



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 232 332**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04720451 .6**
86 Fecha de presentación : **12.03.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1507531**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables de desloratadina.**

30 Prioridad: **12.03.2003 US 454299 P**
28.10.2003 US 515354 P
03.11.2003 US 516904 P
01.12.2003 US 526339 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**
5 Basel Street. P.O. Box 1390
49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es: **Toth, Zoltan G.;**
Gyollai, Viktor;
Kovacsne-Mezei, Adrienne;
Szabo, Csaba;
Aronhime, Judith y
Singer, Claude

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 232 332 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 farmacéuticas estables de desloratadina.

5 **Prioridad**

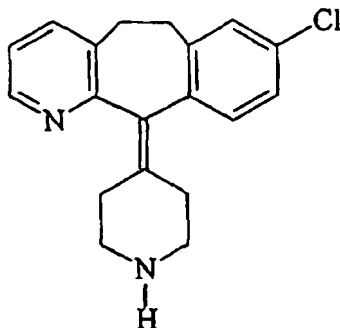
La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional US nº de serie 60/526.339, presentada el 1 de diciembre de 2003, de la solicitud provisional US nº de serie 60/516.904, presentada el 3 de noviembre de 2003, de la solicitud provisional US nº de serie 60/515.354, presentada el 28 de octubre de 2003 y de la solicitud provisional US nº de serie 60/454.299, presentada el 12 de marzo de 2003.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de desloratadina.

15 **Antecedentes de la invención**

La desloratadina, conocida como 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, presenta la estructura siguiente:



35 y se da a conocer en la patente US nº 4.659.716. La desloratadina se comercializa actualmente como Clarinex® en los Estados Unidos. Clarinex se receta como una antihistamina para la prevención o el tratamiento de reacciones alérgicas, que puede producir síntomas tales como estornudos, irritación ocular y urticaria. La patente US nº 4.659.716 da a conocer procedimientos para la preparación y la administración de desloratadina y de sus sales farmacéuticamente aceptables. Véase también la patente US nº 4.282.233, que da a conocer la loratadina.

La presente invención se refiere a las propiedades físicas en estado sólido de la desloratadina. Se puede influir sobre estas propiedades controlando las condiciones en las que se obtiene la desloratadina en forma sólida. Las propiedades físicas en estado sólido incluyen, por ejemplo, la fluidez del sólido molido. La fluidez afecta a la facilidad con la que el material se manipula durante el tratamiento en un producto farmacéutico. Cuando las partículas del compuesto en polvo no fluyen una tras otra fácilmente, un especialista en formulación debe tener en cuenta este hecho al desarrollar una formulación de comprimidos o cápsulas, que puede requerir la utilización de fluidificantes tales como dióxido de sílice coloidal, talco, almidón o fosfato de calcio tribásico.

Otra propiedad importante del estado sólido de una composición farmacéutica es su velocidad de disolución en el fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en un fluido del estómago del paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que impone un límite superior en la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede alcanzar el torrente circulatorio del paciente. La velocidad de disolución es también un factor que debe considerarse al formular jarabes, elixires y otros medicamentos líquidos. La forma en estado sólido de un compuesto puede afectar asimismo su comportamiento en la compactación y en su estabilidad al almacenamiento.

Estas características físicas prácticas están influenciadas por la configuración y la orientación de las moléculas en la celda unitaria, lo que define una forma polimorfa determinada de una sustancia. La forma polimorfa puede dar lugar a un comportamiento térmico diferente al del material amorfo u otra forma polimorfa. El comportamiento térmico se mide en el laboratorio mediante técnicas tales como el punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría de exploración diferencial (DSC) y puede utilizarse para distinguir algunas formas polimorfas de otras. Una forma polimorfa determinada puede asimismo dar lugar a distintas propiedades espectroscópicas que pueden ser detectables por cristalografía de rayos X en polvo, espectrometría RMN C^{13} en estado sólido y espectrometría infrarroja.

En el ejemplo V, la patente US nº 4.659.716 prepara la desloratadina en estado sólido y da a conocer: "Se extrae el material orgánico con cloroformo, se lava con agua y se elimina el disolvente. Se disgrega el residuo con hexano. Se recristaliza en un gran volumen de hexano tras la decoloración en carbón vegetal para obtener el producto, p.f. 151°-152°C".

