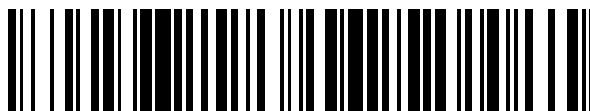


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 434**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2016** **PCT/EP2016/078154**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017** **WO17085265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2016** **E 16797944 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020** **EP 3377479**

54 Título: **Composiciones supersaturadas de compuestos de benzimidazol**

30 Prioridad:

20.11.2015 EP 15382574

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

10.08.2020

73 Titular/es:

FAES FARMA, S.A (100.0%)
Autonomía, 10
48940 Leioa - Bizkaia, ES

72 Inventor/es:

HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;
RUBIO ROYO, VÍCTOR;
GARCÍA DOMÍNGUEZ, NEFTALÍ;
CANAL MORI, GONZALO y
TESSON, NICOLAS

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 778 434 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones supersaturadas de compuestos de benzimidazol

Campo de la invención

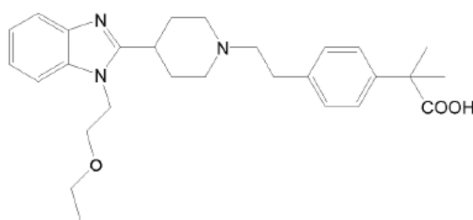
La presente invención se refiere a soluciones acuosas supersaturadas de compuestos de benzimidazol y su uso como composiciones antihistamínicas y antialérgicas. La invención también se refiere al uso de ácidos carboxílicos orgánicos para aumentar la solubilidad acuosa de compuestos de benzimidazol.

Antecedentes de la invención

Se sabe desde hace tiempo que la histamina desempeña un papel muy importante en las enfermedades de tipo alérgico, tal como rinitis alérgica, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma. Los compuestos antihistamínicos que actúan al nivel del receptor H_1 de histamina son útiles para tratar tales afecciones.

Los documentos EP 0818545 A1 y EP 0580541 A1 divulgan compuestos de benzimidazol con actividad antihistamínica selectiva de H_1 y desprovistos de efectos arritmogénicos. La solicitud de patente EP14382576.8 también divulga compuestos de benzimidazol que tienen potente actividad antihistamínica selectiva de H_1 , que carecen de actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.

Un compuesto particular con las propiedades anteriores es el ácido 2-[4-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil)fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina, que tiene la fórmula:



y desarrollado por Faes Farma, España, es un compuesto de benzimidazol antagonista de H_1 sin efectos secundarios sedativos, sin efectos cardiotóxicos, y sin metabolismo hepático. Además, la bilastina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.

Los compuestos de benzimidazol anteriores con actividad antihistamínica selectiva de H_1 presentan baja solubilidad en agua, lo que impide el desarrollo de medios farmacéuticamente aceptables de administrar dichos compuestos en forma líquida. Por ejemplo, la solubilidad de bilastina en el intervalo de pH 5-8 es aproximadamente 500 $\mu\text{g/ml}$.

Por tanto, hay una necesidad en la técnica para proporcionar un método para mejorar la solubilidad en agua de dichos compuestos de benzimidazol con actividad antihistamínica selectiva de H_1 . La presente invención aborda tal preocupación.

Compendio de la invención

El solicitante ha encontrado sorprendentemente que ácidos carboxílicos orgánicos seleccionados del grupo que consiste en ácidos α,ω -dicarboxílicos de C_3 - C_8 alifáticos sustituidos o sin sustituir y ácidos monocarboxílicos de C_2 - C_6 alifáticos sustituidos o sin sustituir mejoran mucho la solubilidad acuosa de bilastina. En particular, se ha encontrado que tales ácidos carboxílicos orgánicos permiten obtener una solubilidad acuosa de bilastina por encima de la solubilidad dependiente de pH. Se pueden obtener soluciones acuosas supersaturadas de bilastina en donde la solubilidad se mantiene a lo largo del tiempo.

Por tanto, en un primer aspecto la invención se dirige a una solución acuosa supersaturada de bilastina, que comprende un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido α -cetoglutarico, ácido tartárico y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido α -cetoglutarico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico y mezclas de los mismos para aumentar la solubilidad acuosa de bilastina como se ha definido anteriormente.

En un aspecto adicional, la invención se dirige a un método para preparar una solución acuosa supersaturada de bilastina que comprende

- (a) preparar una suspensión de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en agua, y
- (b) calentar la suspensión de la etapa (a) para obtener una solución, y
- (c) enfriar la solución.

5 En otro aspecto, la invención se dirige a un método para preparar una solución acuosa supersaturada de bilastina que comprende

- (a) preparar un cocrystal de bilastina y el ácido carboxílico orgánico, y
- (b) disolver el cocrystal de la etapa (a) en agua o una solución acuosa.

10 En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa supersaturada de bilastina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a la solución acuosa supersaturada o la composición farmacéutica descrita en el presente documento para uso como un medicamento. Preferiblemente, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad susceptible a mejora por antagonismo de un receptor H_1 de histamina tal como una enfermedad o trastorno alérgico.

20 Otro aspecto de esta invención se refiere a la solución acuosa supersaturada o la composición farmacéutica descrita en el presente documento para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o trastorno alérgico, tal como rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma.

Breve descripción de los dibujos

25 **Figura 1.** Gráfico que muestra la solubilidad dependiente de pH (mg/ml) de bilastina.

Figura 2. Caracterización de cocrystal de bilastina BLN(I)-ácido glutárico GL(I): Fig. 2 a) XRPD; Fig. 2 b) 1H -RMN en DMSO; Fig. 2 c) TGA; Fig. 2 d) Comparación de solubilidad BLN(I) frente a GL(I).

30 **Figura 3.** Caracterización de cocrystal de bilastina BLN(I)-ácido glutárico GL(IV): Fig. 3 a) XRPD; Fig. 3 b) 1H -RMN en DMSO; Fig. 3 c) TGA; Fig. 3 d) Comparación de solubilidad BLN(I) frente a GL(IV).

Figura 4. Caracterización de cocrystal de bilastina BLN(I)-ácido glutárico GL(V): Fig. 4 a) XRPD; Fig. 4 b) 1H -RMN en DMSO; Fig. 4 c) TGA; Fig. 4 d) Comparación de solubilidad BLN(I) frente a GL(V).

Descripción detallada de la invención

La bilastina presenta una solubilidad dependiente de pH en agua. La figura 1 muestra la solubilidad acuosa dependiente de pH de bilastina en un intervalo de pH entre 3,3 y 4,6. Se ha encontrado sorprendentemente que ácidos carboxílicos orgánicos seleccionados del grupo que consiste en ácidos α,ω -dicarboxílicos de C_3 - C_8 alifáticos sustituidos o sin sustituir o ácidos monocarboxílicos de C_2 - C_6 alifáticos sustituidos o sin sustituir permiten obtener una solubilidad acuosa de bilastina por encima de la solubilidad dependiente de pH. En particular, se pueden obtener soluciones acuosas supersaturadas de bilastina en donde la solubilidad se mantiene a lo largo del tiempo.

45 Dentro del ámbito de la invención, el término "solución saturada" significa una solución que contiene una concentración de bilastina que es igual a la cantidad máxima de bilastina que se puede disolver a una temperatura, típicamente ajustada a 20°C, y pH específicos (la llamada "concentración de saturación").

a una temperatura y pH específicos. Es decir, una solución supersaturada es una solución que contiene una concentración de bilastina que es mayor que su concentración de saturación y en donde la cantidad completa de bilastina está todavía disuelta por completo. Por tanto, una solución acuosa supersaturada de bilastina y un ácido carboxílico orgánico como se define en el presente documento significa una solución acuosa que tiene una concentración de bilastina mayor que la que estaría presente en una solución acuosa saturada de bilastina a una temperatura, típicamente 20°C, y pH determinados.

55 La bilastina presenta una solubilidad dependiente de pH. Por tanto, la solución acuosa supersaturada de la invención permite solubilizar una cantidad de bilastina que está por encima de su solubilidad dependiente de pH.

60 Se espera que las soluciones supersaturadas sean termodinámicamente inestables lo que lleva a la precipitación o cristalización de bilastina. Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que la solubilidad de bilastina en las soluciones acuosas supersaturadas de la invención se mantiene a lo largo del tiempo. Son soluciones supersaturadas estables.

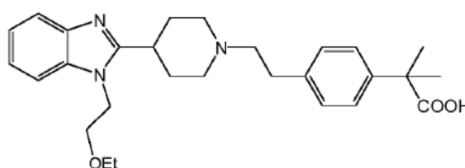
65 En una forma de realización particular, la solución acuosa supersaturada de la invención es estable durante al menos 12 h, preferiblemente durante al menos 24 h en condiciones ambiente estándar. Esto se puede determinar, por ejemplo, midiendo la solubilidad de bilastina por HPLC después de dicho tiempo.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada saturado lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. En particular, el término "alquilo de C₁₋₆" se refiere a un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. El término "alquilo de C₁₋₃" se refiere a un alquilo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo incluyen, por ejemplo, y en un sentido no limitante, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Preferiblemente "alquilo" se refiere a metilo o etilo.

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los radicales previamente definidos. Las referencias a grupos sustituidos indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes.

Bilastina

La composición farmacéutica acuosa de la invención comprende bilastina de fórmula,



Este compuesto es el ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil}etil)fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina. La síntesis de bilastina se ha descrito en el documento EP 0818454 A1.

Ácido carboxílico orgánico

El ácido carboxílico orgánico según la invención se selecciona del grupo que consiste en ácidos α,ω -dicarboxílicos de C₃-C₈ alifáticos sustituidos o sin sustituir y ácidos carboxílicos de C₁-C₆ alifáticos sustituidos o sin sustituir.

"Ácido α,ω -dicarboxílico de C₃-C₈ alifático" se refiere a un compuesto orgánico que contiene dos grupos funcionales carboxilo en los dos extremos de una cadena alifática saturada o insaturada de C₃-C₈, preferiblemente una cadena alifática saturada o insaturada de C₄-C₆ ("ácido α,ω -dicarboxílico de C₄-C₆ alifático"). Es decir, es un compuesto de fórmula HOOC-R'-COOH, en donde R' es la cadena alifática saturada o insaturada de C₁-C₆, preferiblemente de C₂-C₄. Preferiblemente, el grupo R' es una cadena saturada.

En una forma de realización particular, el grupo R' es una cadena saturada sin sustituir, es decir, R' es -(CH₂)_n- en donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente n es 2, 3 o 4.

Los ácidos α,ω -dicarboxílicos de C₃-C₈ alifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en -OH, -COOH y =O. Preferiblemente, el ácido α,ω -dicarboxílico de C₃-C₈ alifático tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de -OH, -COOH y =O, más preferiblemente uno o dos.

En una forma de realización, el ácido α,ω -dicarboxílico de C₃-C₈ alifático es un ácido α,ω -dicarboxílico de C₄ alifático, ácido α,ω -dicarboxílico de C₅ alifático, ácido α,ω -dicarboxílico de C₆ alifático o un ácido α,ω -dicarboxílico de C₇ alifático.

