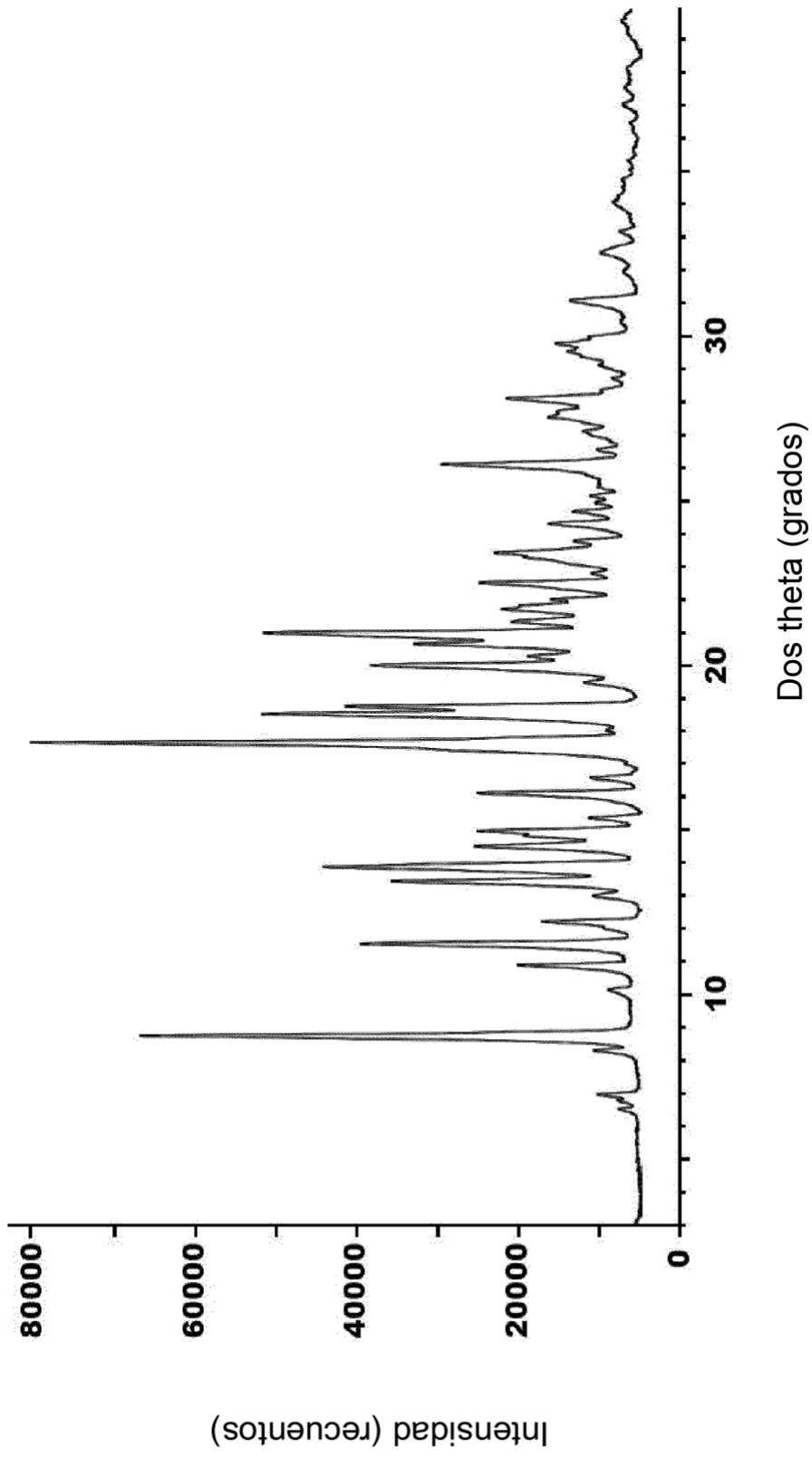


FIG. 5