En el Ejemplo VI, B, se prepara también la desloratadina en estado sólido: “Se extrae el material varias veces con cloroformo, se lavan los extractos en cloroformo con agua y se concentra a sequedad, y se disgrega el residuo con éter de petróleo o hexano para dar 11,5 gramos (93%) p.f. 149°-151°C. Tras la recristalización en hexano, el producto funde a 150°-151°C”. El material de partida para el Ejemplo VI, B, es un compuesto N-ciano preparado según la descripción en la patente US nº 3.326.924.

La patente US nº 6.506.767 da a conocer dos formas polimorfas de desloratadina, las Formas I y II marcadas (forma 1 y forma 2). Los picos en XRPD y el espectro FTIR para las formas se dan a conocer también en la patente US nº 6.506.767.

La patente US nº 6.506.767 da a conocer: “Los inventores descubrieron de manera inesperada que determinados disolventes alcohólicos, p. ej., hexanol y metanol produjeron la forma 1 100% polimorfa, pero otros, por ejemplo, 3-metil-1-butanol y ciclohexanol produjeron cantidades significativas de la forma 2. Los disolventes clorados, p. ej., diclorometano produjeron la forma 1 sustancialmente exenta de la forma 2 pero los compuestos se decoloraron. Los disolventes de éter tales como dioxano produjeron la forma 1 sustancialmente exenta de la forma 2 pero otros éteres de alcano, p. ej., éter diisopropílicos produjeron la forma 1 con cantidades significativas de la forma 2 y el éter di-n-butílico favoreció la formación de la forma 2. Las cetonas tales como la metilisobutilcetona produjeron la forma polimorfa 1 cristalina esencialmente exenta de la forma 2 pero la metilbutilcetona produjo una proporción 8:1 de la forma 1 a la forma 2. Para producir la forma polimorfa 1 cristalina esencialmente exenta de la forma 2 se prefiere utilizar la metilisobutilcetona. Solamente el acetato de etilo y el éter di-n-butílico se observó que producen la forma polimorfa 2 cristalina sustancialmente exenta de la forma 1. Para producir la forma 2 cristalina sustancialmente exenta de la forma 1 se prefiere utilizar el éter di-n-butílico”.

En los Ejemplos 1 a 3 de la patente US nº 6.506.767 se prepara la Forma I por cristalización de la metilisobutilcetona, mientras que en los Ejemplos 4 y 5, se prepara la Forma II por cristalización del acetato de etilo y éter di-n-butílico, respectivamente.

La patente US nº 6.506.767 también lleva a cabo ensayos de estabilidad en la Forma Polimorfa I. Según la patente US nº 6.506.767, la Forma I se “sometió a ensayo de estabilidad a varias temperaturas (25, 30 y 40°C) y humedades relativas del 60%, 60% y 75%, respectivamente. No se observó ningún cambio significativo (<1%) en % de la forma 1 de la muestra inicial y los compuestos relacionados”.

La patente US nº 6.506.767 previene contra la utilización de mezclas polimorfas de desloratadina para la formulación. Según la patente anterior, “dicha mezcla podría conducir a la producción de una [desloratadina] que existiría como una mezcla variable de composición variable (es decir, cantidades por ciento variables de polimorfos) con propiedades físicas variables, una situación inaceptable en vista de los severos requisitos de GMP”.

Existe necesidad en la técnica de composiciones farmacéuticas adicionales de desloratadina.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de desloratadina que comprende una mezcla de la forma cristalina I y II de desloratadina en una proporción peso a peso del 25% a 75% de una de las formas a la otra y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción puede ser del 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de desloratadina compuesta de las formas cristalinas I y II de desloratadina en una proporción peso a peso del 20% al 40% de la Forma II y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de desloratadina preparada mediante un procedimiento que comprende las etapas de preparación de una mezcla de las formas cristalinas I y II de desloratadina en una proporción peso a peso del 20% al 40% de la Forma II (o hasta el 75% de cada una) a la Forma I y la combinación de la mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una composición farmacéutica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una mezcla estable de las formas cristalinas I y II de desloratadina en una proporción peso a peso del 20% al 75% de una de las formas a la otra.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una mezcla estable de la forma cristalina de desloratadina en una proporción peso a peso del 20% al 40% de la Forma II al 60 al 80% de la Forma I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una mezcla estable, y las composiciones farmacéuticas de la misma, de las formas cristalinas I y II de desloratadina en una proporción peso a peso del 25% a 75% de una de las formas, preparada por un procedimiento que comprende:

- a) combinar la sal de desloratadina, tolueno y una base para obtener una mezcla de reacción;
- b) calentar la mezcla, obteniéndose dos fases;

- c) separar las fases;
- d) concentrar la fase orgánica separada;
- 5 e) disolver el concentrado obtenido en una mezcla de tolueno-2-propanol que contiene menos del 20% de 2-propanol en volumen;
- f) enfriar la solución para obtener una lechada;
- 10 g) combinar la lechada con n-heptano frío; y
- h) recuperar la mezcla de las formas I y II de desloratadina.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un estudio de estabilidad de una mezcla polimorfa de desloratadina.

La Figura 2 es un termograma DSC de la Forma II de desloratadina tras molienda y tamizado.

La Figura 3 es un termograma DSC de la Forma I de desloratadina tras molienda y tamizado.

La Figura 4 es un termograma DSC de una mezcla 25:75 de la Forma I y de la Forma II en peso.

La Figura 5 es un termograma DSC de una mezcla 50:50 de la Forma I y de la Forma II en peso.

La Figura 6 es un termograma DSC de una mezcla 75:25 de la Forma I y de la Forma II en peso.

La Figura 7 es un termograma DSC de una mezcla 84:16 de la Forma I y de la Forma II en peso.

La Figura 8 es una comparación de los modelos de difracción en polvo de rayos X de la Forma I y de la Forma II de desloratadina, y varias mezclas de las mismas.

La Figura 9 es similar a la Figura 8, pero ilustra los modelos de difracción de rayos X después de la molienda.

La Figura 10 es similar a la Figura 8, pero ilustra los modelos de difracción de rayos X tras el almacenamiento a humedad relativa del 100%.

La Figura 11 es similar a la Figura 8, pero ilustra los modelos de difracción de rayos X tras el almacenamiento a humedad relativa del 80%.

La Figura 12 es similar a la Figura 8, pero ilustra los modelos de difracción de rayos X tras el almacenamiento a humedad relativa del 60%.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término secado se refiere a la eliminación del disolvente de un sólido mediante la aplicación de calor.

La cantidad de Forma I y Forma II se expresa en la presente memoria como una proporción en peso en comparación con la otra, es decir, (Forma I o II)/Forma I más Forma II $\times$ 100%.

En la presente invención se proporciona un procedimiento adecuado a escala industrial para la preparación de formulaciones/composiciones de desloratadina. La desloratadina puede cristalizarse en forma de una mezcla de polimorfos de tal manera que la proporción entre los polimorfos sea constante. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "proporción constante" (o mezcla constante) se refiere a la proporción de la Forma I en comparación con la Forma II (p/p) que está comprendida entre un intervalo de aproximadamente $\pm 10\%$ (p/p) entre lotes, medida por XRPD o FTIR.

En una forma de realización, la composición farmacéutica se prepara utilizando una solución de desloratadina en tolueno. La concentración de desloratadina es preferentemente por lo menos del 15% en peso. Puede utilizarse una sal de desloratadina como material de partida, particularmente ya que la formación de la sal puede utilizarse para purificar el material de partida. Una sal adecuada es la sal acetato.

Cuando se parte de una sal, dependiendo de la solubilidad de la sal, la sal puede ponerse en suspensión en tolueno como para formar una lechada. Se añade a continuación una base a la lechada para obtener el ácido libre, que es fácilmente soluble en tolueno y se desplaza en la solución. Las bases adecuadas incluyen las de metal alcalino y las de metales alcalinotérreos tales como óxido/hidróxido/carbonato de potasio, sodio y calcio, preferentemente hidróxido de sodio o de potasio.