En una forma de realización particular, el ácido α,ω -dicarboxílico de C₃-C₈ alifático se selecciona de ácido glutámico, ácido cítrico, ácido α -cetoglutámico, ácido tartárico, ácido málico, ácido adípico y ácido succínico. Preferiblemente se selecciona de ácido glutámico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido α -cetoglutámico. Más preferiblemente, es ácido glutámico.

El término "ácido monocarboxílico de C₂-C₆ alifático" se refiere a una cadena alifática saturada o insaturada que contiene un grupo funcional carboxilo. El grupo funcional carboxilo preferiblemente está presente en un extremo de la cadena, que tiene una fórmula molecular de R"-COOH, en donde R" es una cadena alifática de C₁-C₅ saturada o insaturada. Preferiblemente el grupo R" es una cadena saturada, es decir, R" es un grupo alquilo de C₁-C₅ sustituido o sin sustituir.

En una forma de realización particular, el grupo R" es una cadena saturada sin sustituir, es decir, R" es un grupo alquilo de C₁-C₅ sin sustituir, preferiblemente un grupo alquilo de C₁-C₃ sin sustituir.

Los ácidos monocarboxílicos de C₂-C₆ alifáticos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en -OH, -COOH y =O. Preferiblemente, el ácido monocarboxílico de C₂-C₆ alifático tiene uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de -OH, -COOH y =O, más preferiblemente uno o dos.

En una forma de realización, el ácido monocarboxílico de C₂-C₆ alifático es un ácido monocarboxílico de C₂ alifático, ácido monocarboxílico de C₃ alifático o ácido monocarboxílico de C₄ alifático.

5 En una forma de realización particular, el ácido monocarboxílico de C₂-C₆ alifático se selecciona de ácido acético y ácido propiónico sustituidos o sin sustituir. Preferiblemente, se selecciona de ácido acético y ácido propiónico.

10 Un aspecto de la invención se dirige a una solución acuosa supersaturada de bilastina, que comprende un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido α-cetoglutarico, ácido tartárico, ácido málico, ácido adípico, ácido succínico, ácido acético, ácido propiónico y mezclas de los mismos. En otra forma de realización, el ácido carboxílico orgánico se selecciona de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido α-cetoglutarico, ácido acético, ácido propiónico y mezclas de los mismos. En una forma de realización adicional, el ácido carboxílico orgánico se selecciona de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el ácido carboxílico orgánico es ácido glutárico.

15 En una forma de realización preferida, la solución acuosa supersaturada de la invención tiene un pH entre 3 y 6, preferiblemente entre 3,5 y 5, más preferiblemente entre 4 y 4,5.

20 En una forma de realización particular, el ácido carboxílico orgánico está presente en una cantidad de modo que la solución acuosa supersaturada tiene un pH de 3-6, preferiblemente de 3,5-5, más preferiblemente 4-4,5.

En una forma de realización particular, la proporción molar de bilastina:ácido carboxílico orgánico es desde 1:0,2 a 1:3, preferiblemente de 1:0,3 a 1:2,5, más preferiblemente desde 1:0,5 a 1:2.

25 En una forma de realización particular, la concentración de bilastina en la solución supersaturada de la invención es al menos 1,3 veces, preferiblemente al menos 1,5 veces, más preferiblemente al menos 2 veces, la concentración de bilastina en la solución saturada.

30 La concentración de bilastina es al menos 2,5 mg/ml, preferiblemente al menos 3,5 mg/ml, más preferiblemente al menos 4,5 mg/ml a temperatura ambiente.

La concentración de bilastina es al menos 2,5 mg/ml a temperatura ambiente y un valor de pH mayor de o igual a 4,2.

35 En otra forma de realización, la concentración de bilastina es al menos 3,5 mg/ml a temperatura ambiente y un valor de pH mayor de o igual a 4,2.

En una forma de realización adicional, la concentración de bilastina es al menos 2,5 mg/ml a temperatura ambiente y un valor de pH entre 4,2 y 4,4.

40 Como se usa en el presente documento, "temperatura ambiente" o su abreviatura "rt" se toma que significa entre 20 y 25°C. "Condiciones ambiente estándar de temperatura y presión" o "condiciones ambiente estándar" significa una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C y una presión absoluta de aproximadamente 1 atm.

45 En una forma de realización particular, la solución acuosa supersaturada está sustancialmente libre de agentes solubilizantes adicionales, tal como ciclodextrinas, polímeros solubles en agua. El término "sustancialmente libre" significa que la solución contiene menos del 1% en peso, preferiblemente menos del 0,5% en peso, más preferiblemente menos de 1000 ppm, de agentes solubilizantes adicionales.

Métodos de preparación

50 Como se ha mencionado anteriormente, se ha observado que los ácidos carboxílicos orgánicos como se han divulgado anteriormente permiten obtener soluciones acuosas supersaturadas estables de bilastina. Por tanto, en una forma de realización, la invención se dirige al uso de un ácido carboxílico orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácidos α,ω-dicarboxílicos de C₃-C₈ alifáticos sustituidos o sin sustituir y ácidos monocarboxílicos de C₂-C₆ alifáticos sustituidos o sin sustituir y mezclas de los mismos como se ha definido anteriormente para aumentar la solubilidad acuosa de bilastina como se ha definido anteriormente.

60 En una forma de realización particular, la invención se dirige al uso de un ácido carboxílico orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácidos α,ω-dicarboxílicos de C₃-C₈ alifáticos sustituidos o sin sustituir y ácidos monocarboxílicos de C₂-C₆ alifáticos sustituidos o sin sustituir y mezclas de los mismos como se ha definido anteriormente para preparar una solución acuosa supersaturada de bilastina como se ha definido anteriormente.

65 En otro aspecto, la invención se dirige al uso de un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutárico, ácido cítrico, ácido α-cetoglutarico, ácido tartárico, ácido acético, ácido propiónico y mezclas de los mismos como se ha definido anteriormente para preparar una solución acuosa supersaturada de bilastina como se ha definido anteriormente.

En una forma de realización particular, una solución acuosa supersaturada de bilastina como se ha definido en el presente documento se puede preparar mediante un proceso que comprende:

- 5 (a) preparar una suspensión de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en agua, y
(b) agitar la suspensión de la etapa (a) a temperatura ambiente.

En una forma de realización particular, la suspensión de la etapa (a) tiene un pH entre 4,2 y 6, preferiblemente entre 4,2 y 5, más preferiblemente entre 4,2 y 4,5.

- 10 En una forma de realización particular, el ácido carboxílico orgánico de la etapa (a) está presente en una cantidad de modo que la solución acuosa supersaturada tenga un pH de 4,2-6, preferiblemente 4,2-5, más preferiblemente 4,2-4,5.

- 15 En una forma de realización particular, la suspensión de la etapa (a) comprende una proporción molar de bilastina:ácido carboxílico orgánico desde 1:0,2 a 1:3, preferiblemente desde 1:0,3 a 1:2,5, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:2.

Opcionalmente, el proceso puede incluir una etapa de filtración después de la etapa (b).

- 20 En otro aspecto, una solución acuosa supersaturada de bilastina como se define en el presente documento se puede preparar mediante un proceso que comprende:

- (a) preparar una suspensión de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en agua, y
25 (b) calentar la suspensión de la etapa (a), y
(c) enfriar la composición resultante.

En una forma de realización particular, la suspensión de la etapa (a) comprende una proporción molar de bilastina:ácido carboxílico orgánico desde 1:0,2 a 1:3, preferiblemente desde 1:0,3 a 1:2,5, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:2.

- 30 En aún otra forma de realización particular, la suspensión de la etapa (a) tiene un pH entre 4,2 y 6, preferiblemente entre 4,2 y 5, más preferiblemente entre 4,2 y 4,5.

- 35 En la etapa (b), la suspensión se calienta preferiblemente hasta que se obtiene una solución. Es decir, hasta que la bilastina está disuelta por completo. En una forma de realización particular, calentar en la etapa (b) se refiere a al menos 60°C, al menos 65°C, al menos 70°C, al menos 75°C, al menos 80°C, al menos 85°C o al menos 90°C. En una forma de realización particular, calentar en la etapa (b) es entre 60 y 100°C, preferiblemente entre 70 y 100°C, más preferiblemente entre 80 y 100°C.

- 40 La composición obtenida en la etapa (b) se enfría después para formar una solución supersaturada de bilastina. Preferiblemente, se enfría a temperatura ambiente. En una forma de realización particular, se enfría lentamente a temperatura ambiente, preferiblemente a lo largo de 2-10 h, más preferiblemente a lo largo de 3-6 h.

- 45 Opcionalmente, el proceso puede incluir una etapa de filtración entre la etapa (b) y la etapa (c).

En otro aspecto de la invención, una solución acuosa supersaturada de bilastina como se ha definido en el presente documento se puede preparar por un proceso que comprende:

- 50 (a) preparar un cocrystal de bilastina y el ácido carboxílico orgánico, y
(b) disolver el cocrystal de la etapa (a) en agua o una solución acuosa.

El cocrystal de la etapa (a) se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica para la preparación de cocrystal. Por ejemplo, el cocrystal se puede preparar por dispersión y molienda húmeda (molienda asistida por líquido o solvente).

- 55 En una forma de realización, el cocrystal se puede preparar mediante un proceso de dispersión que comprende:

- i) agitar una mezcla de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en un solvente apropiado, preferiblemente agua, a una temperatura de entre temperatura ambiente y 40°C;
60 ii) enfriar la mezcla a temperatura ambiente si la temperatura de la mezcla resultante de la etapa a) es mayor de temperatura ambiente, y
iii) aislar el compuesto obtenido.

- 65 La etapa i) se puede realizar mezclando cantidades equimolares de bilastina y el ácido carboxílico, y dispersando la mezcla en el solvente apropiado. En una forma de realización preferida el solvente es agua. La etapa ii) se realiza solo cuando la suspensión de la etapa i) presenta una temperatura mayor de temperatura ambiente. El sólido obtenido

suspendido en el solvente se aísla en la etapa iii). El aislamiento del sólido puede incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración a vacío, evaporación, decantación, y centrifugación y otras técnicas adecuadas que conoce un experto en la materia. El cocrystal se puede purificar, por ejemplo, por recristalización.

5 En una forma de realización, el cocrystal se puede preparar mediante un proceso de molienda asistida por líquido que comprende:

- i) molienda húmeda de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en un solvente apropiado, preferiblemente agua, y
- 10 ii) aislar el compuesto obtenido.

La molienda se puede realizar, por ejemplo, en un molino de bolas. En una forma de realización preferida el solvente está presente en cantidad catalítica. El aislamiento del sólido puede incluir, por ejemplo, una o más de las siguientes operaciones: filtración, filtración a vacío, evaporación, decantación, y centrifugación y otras técnicas adecuadas que conoce un experto en la materia. El cocrystal se puede purificar adicionalmente, por ejemplo, por recristalización.