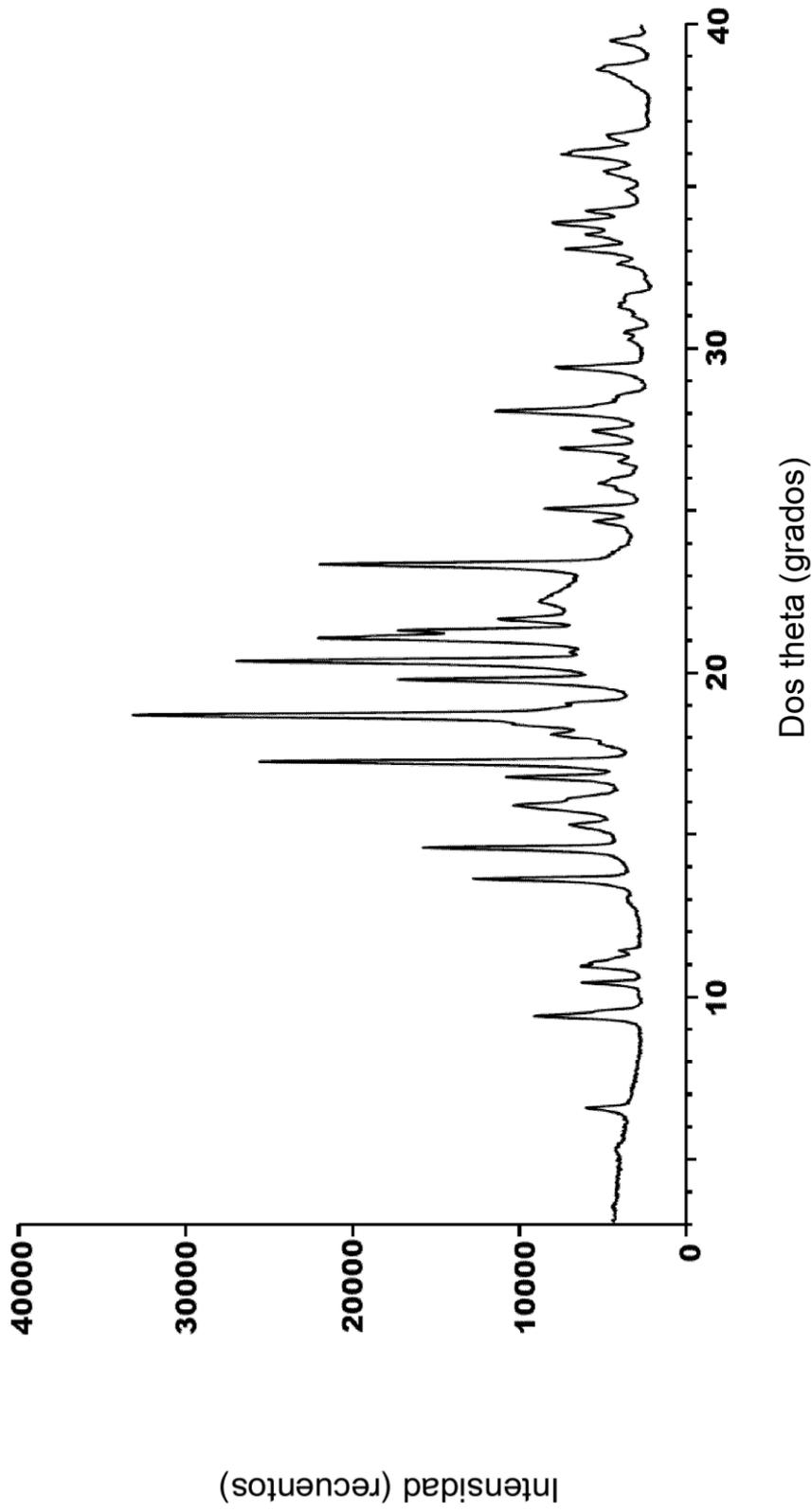


FIG. 6