La base se añade preferentemente como solución acuosa al tolueno, donde se forman dos fases. Puede utilizarse una solución del 2% al 6% de hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente aproximadamente una solución al 4%. La lechada se calienta preferentemente para aumentar la velocidad de reacción, hasta por ejemplo una temperatura de aproximadamente 40° a aproximadamente 70°C. El sistema de reacción en dos fases resultante se agita preferentemente a esta temperatura hasta la disolución completa.

La reacción produce la neutralización de la sal, lo que conduce a la solución de desloratadina exenta de ácido en tolueno. Después de la fase de separación, tal como por medios físicos con la utilización de un embudo de separación, la solución en tolueno de desloratadina puede lavarse con agua destilada a la misma temperatura para obtener más ácido antes de descartar la fase acuosa.

En una forma de realización, la solución en tolueno resultante se concentra al vacío o en presión atmosférica (calorifugado: preferentemente desde aproximadamente 55°C a aproximadamente 130°C) a sequedad, por lo que es teóricamente posible precipitar el ácido reduciendo la solubilidad del disolvente. El material sólido se disuelve a continuación en una mezcla de tolueno y 2-propanol, en la proporción de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1, más preferentemente aproximadamente 9:1. La adición de cantidades relativamente menores de 2-propanol (antidisolvente) a tolueno manipula la proporción de la Forma I y II, y permite una cristalización más fácil. La Forma II se obtiene sustancialmente sin 2-propanol, en lugar de una mezcla.

La mezcla se calienta preferentemente para aumentar su solubilidad, tal como a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 70°C, más preferentemente aproximadamente a 60°C. La solución caliente se enfría a continuación preferentemente a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C, más preferentemente a aproximadamente 20°C. El enfriamiento puede realizarse lentamente, durante un periodo de pocas horas. El enfriamiento en aproximadamente 4 horas es el óptimo. Después del enfriamiento, la lechada resultante se agita a continuación preferentemente durante unas pocas horas, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 horas.

Esta lechada se calienta preferentemente otra vez, entre aproximadamente 45 y 55°C, y se añade gota a gota en n-heptano frío, preferentemente entre aproximadamente -5° y aproximadamente +5°C. El material sólido precipitado se recupera a continuación preferentemente por filtración y puede secarse. El secado puede realizarse a presión ambiente o reducida. En una forma de realización, el secado se realiza en una estufa de vacío entre aproximadamente 25 y 35°C durante la noche.

Un experto en la materia puede también apreciar que la presente invención no está limitada por el orden de las adiciones al añadir un antidisolvente. Por ejemplo, puede añadirse una solución a un antidisolvente o viceversa, aunque puede preferirse una forma de realización sobre la otra. La cristalización de un compuesto es con frecuencia mejor cuando se añade una solución al antidisolvente, pero funcionalmente es con frecuencia más conveniente añadir el antidisolvente a la solución. Al añadir un antidisolvente a un residuo, el orden de adición es de mínima relevancia. El término combinación comprende ambos órdenes de adición.

La desloratadina utilizada puede obtenerse a partir de la loratadina, por hidrólisis del carbamato, preferentemente en condiciones básicas. La propia loratadina puede prepararse a partir de N-metil desloratadina eliminando el grupo N-metilo de la N-metil desloratadina mediante la formación del carbamato por reacción con un haloformato. El haloformato utilizado puede ser un formato de alquilo o de arilo, con halógeno opcional sustituido en la primera y/o segunda posición del formato, es decir, 2-cloroetil-cloroformato. El carbamato puede prepararse en un hidrocarburo C₅ a C₁₂ anhidro, tal como tolueno. Cuando se utiliza N-metil desloratadina como material de partida, la loratadina puede aislarse o no en la preparación de desloratadina.

La eliminación del grupo carbamato de la loratadina puede realizarse con una base a temperatura elevada. La temperatura preferida es la temperatura de reflujo. Una base preferida es una base de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tal como el hidróxido de potasio o de sodio. Un disolvente preferido es un alcohol C₁ a C₄ tal como 2-propanol.