15 “Solvente apropiado” como se usa en el presente documento significa un solvente o mezcla de solventes seleccionado del grupo que consiste en agua, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetato de isobutilo, acetona, metil isobutil cetona, tetrahydrofurano, dioxano, éter dietílico, metil tert-butil éter, diclorometano, cloroformo, tolueno, ciclohexano, xileno, heptano, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona, preferiblemente, agua, acetonitrilo, metanol, etanol y cloroformo. En una forma de realización particular, el solvente es agua o una mezcla de agua y otro de los “solventes apropiados” mencionados anteriormente. En otra forma de realización el solvente es etanol o una mezcla de etanol y otro de los “solventes apropiados” mencionados anteriormente.

25 Se pueden usar otros procesos para obtener los cocrystal conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, evaporación, cristalización por enfriamiento y calentamiento-fusión.

El proceso para preparar un cocrystal comprende poner en contacto al menos el primer componente neutro bilastina y un segundo componente que forma cocrystal neutro. Sin querer estar vinculado por ninguna teoría particular, el proceso es tal que se cree que el primer componente neutro bilastina puede existir como una especie dipolar neutra, en donde la fracción ácida se desprotona y, simultáneamente, el nitrógeno piridínico de la fracción de benzimidazol se protona o, como una especie neutra, en la que las fracciones tanto ácida como de benzimidazol son neutras. En cualquier caso, la carga neta de la bilastina en el proceso de la invención es cero y, por tanto, el primer componente del cocrystal es en efecto neutro. Además, las condiciones son tales que el componente que forma el cocrystal es neutro y por tanto se cree que carece de cualquier carga debido a la diferencia en el pKa entre los dos componentes del cocrystal. Por tanto, el componente que forma el cocrystal no forma interacciones iónicas con otras moléculas. Como apreciará el experto en la materia, si el solvente es agua, el pH es tal que no hay desprotonación del segundo compuesto que forma el cocrystal mientras que, si el solvente es un solvente orgánico, entonces no hay especies responsables para desprotonar el segundo compuesto que forma el cocrystal.

40 En una forma de realización el cocrystal comprende bilastina y ácido glutámico. En una forma de realización particular la proporción molar de bilastina:ácido glutámico es 1:1. En una forma de realización particular la proporción molar de bilastina:ácido glutámico es 2:1. En otra forma de realización particular, el cocrystal de bilastina y ácido glutámico contiene moléculas de agua, es decir, es un hidrato. En una forma de realización la proporción molar bilastina:ácido glutámico:agua en dicho hidrato es entre 2:1:3 y 2:1:1.

En una forma de realización particular, es un cocrystal de bilastina:ácido glutámico en una proporción molar de 2:1, llamado GL(I), que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos en un ángulo de reflexión $[2\theta \text{ en grados}]$ como se divulga en la Tabla 3.1 $\pm 0,2^\circ$.

50 En una forma de realización particular, es un cocrystal de bilastina:ácido glutámico en una proporción molar de 2:1, llamado GL(IV), que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos en un ángulo de reflexión $[2\theta \text{ en grados}]$ como se divulga en la Tabla 3.3 $\pm 0,2^\circ$.

55 En una forma de realización particular, es un cocrystal de bilastina y ácido glutámico en una proporción molar de 1:1, llamado GL(V), que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X que muestra picos característicos en un ángulo de reflexión $[2\theta \text{ en grados}]$ como se divulga en la Tabla 3.5 $\pm 0,2^\circ$.

Composiciones farmacéuticas

60 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa supersaturada de bilastina como se ha definido en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, diluyente, soporte o adyuvante que se administra con el principio activo. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser líquidos estériles, tal

como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de vaselina, aceite de sésamo, y similares. Se usan preferiblemente agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, en particular para soluciones inyectables, como vehículos. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 21ª Edición, 2005.

En una forma de realización, la composición farmacéutica es para administración oral o parenteral.

Los excipientes y sustancias auxiliares necesarias para fabricar la forma farmacéutica de administración deseada de la composición farmacéutica de la invención dependerán, entre otros factores, de la forma farmacéutica de administración elegida. Dichas formas farmacéuticas de administración de la composición farmacéutica se fabricarán según métodos convencionales que conoce el experto en la materia. Se puede encontrar una revisión de diferentes métodos de administración de principios activos, excipientes que se van a usar y procesos para producirlos en "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Usos

Se ha encontrado que los compuestos de benzimidazol son antagonistas del receptor H1 de histamina y por tanto son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se sabe son susceptibles a mejora por antagonismo del receptor H1 de histamina.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a una solución acuosa supersaturada o a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno o enfermedad susceptible a mejora por antagonismo del receptor de histamina H1. Tales enfermedades son, por ejemplo, enfermedades o trastornos alérgicos.

En otro aspecto, la invención se dirige a una solución acuosa supersaturada o a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o trastorno alérgico. Preferiblemente, una enfermedad o trastorno alérgico seleccionado de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma. Preferiblemente, una enfermedad o trastorno alérgico seleccionado de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis y asma. Más preferiblemente, la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona del grupo que consiste en rinitis, conjuntivitis y rinoconjuntivitis.

El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta especificación significa la administración de un compuesto o formulación según la invención para mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. "Tratamiento" también abarca mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad. El término "mejorar" en el contexto de esta invención se entiende que significa cualquier mejora en la situación del paciente tratado.

El término "prevención" o "prevenir" en el contexto de esta especificación significa la administración de un compuesto o formulación según la invención para reducir el riesgo de adquirir la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no se deben considerar como limitantes de la invención.

Ejemplos

Materiales y métodos

Se han usado los siguientes materiales: bilastina (suministrada por FAES Farma), ácido cítrico (Sigma-Aldrich), ácido DL-tartárico (Sigma Aldrich), ácido clorhídrico (Panreac).

Primer método para determinar la solubilidad

Se realizaron análisis por HPLC por duplicado en un aparato Agilent serie 1100 con una columna XBridge C-18 a temperatura ambiente. Se inyectaron muestras de 25 µl. La fase móvil (isocrática) se ajustó como sigue: 52% (metanol: octilamina acuosa 0,01 M pH = 7, 65:35) – 42% (acetonitrilo: octilamina acuosa 0,01 M pH = 7, 60:40).

Método alternativo para determinar la solubilidad

Se llevó a cabo análisis por HPLC-PDA usando una columna Acquity BEH C18 1,7 µm, 100x2,1 mm a una temperatura de 40°C. La fase móvil isocrática estaba compuesta de acetonitrilo/metanol/bicarbonato de amonio 10 mM pH 8,7 (20,2/24,8/55,0%) (% v/v), a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min. Las muestras se centrifugaron 10 minutos a 4000 rpm a 20°C, y el sobrenadante se diluyó a aprox. 20-40 µg/ml en agua. Estas muestras diluidas se mantuvieron a 18°C hasta el análisis. La cuantificación se realizó a 220 nm por comparación de área frente a una curva de calibración obtenida con estándar de trabajo de bilastina.

Experimentos de molienda húmeda para la preparación de cocristales

Los experimentos de molienda se realizaron en un molino de bolas Retsch MM400. Las mezclas y las bolas que muelen (acero inoxidable, diámetro: 5 mm) se introdujeron en tarros de molienda en posición 9 (acero inoxidable, volumen de célula: 1,5 ml), el solvente se añadió a cada mezcla con una microjeringa de 10 µl y los tarros se introdujeron inmediatamente en el dispositivo de sujeción. Las muestras se sometieron después a un ciclo de molienda de 30 min (frecuencia: 30 s⁻¹).

Análisis de difracción de rayos X de polvo

Preparación de muestras: las muestras no manipuladas se montaron en un soporte de silicio de fondo cero. Recogida de datos: las medidas de difracción se realizaron en condiciones ambiente en un difractómetro PANalytical X'Pert PRO con geometría de reflexión θ - θ , equipado con radiación Cu K-alfa y un detector PIXcel, operado a 45 kV y 40 mA. Las muestras se dejaron centrifugar a 0,25 rev/s durante la recogida de datos. El intervalo angular de medida fue 3,0-40,0° (2 θ) con un tamaño de paso de 0,013°. La velocidad de barrido fue 0,3283°/s (10,20 s/paso). Programas usados: recogida de datos con X'Pert Data Collector v 2.2i y tratamiento con X'Pert HighScore v 2.2c y X'Pert Data Viewer 1.2d.

DSC-TGA

Los análisis termogravimétricos se registraron en un TA SDT Q600. Se pesaron muestras de 5 mg (usando una microbalanza AE240, Mettler) en crisoles de alúmina abiertos de 90 µl, y se calentaron a 10°C/min entre 25 y 300°C, en un flujo de nitrógeno (50 ml/min). La recogida y evaluación de datos se realizó con software TA Universal Analysis 2000 v 4.7.

Resonancia magnética nuclear de protones (¹H-RMN)

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protones se registraron en varios solventes deuterados, tal como dimetilsulfóxido (DMSO-d₆), metanol (MeOH-d₄) y agua (D₂O) en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los espectros se adquirieron disolviendo 5-10 mg de muestra en 0,6 ml de solvente deuterado.

Solubilidad de cocristales

Se determinó la solubilidad de los cocristales agitando el producto en agua a temperatura ambiente (400 mg de producto en 24 ml de agua, 60 vol.). El producto se molió previamente con el fin de reducir el efecto del tamaño del cristal. Una muestra se recoge y filtra usando un embudo sinterizado (n° 3) periódicamente (30, 60, 180 min y después de toda la noche). El sólido filtrado se analizó inmediatamente por XRPD, mientras los licores madre se filtran a través de un filtro de 0,22 µm. La concentración de bilastina en la solución se determinó por el primer método para determinar la solubilidad descrito anteriormente por el análisis de HPLC. La concentración de bilastina se determina por el área de HPLC (en algunos experimentos donde se detectó una alta solubilidad el licor madre se diluyó por un factor de 10). Esta concentración se compara con la concentración de bilastina obtenida en las mismas condiciones con el fin de determinar una solubilidad relativa.

Como se usa en el presente documento, "temperatura ambiente" o su abreviatura "rt" se toma que significa entre 20 a 25°C. "Condiciones ambiente estándar de temperatura y presión" o "condiciones ambiente estándar" significa una temperatura de aproximadamente 20 a 25°C y una presión absoluta de aproximadamente 1 atm.

Ejemplo 1. Procedimiento general para preparar una solución acuosa supersaturada según la invención (Método 1)

Método 1. Se preparó una suspensión de bilastina (120 mg) y el ácido carboxílico orgánico (0,5-2,0 eq.) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25°C) y se centrifugó. La concentración de bilastina en la solución se determinó por el primer método para determinar la solubilidad descrito anteriormente por análisis de HPLC.

Ejemplo 1.1. Bilastina – ácido glutárico

La dispersión de bilastina y ácido glutárico (0,5 eq.) dio lugar a una solubilidad elevada (41000 cuentas de área) después de una noche.