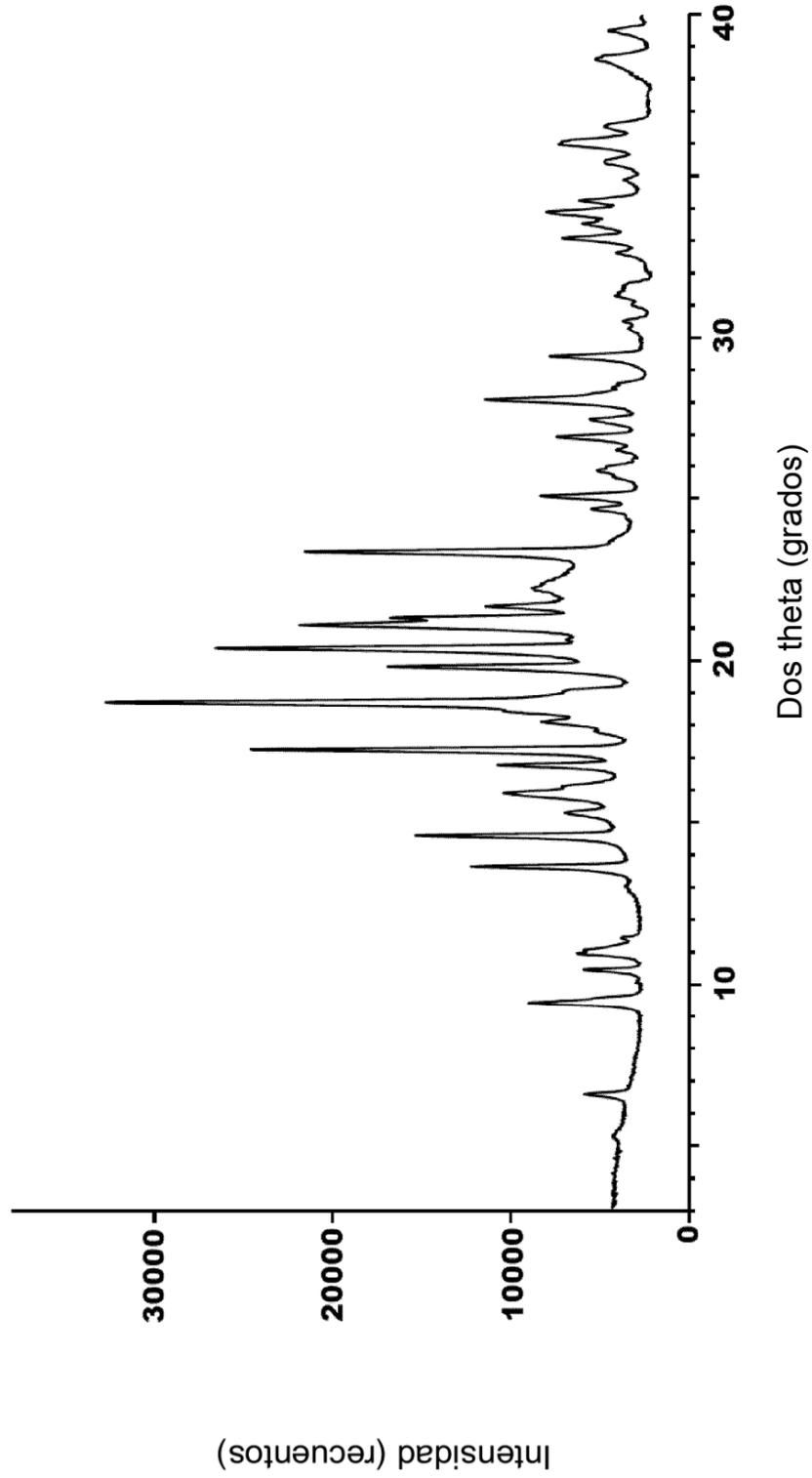


FIG. 7