Cuando el pH de una suspensión de bilastina se ajustó con HCl al mismo pH, se obtuvo una solubilidad de bilastina de solo 28000 cuentas de área después de una noche.

Ejemplo 2. Procedimiento general para preparar una solución acuosa supersaturada según la invención (Método 2)

Método 2. Se preparó una suspensión de bilastina (100 mg) y el ácido carboxílico orgánico (cantidad necesaria para obtener un pH de 4,0-4,5) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a 95°C durante 2 h y se filtró. El filtrado se enfrió a

temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Después de centrifugación, la concentración de bilastina en la solución se determinó por el método alternativo para determinar la solubilidad descrito anteriormente por análisis de HPLC-PDA.

5 Ejemplo 2.1. Bilastina – ácido cítrico

Se añadió ácido cítrico a una suspensión de 100 mg de bilastina en 10 ml de agua para obtener un pH de 4,3 y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 h. Después el sólido se filtró y el filtrado se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se separó por centrifugación y la concentración de bilastina se determinó por HPLC-PDA.

10 Ejemplo 2.2. Bilastina – ácido tartárico

Se añadió ácido D,L-tartárico a una suspensión de 100 mg de bilastina en 10 ml de agua para obtener un pH de 4,3 y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 h. Después el sólido se filtró y el filtrado se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se separó por centrifugación y la concentración de bilastina se determinó por HPLC-PDA

20 Ejemplo 2.3. Bilastina – ácido clorhídrico (comparativo)

Se añadió ácido clorhídrico al 3,7% v/v a una suspensión de 100 mg de bilastina en 10 ml de agua para obtener un pH de 4,3 y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 h. Después el sólido se filtró y el filtrado se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se separó por centrifugación y la concentración de bilastina se determinó por HPLC-PDA.

Se obtuvieron resultados similares para ácido cítrico y ácido tartárico. Se observó una solubilidad de 2,7 mg/ml de bilastina a pH 4,3 tanto para ácido cítrico como para ácido tartárico, que está claramente por encima de la solubilidad dependiente de pH de bilastina mostrada en la figura 1. Dicha solubilidad se mantuvo después de 24 h. En contraste, el uso de ácido clorhídrico dio lugar a una concentración de bilastina según su solubilidad dependiente de pH mostrada en la figura 1.

30 Ejemplo 3. Preparación de una solución acuosa supersaturada según la invención a partir del correspondiente cocrystal (Método 3)

35 Ejemplo 3.1. Cocrystal de bilastina:ácido glutárico. Cocrystal de forma cristalina GL(I)_bilastina/ácido glutárico 2:1

La forma cristalina, nombrada GL(I), se obtuvo por molienda húmeda de un mezcla de bilastina:ácido glutárico 1:2 en agua.

Esta forma cristalina también se obtuvo dispersando bilastina y ácido glutárico en una proporción de estequiometría de 1:1 o 1:2 en agua. Después de agitar 15 horas, el sólido obtenido suspendido en el agua se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío.

Esta forma cristalina también se obtuvo sembrando con GL(I) una suspensión de BLN(I) (1000 mg, 2,157 mmol) y ácido glutárico (570,0 mg, 4,314 mmol) en agua (10 ml), a temperatura ambiente. Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, el sólido obtenido suspendido en agua se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó al vacío durante 18 horas, para dar 974 mg de GL(I) como un sólido blanco (rendimiento del 81%).

El cocrystal resultante se caracterizó por XRPD (véase Fig. 2 a)), ¹H-RMN (véase, Fig. 2 b)), y TGA (véase Fig. 2 c)).

Tabla 3.1. lista de picos de XRPD de GL(I):

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
5,44	12
9,13	100
9,41	32
10,28	8
10,89	12
11,72	2
12,42	8
13,82	5
15,85	4
16,19	22
16,42	9
16,91	9

17,29	15
17,96	11
18,41	67
19,93	27
20,40	17
20,59	9
21,06	17
21,88	15
22,73	10
23,60	12
24,77	2
25,79	6
26,14	3
26,70	7
27,90	4
28,39	1
28,99	3
29,84	2
31,02	2
35,27	1

La disolución del cocrystal GL(I) en agua dio lugar a una solubilidad de 48000 cuentas por área (véase, Fig. 2 d).

Tabla 3.2. Datos de solubilidad para GL(I):

Tiempo	GL(I)_1	GL(I)_2	pH_1	pH_2
0 min	0	0	-	-
30 min	49106	48462	4,42	4,34
60 min	48363	48871	4,31	4,3
180 min	50828	50771	4,08	4,29
1080 min	48315	47972	4,11	3,97

Ejemplo 3.2. Cocrystal de bilastina:ácido glutárico. Cocrystal de forma cristalina GL(IV)_bilastina/ácido glutárico 1:1

Esta forma cristalina se obtuvo dispersando bilastina y ácido glutárico en una proporción de estequiometría de 1:1, 1:2 o 2:1 en etanol. Después de agitar 15 horas, el sólido obtenido suspendido en etanol se aisló por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío.

Esta forma cristalina también se obtuvo sembrando con GL(IV) una suspensión de BLN(I) (1000 mg, 2,157 mmol) y ácido glutárico (285,0 mg, 2,157 mmol) en EtOH (10 ml), a temperatura ambiente. Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, el sólido obtenido suspendido en agua se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó al vacío durante 18 horas, para dar 1.079 mg de GL(IV) como un sólido blanco (rendimiento del 94%).

El cocrystal resultante se caracterizó por XPRD (véase Fig. 3 a)), ¹H-RMN (véase, Fig. 3 b)), y TGA (véase Fig. 3 c)).

Tabla 3.3. lista de picos de XRPD de GL(IV):

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
3,18	2
5,85	31
9,39	82
9,97	17
11,61	60
11,73	45
12,33	25
13,98	17
14,50	4
15,45	9
15,73	37
15,93	35
17,10	41
18,29	27
18,67	100

18,85	33
19,36	52
20,03	9
20,86	23
21,08	45
22,40	4
22,82	81
23,42	42
24,00	7
24,70	7
25,01	7
25,77	11
26,22	6
26,51	10
26,78	4
28,21	8
28,37	7
29,08	12
30,80	9
31,21	7
32,60	3
32,95	3
35,93	2
37,84	1
39,75	6

La disolución del cocrystal GL(IV) en agua dio lugar a una solubilidad de 60000 cuentas por área (véase, Fig. 3 d).

Tabla 3.4. Datos de solubilidad para GL(IV):

Tiempo	GL(IV)_1	GL(IV)_2	pH_1	pH_2
0 min	0	0	-	-
30 min	61110	61019	4,25	4,25
60 min	61558	61328	4,22	4,22
180 min	60841	62159	4,06	4,11
1080 min	48734	55535	4,00	3,98

Ejemplo 3.3. Cocrystal de bilastina:ácido glutárico. Cocrystal de forma cristalina GL(V)_bilastina/ácido glutárico 1:1

Esta forma cristalina se obtuvo dispersando bilastina y ácido glutárico en una proporción de estequiometría de 1:2 en MIK, AcOⁱBu o TBME.

Esta forma cristalina también se obtuvo dispersando bilastina y ácido glutárico en una proporción de estequiometría de 1:1 o 1:2 en TBME o ACN. Después de agitar 18 horas, el sólido obtenido suspendido en el solvente se aisló por filtración, se lavó con el mismo solvente y se secó al vacío.

Esta forma cristalina también se obtuvo sembrando con GL(V) una suspensión de BLN(I) (1000 mg, 2,157 mmol) y ácido glutárico (570,0 mg, 4,314 mmol) en ACN (10 ml), a temperatura ambiente. Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, el sólido obtenido suspendido en ACN se aisló por filtración, se lavó con ACN (2 x 1 ml) y se secó al vacío durante 18 horas, para dar 1.157 mg de GL(V) como un sólido blanco.

El cocrystal resultante se caracterizó por XRPD (véase Fig. 4 a)), ¹H-RMN (véase, Fig. 4 b)), y TGA (véase Fig. 4 c)).

Tabla 3.5. lista de picos de XRPD de GL(V):

Pos. [°2Th.]	Int. Rel. [%]
4,75	18
8,63	76
10,47	64
12,00	22
13,02	46
13,50	6
14,03	12
14,73	5
15,64	15

16,12	24
16,33	19
16,88	7
17,14	17
18,34	96
18,62	100
19,02	14
19,50	23
19,96	9
20,19	12
21,19	4
21,94	22
23,05	27
23,66	12
24,12	11
24,55	21
25,03	7
25,89	4
27,66	2
29,79	7
30,60	3
31,58	3

La disolución del cocrystal GL(V) en agua dio lugar a una solubilidad de 60000 cuentas por área (véase, Fig. 4 d).

Tabla 3.6. Datos de solubilidad para GL(V):

5

Tiempo	GL(V)_1	GL(V)_2	pH_1	pH_2
0 min	0	0	-	-
30 min	61517	62303	4,00	3,97
60 min	60930	60916	3,99	3,95
180 min	60628	61316	3,93	3,94
1080 min	59755	60769	3,95	3,97

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa supersaturada de bilastina, que comprende un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutámico, ácido cítrico, ácido α -cetoglutámico, ácido tartárico y mezclas de los mismos, en donde la concentración de bilastina es al menos 2,5 mg/ml a una temperatura entre 20 y 25°C y un valor de pH mayor de o igual a 4,2.
2. Solución acuosa según la reivindicación 1, en donde el ácido carboxílico orgánico es ácido glutámico.
3. Solución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la concentración de bilastina es al menos 1,3 veces la concentración de bilastina en la solución saturada.
4. Solución acuosa según la reivindicación 1, en donde la concentración de bilastina es al menos 3,5 mg/ml a una temperatura entre 20 y 25°C y un valor de pH mayor de o igual a 4,2.
5. Solución acuosa según la reivindicación 1, en donde la concentración de bilastina es al menos 2,5 mg/ml a una temperatura entre 20 y 25°C y un pH entre 4,2 y 4,4.
6. Uso de un ácido carboxílico orgánico seleccionado de ácido glutámico, ácido cítrico, ácido α -cetoglutámico, ácido tartárico y mezclas de los mismos para aumentar la solubilidad acuosa de bilastina como se define en la solución acuosa según la reivindicación 1.
7. Método para preparar una solución acuosa supersaturada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende
 - (a) preparar una suspensión de bilastina y el ácido carboxílico orgánico en agua a un pH entre 4,2 y 6, y
 - (b) calentar la suspensión de la etapa (a) para obtener una solución, y
 - (c) enfriar la solución.
8. Método para preparar una solución acuosa supersaturada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende
 - (a) preparar un cocrystal de bilastina y el ácido carboxílico orgánico, y
 - (b) disolver el cocrystal de la etapa (a) en agua o una solución acuosa.
9. Una composición farmacéutica que comprende una solución acuosa supersaturada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una solución acuosa supersaturada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 para uso como un medicamento.
11. Una solución acuosa supersaturada como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o trastorno alérgico.
12. Una solución acuosa para uso o composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11 en donde la enfermedad o trastorno alérgico se selecciona de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma.

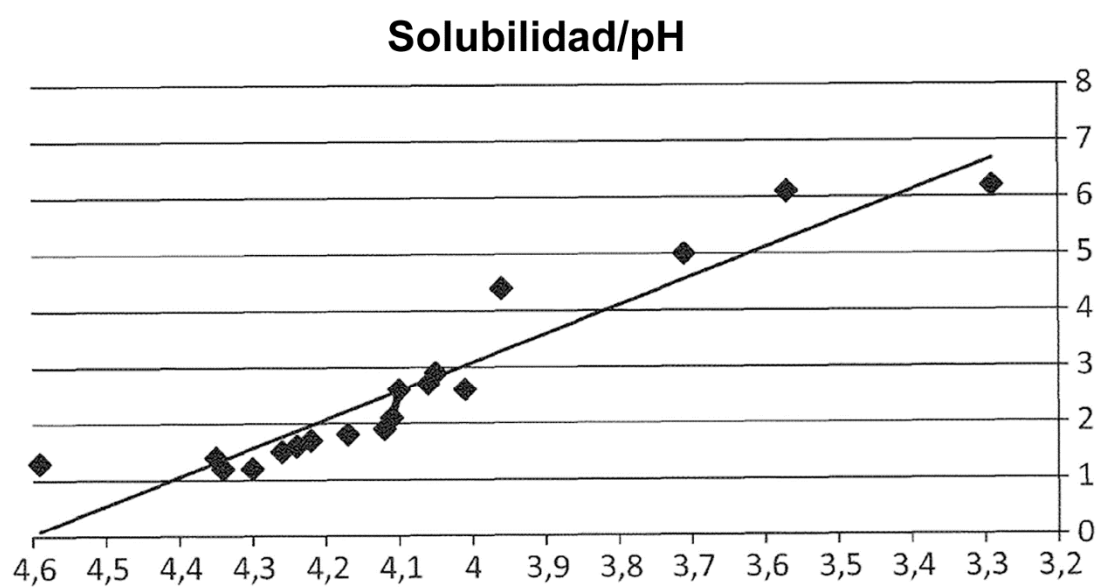


FIG. 1

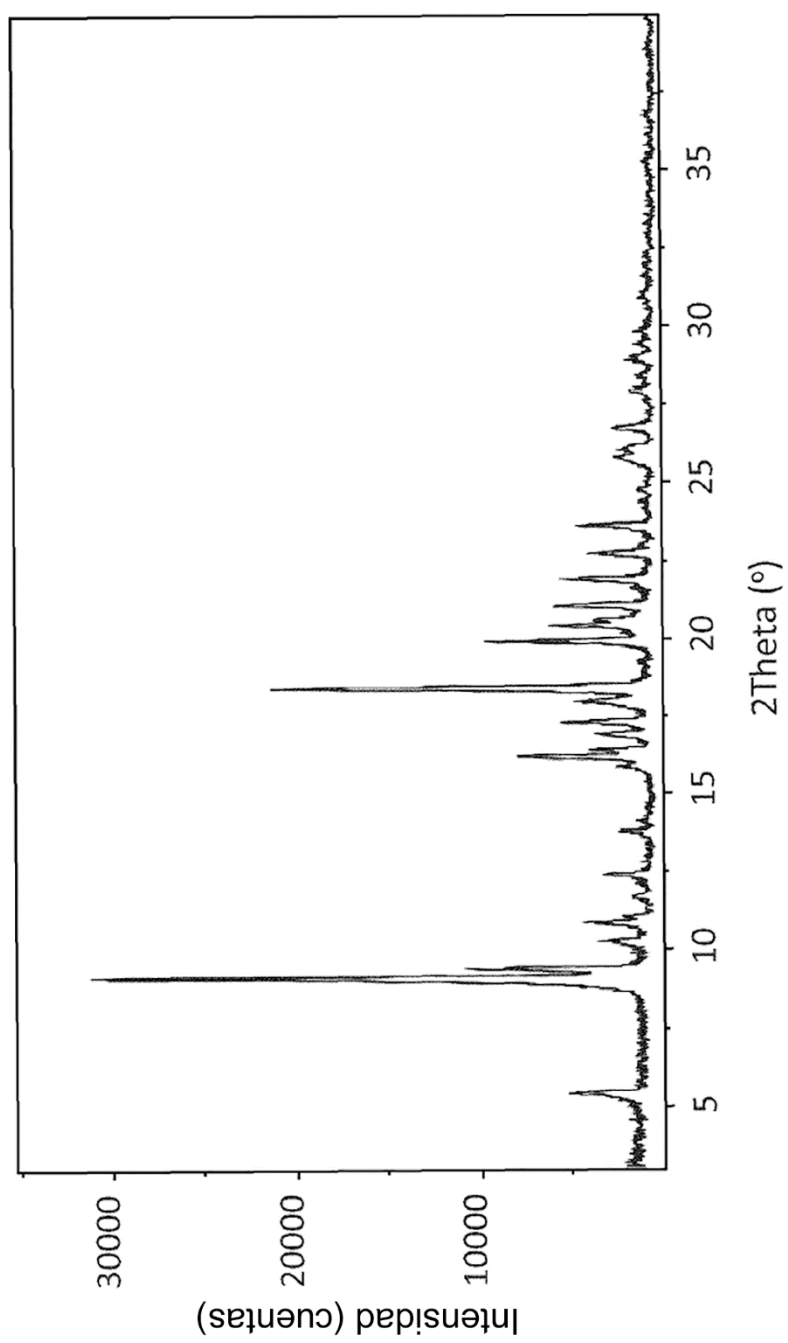


FIG. 2a)

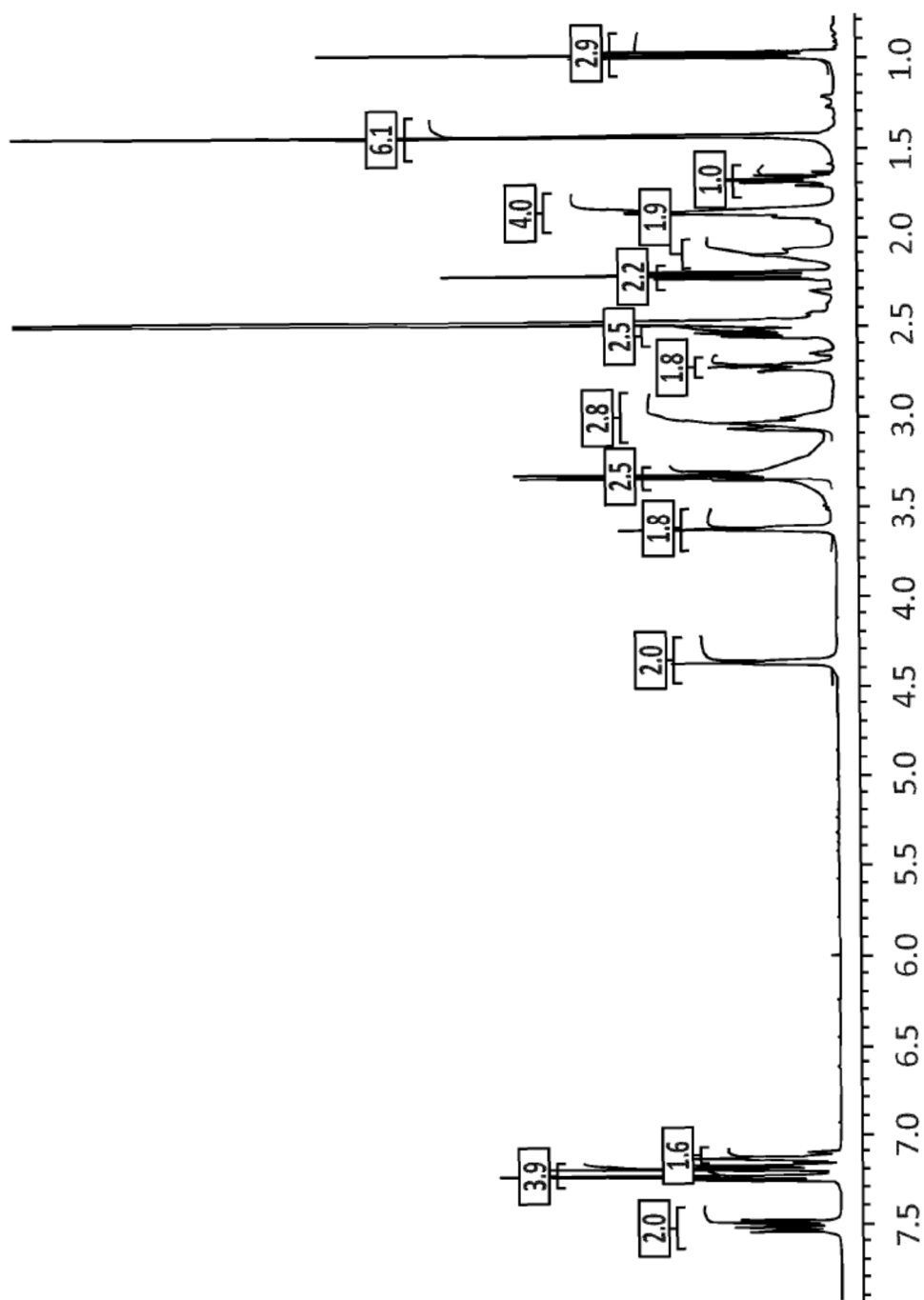


FIG. 2b)