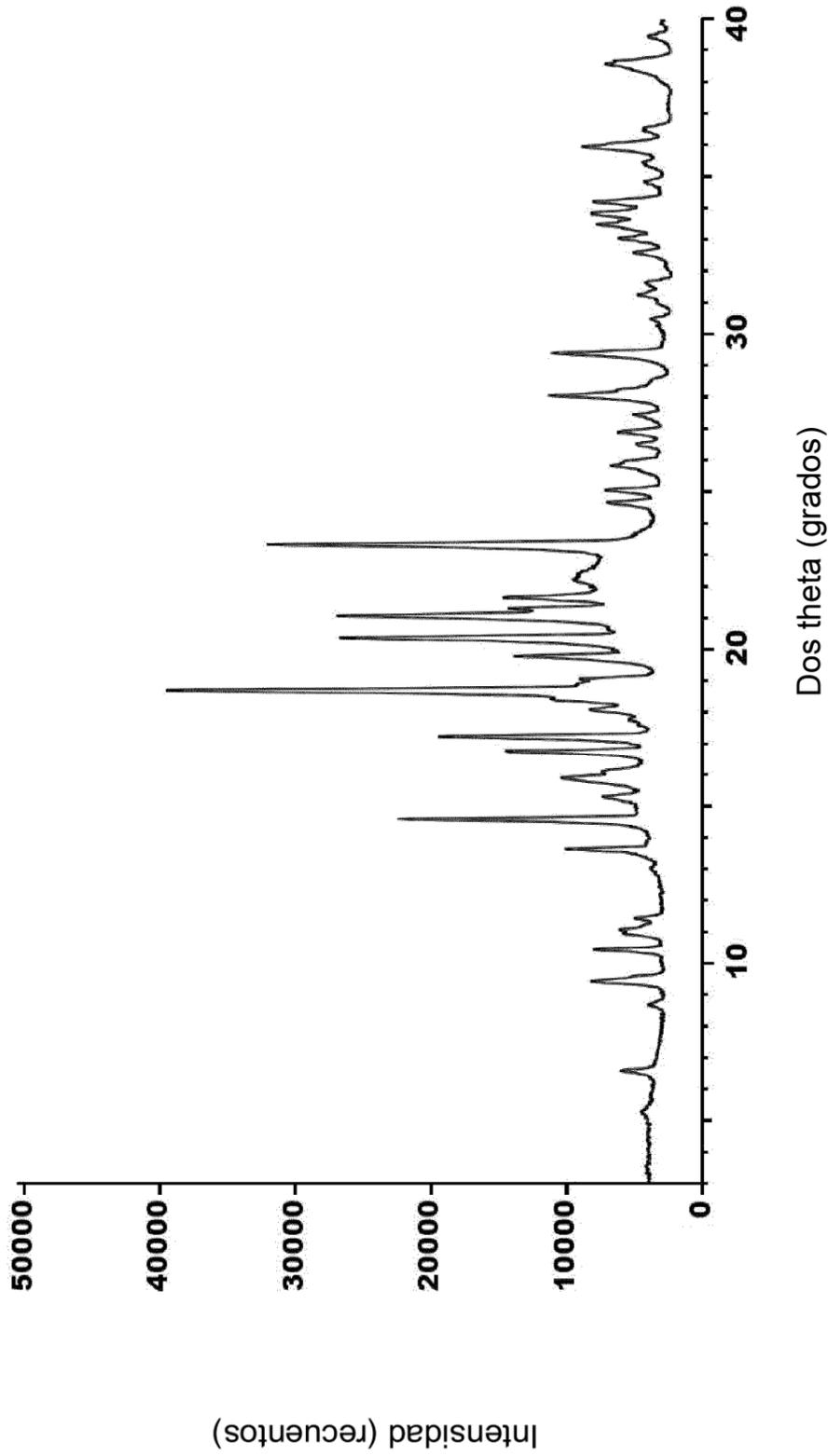


FIG. 8

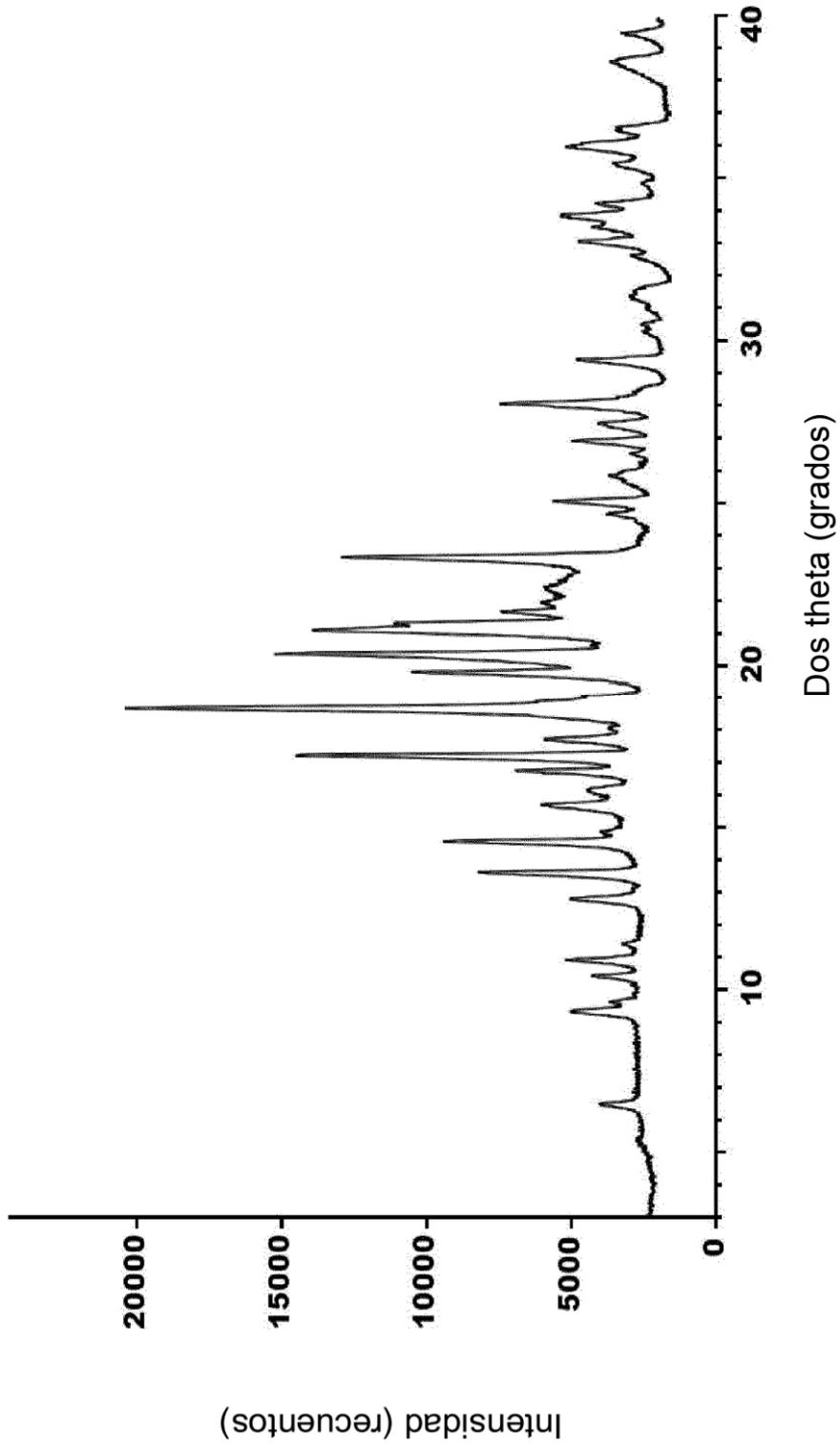