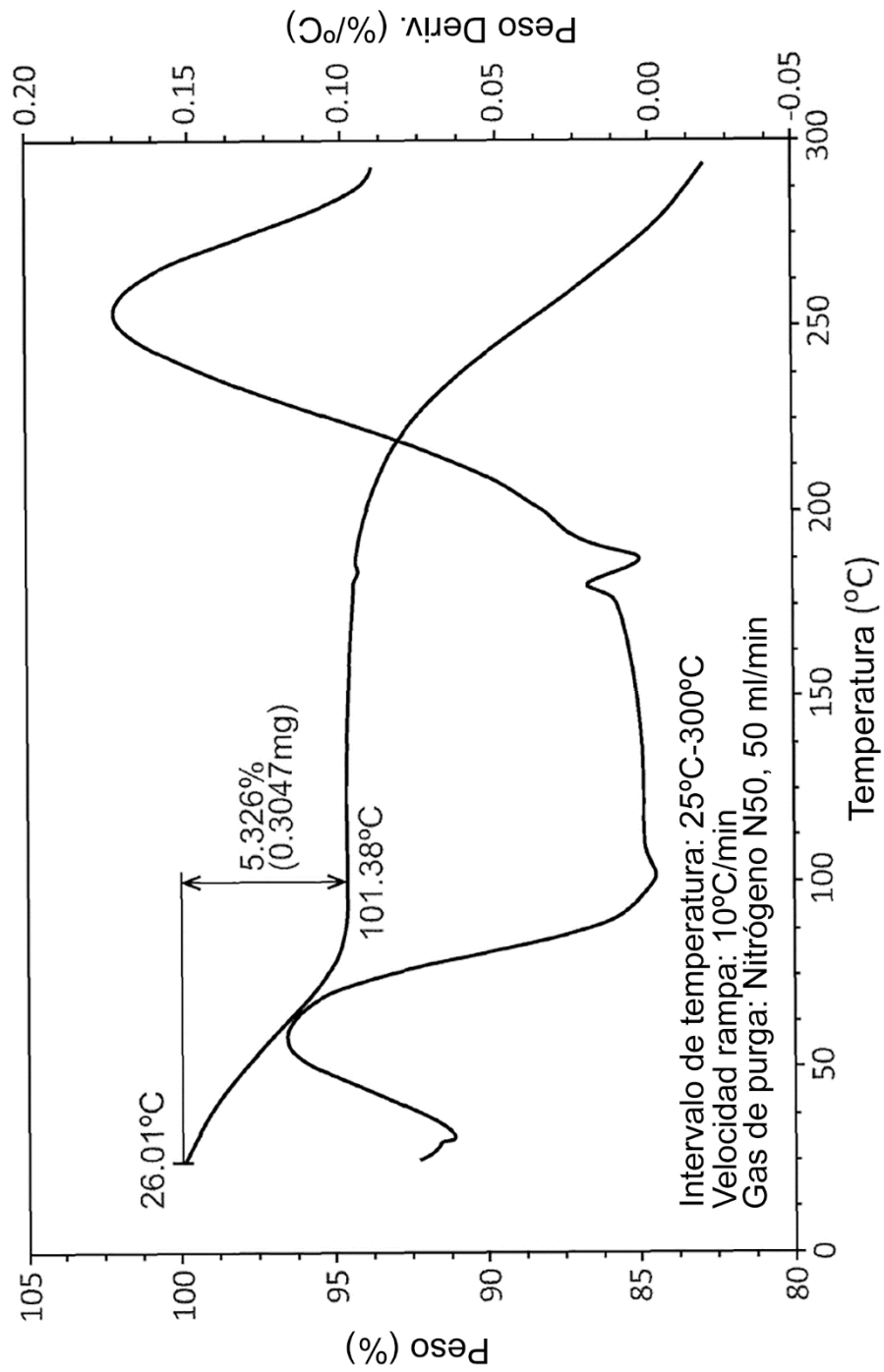


FIG. 2c)

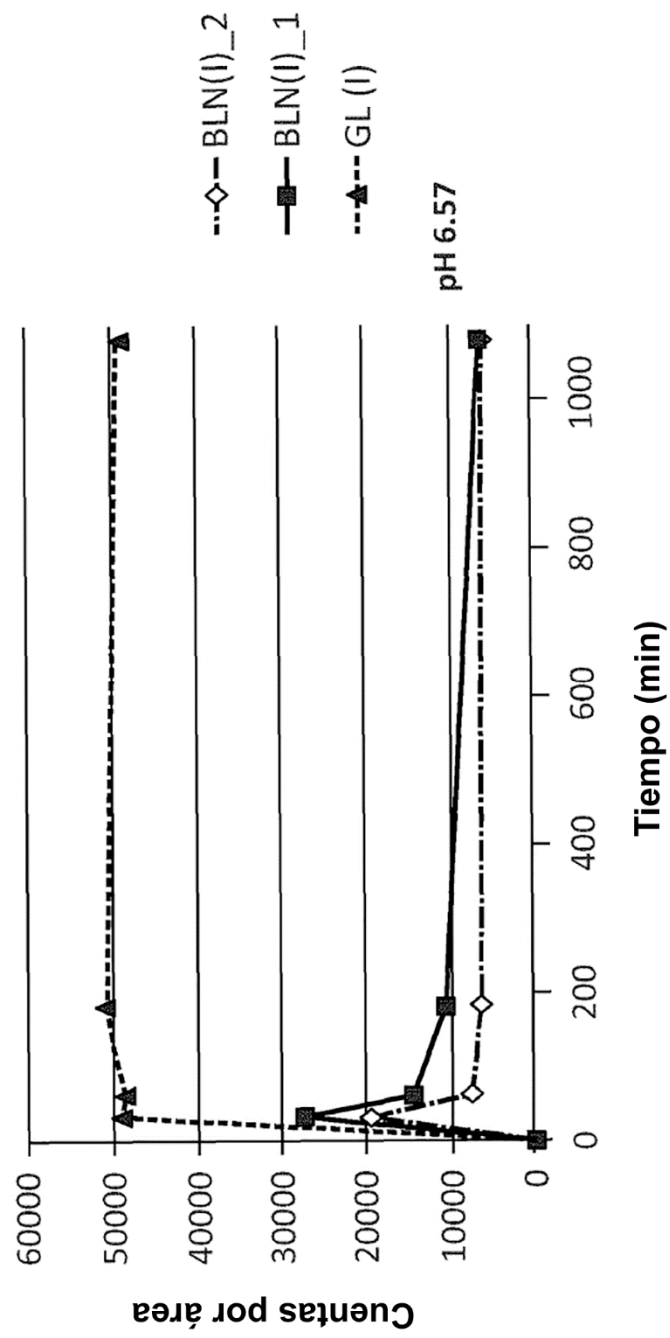


FIG. 2d)

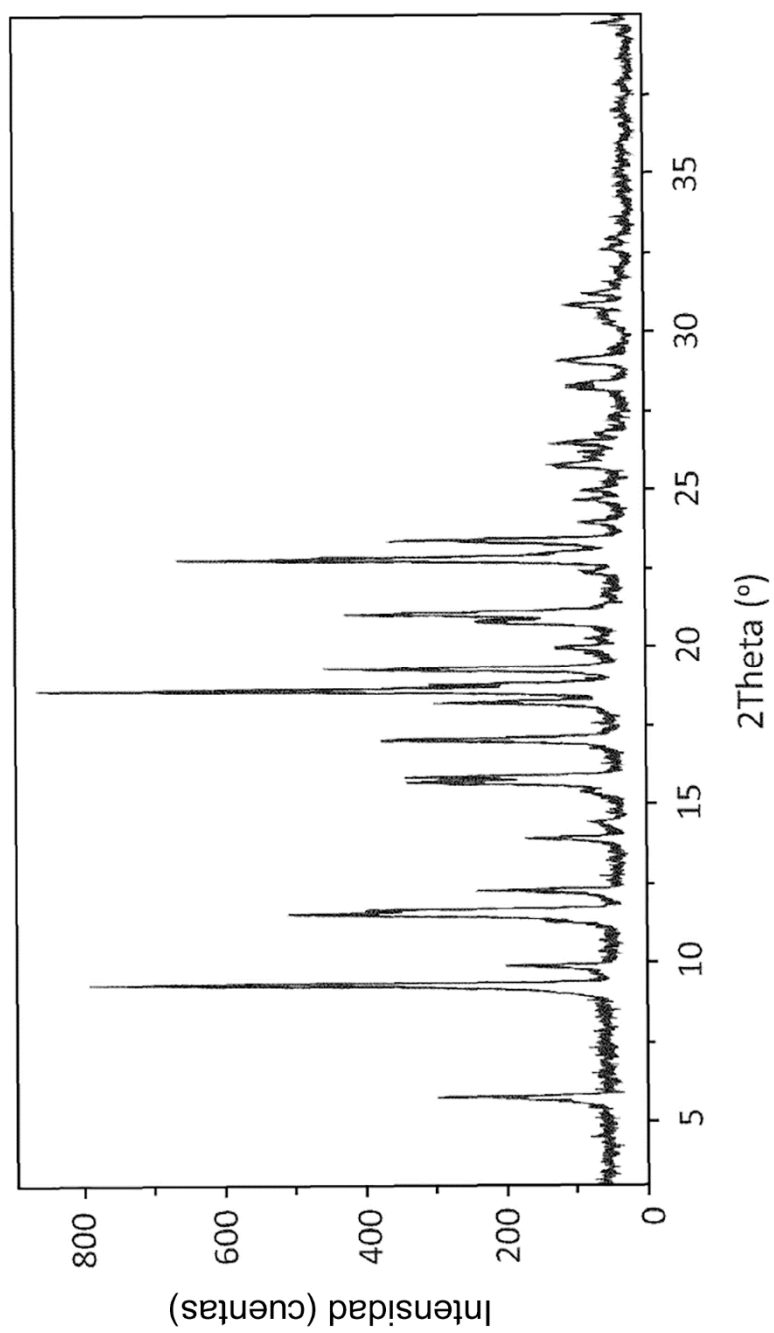


FIG. 3a)

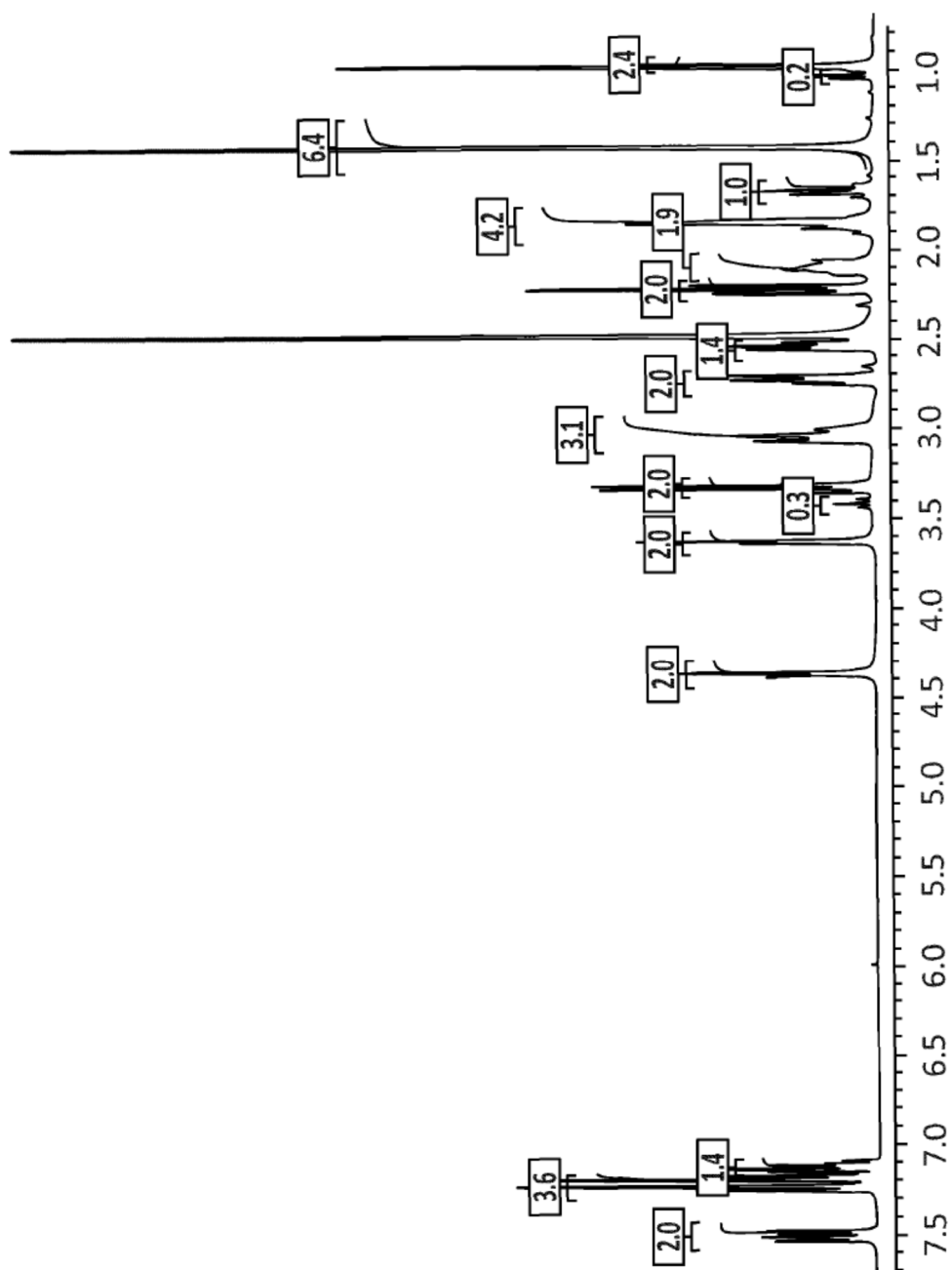


FIG. 3b)

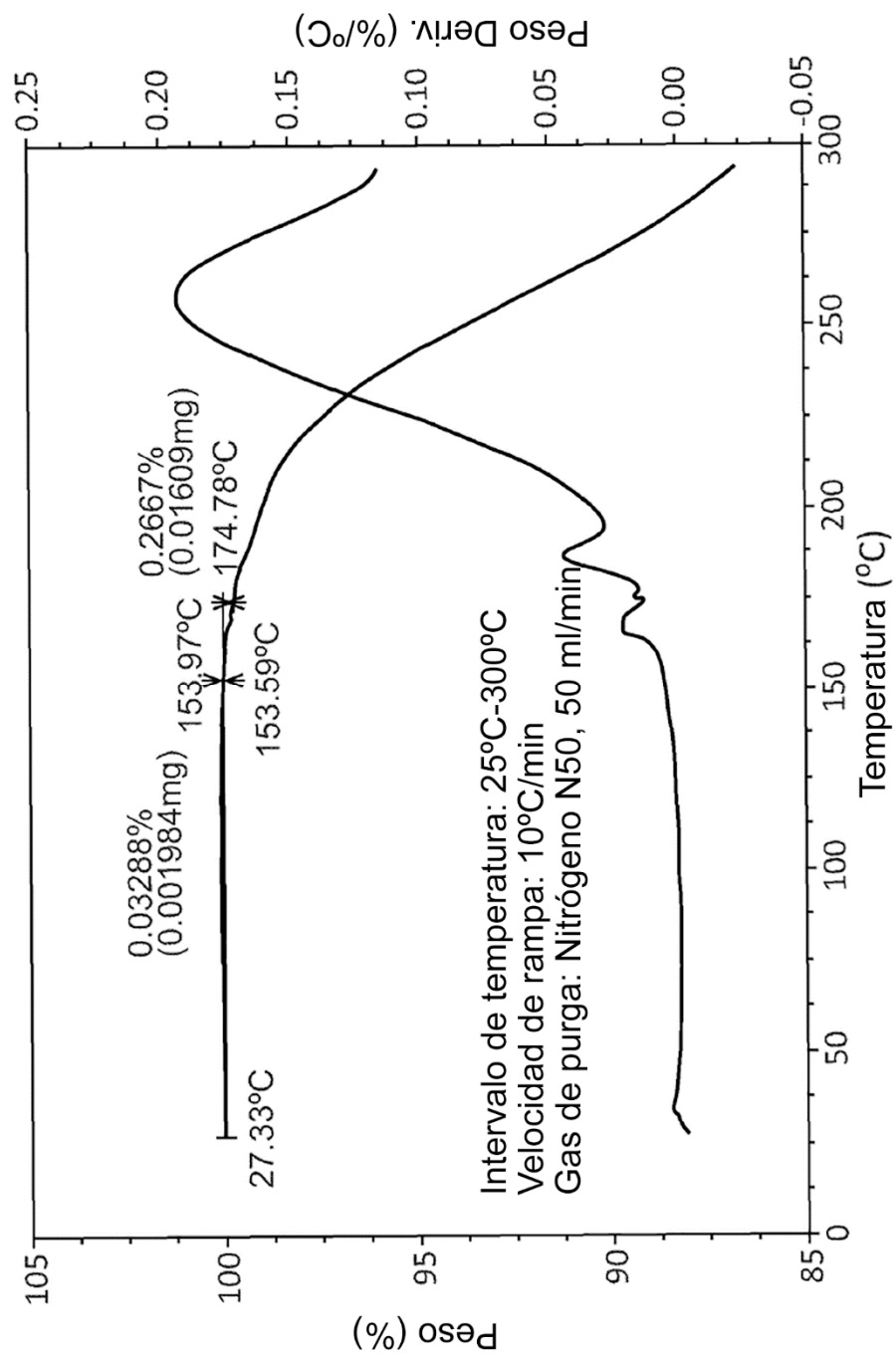


FIG. 3c)

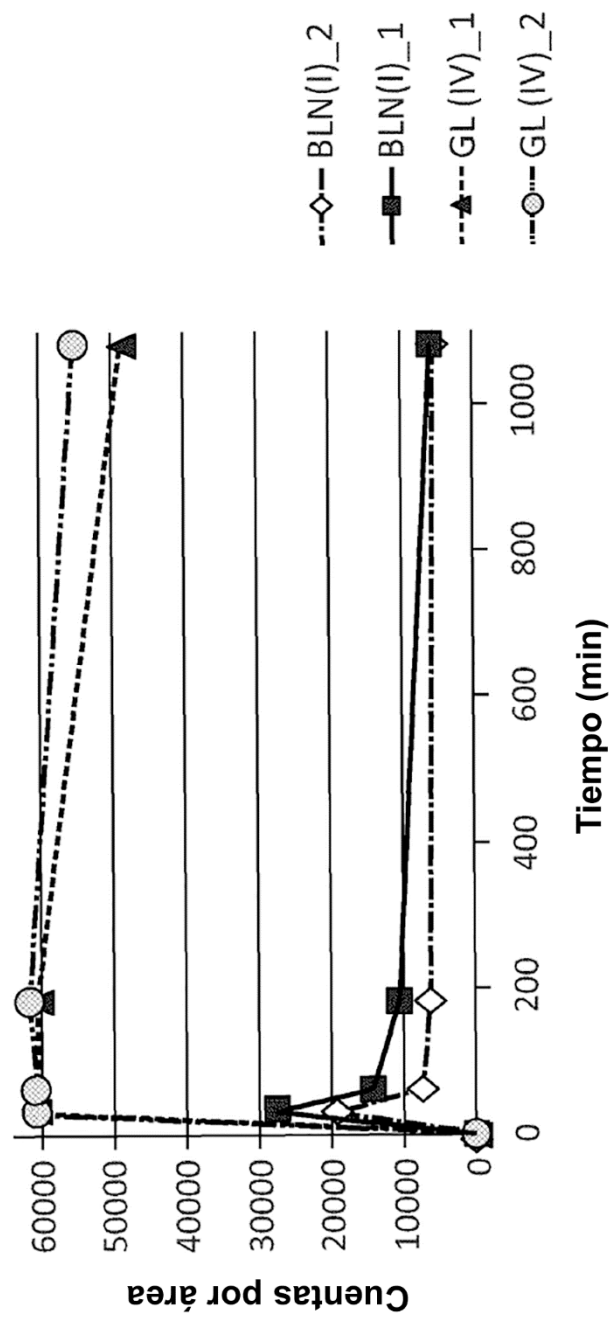


FIG. 3d)

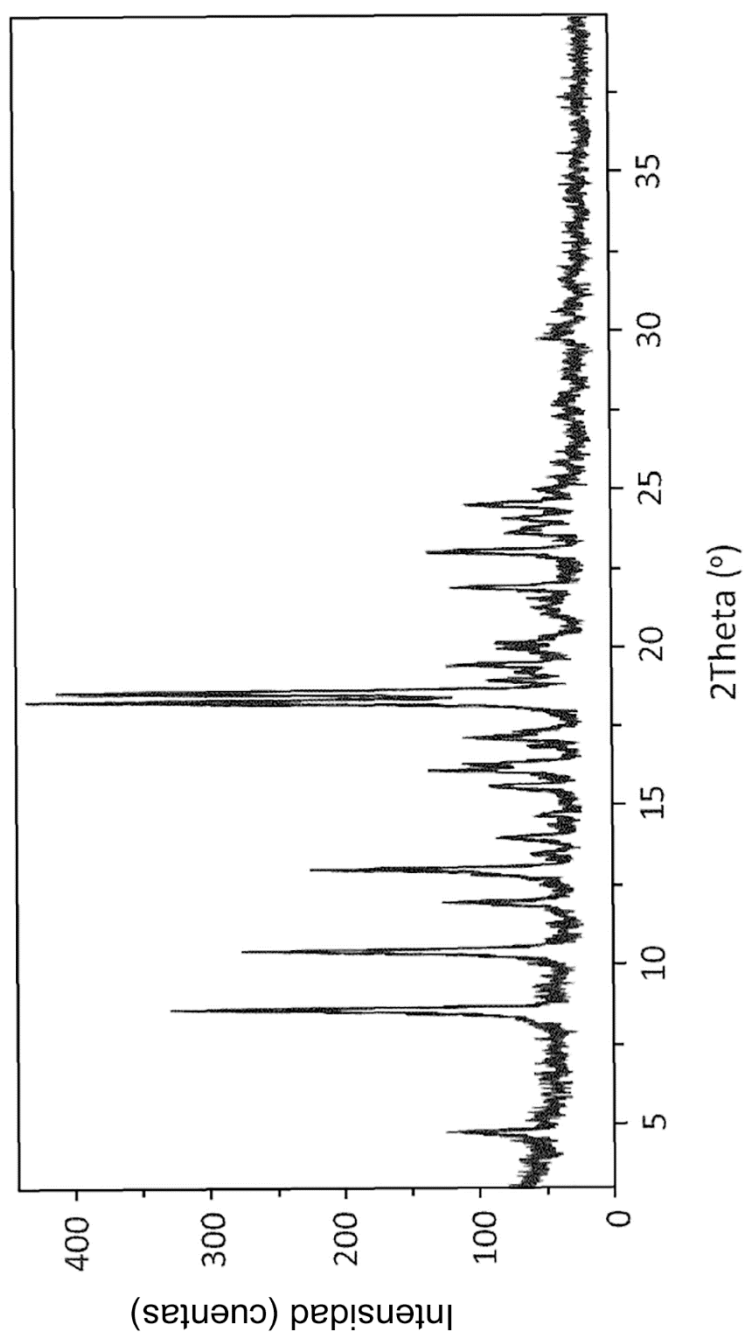


FIG. 4a)