FIG. 9

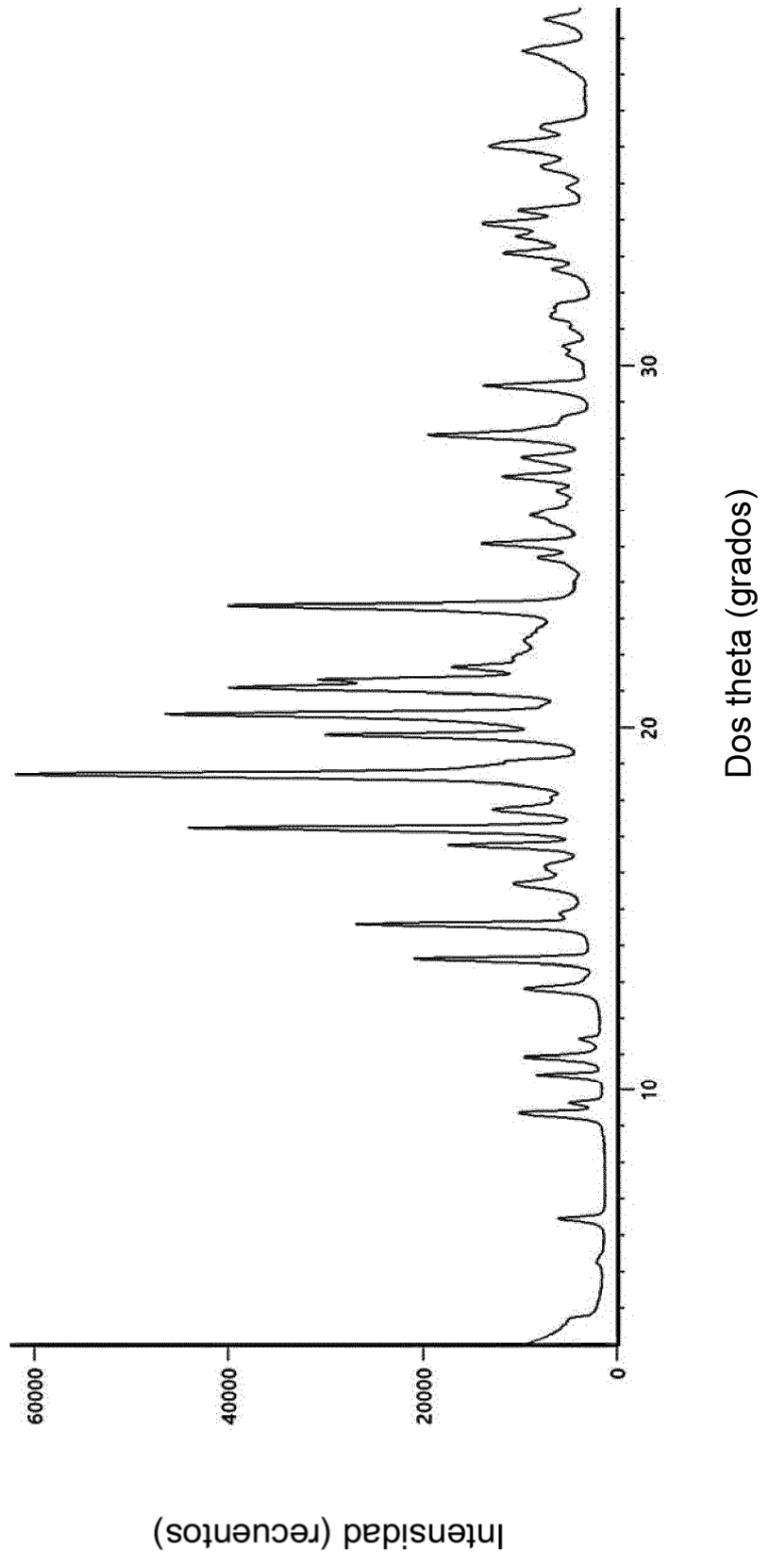