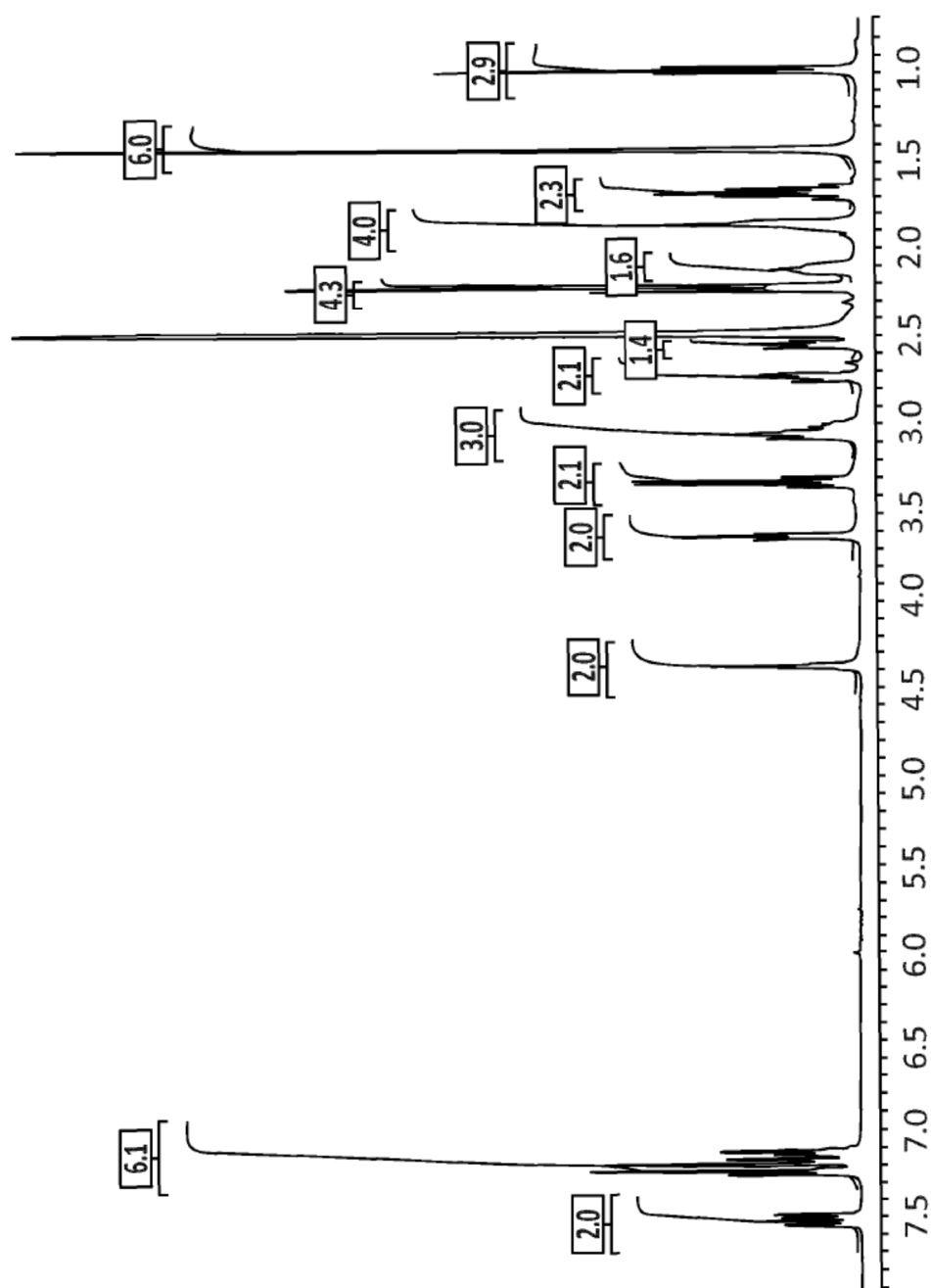


FIG. 4b)

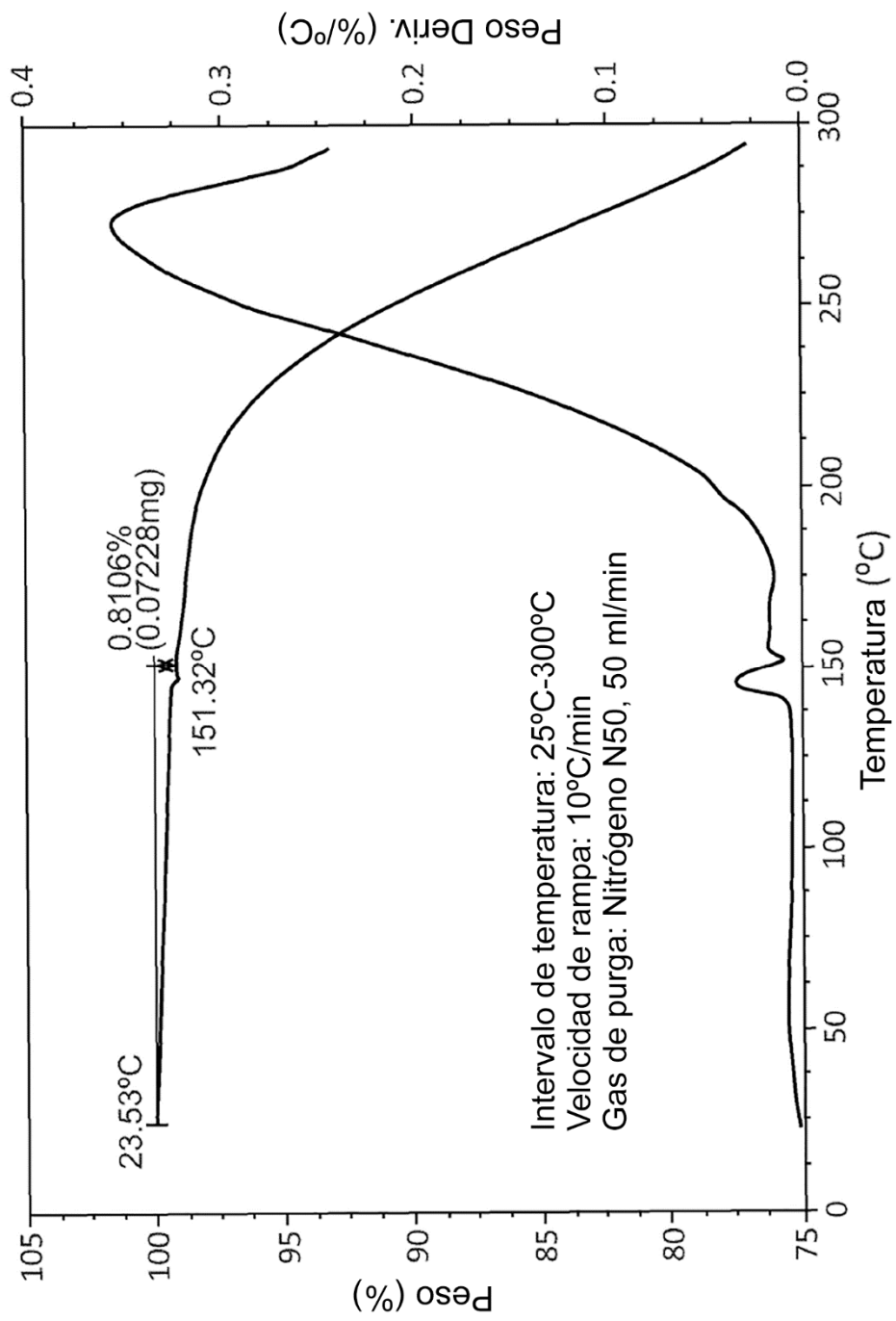


FIG. 4c)

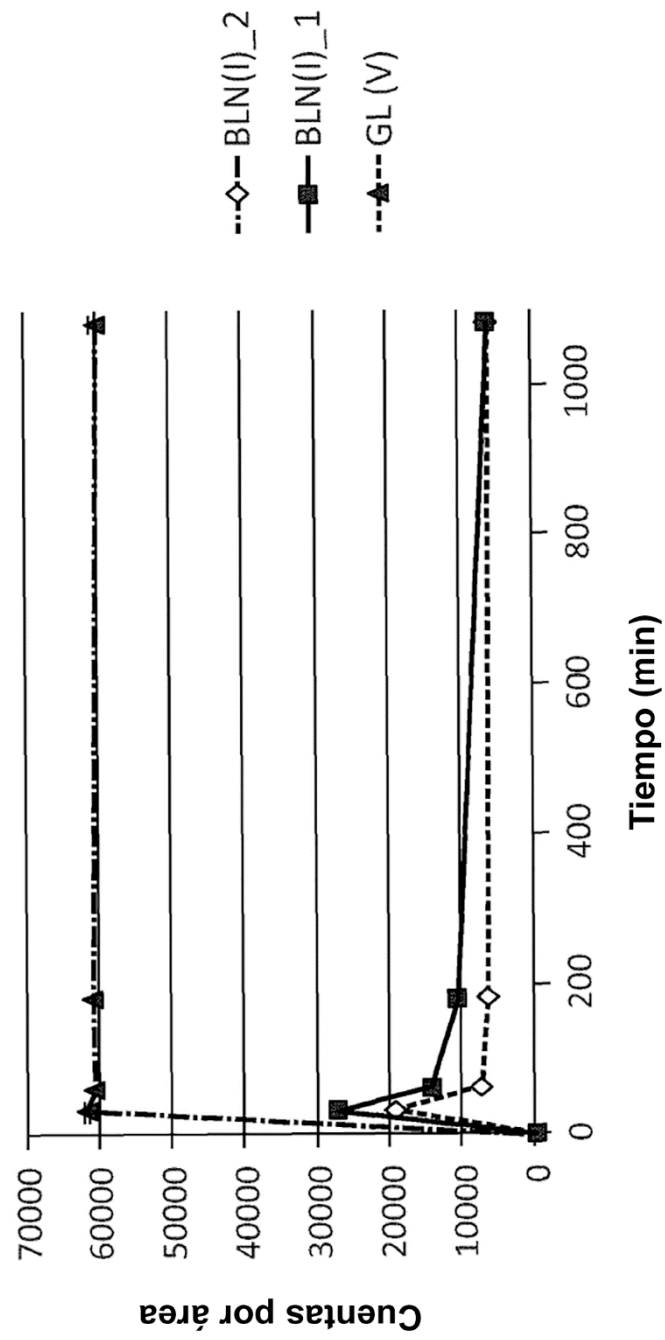


FIG. 4d)