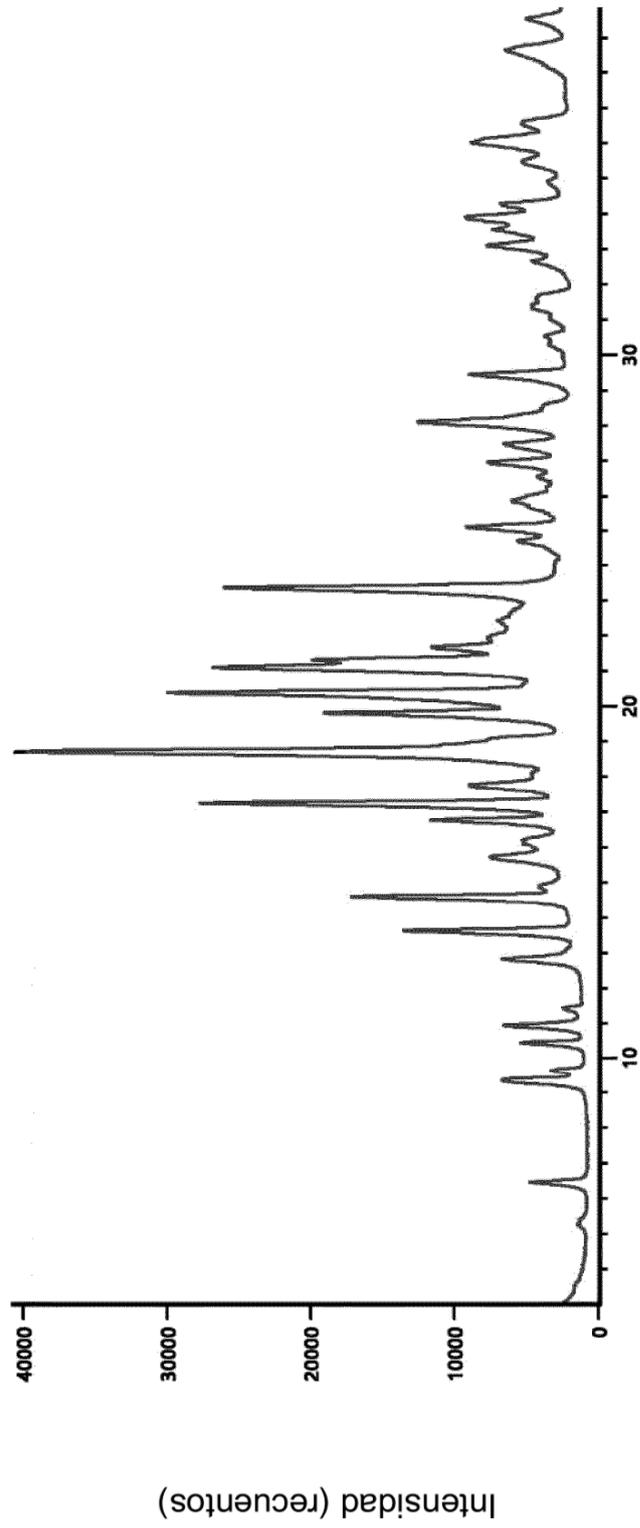


FIG. 10



Dos theta (grados)

FIG. 11

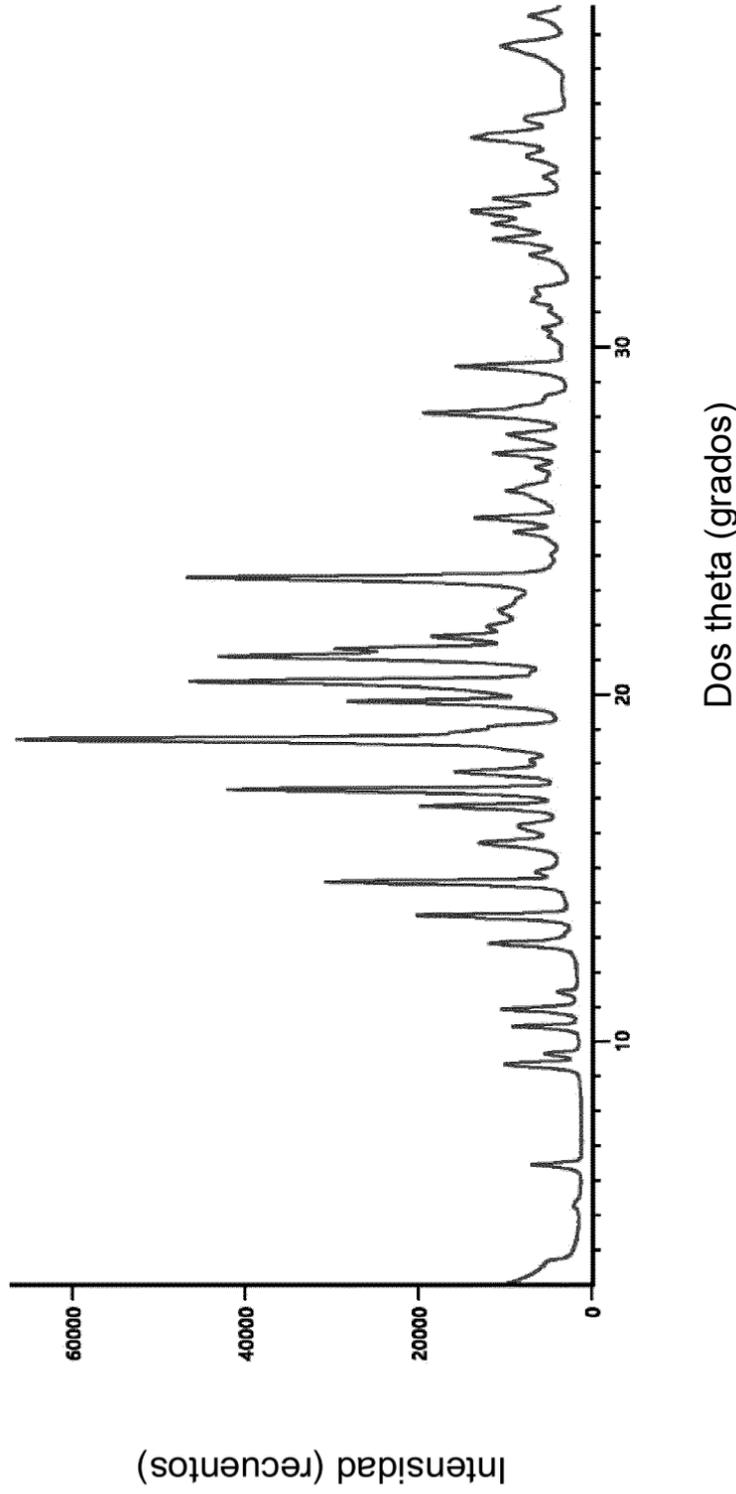


FIG. 12