La desloratadina procedente de la reacción puede recuperarse a continuación en forma polimorfa. En una forma de realización preferida, la mezcla de reacción se distribuye entre una fase orgánica y agua, dando como resultado la desloratadina que se desplaza a la fase orgánica. El procedimiento descrito anteriormente con tolueno puede utilizarse a continuación, cuando se prepara una solución de desloratadina en tolueno.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención contienen la Forma I y/o la Forma II de desloratadina, opcionalmente en mezcla con otra(s) forma(s) de desloratadina. La desloratadina preparada por los procedimientos de la presente invención es ideal para la composición farmacéutica. Además del ingrediente o ingredientes activo(s) las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener uno o más excipientes. Los excipientes se añaden a la composición con varios fines.

Los diluyentes aumentan el volumen de la composición farmacéutica sólida, y pueden hacer más fácil para el paciente una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición y proporcionan cuidado en la manipulación. Los diluyentes para las composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (p. ej. Avicel®), celulosa microfina, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, azúcar, dextratos,

ES 2 232 332 T3

dextrina, dextrosa, fosfato de calcio dibásico dihidratado, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (p. ej. Eudragit®), cloruro de potasio, celulosa en polvo, cloruro de sodio, sorbitol y talco.

- 5 Las composiciones farmacéuticas sólidas que están compactadas en una forma farmacéutica, tal como un comprimido, pueden incluir excipientes cuyas funciones incluyen ayuda para unirse al ingrediente activo y otros excipientes juntos tras la compresión. Los aglutinantes para las composiciones farmacéuticas sólidas incluyen acacia, ácido alginico, carbómero (p. ej. carbopol), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (p. ej. Klucel®), hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej. Methocel®), glucosa líquida, silicato de magnesio y aluminio, maltodextrina, metilcelulosa, polimetacrilatos, povidona (p. ej. Kollidon®, Plasdona®), almidón pregelatinizado, alginato de sodio y almidón.

- 15 La velocidad de disolución de una composición farmacéutica sólida compactada en el estómago del paciente puede aumentarse mediante la adición a la composición de un disgregador. Los disgregadores incluyen ácido alginico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio (p. ej. Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, crospovidona (p. ej. Kollidon®, Polyplasdona®), goma guar, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, poliacrilín potásico, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón glicolato sódico (p. ej. Explotab®) y almidón.

- 20 Pueden añadirse fluidificantes para mejorar la fluidez de una composición sólida no compactada y para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como fluidificantes incluyen el dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico.

- 25 Cuando se prepara una forma farmacéutica tal como un comprimido por compactación de una composición en polvo, la composición se somete a presión en un troquel y colorante. Algunos excipientes e ingredientes activos tienen tendencia a adherirse a las superficies del troquel y colorante, lo que puede dar lugar a que el producto presente picaduras y otras irregularidades en la superficie. Puede añadirse un lubricante a la composición para reducir la adherencia y facilitar la liberación del producto del colorante. Los lubricantes comprenden estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, laurilsulfato sódico, estearilfumarato sódico, ácido esteárico, talco y estearato de cinc.

- 35 Los agentes saborizantes y los potenciadores de sabor hacen a la forma farmacéutica de sabor más agradable para el paciente. Los agentes saborizantes y los potenciadores de sabor corrientes para los productos farmacéuticos que pueden incluirse en la composición de la presente invención incluyen maltol, vainillina, etil vainillina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol y ácido tartárico.

- 40 Las composiciones sólidas y líquidas pueden colorearse también utilizando cualquier colorante farmacéuticamente aceptable para mejorar su aspecto y/o facilitar al paciente la identificación del producto y del nivel de dosis unitaria.

- En las composiciones farmacéuticas líquidas de la presente invención, la desloratadina y cualquier otro excipiente sólido se disuelven o se ponen en suspensión en un vehículo líquido tal como agua, aceite vegetal, alcohol, polietilenglicol, propilenglicol o glicerina.

- 45 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener agentes emulsionantes para dispersar uniformemente en toda la composición un ingrediente activo u otro excipiente que no sea soluble en el vehículo líquido. Los agentes emulsionantes que pueden utilizarse en las composiciones líquidas de la presente invención incluyen, por ejemplo, gelatina, yema de huevo, caseína, colesterol, acacia, tragacanto, condrus, pectina, metilcelulosa, carbómero, alcohol cetoestearílico y alcohol cetílico.

- 50 Las composiciones farmacéuticas líquidas pueden contener también un agente potenciador de viscosidad para mejorar la sensación en la boca del producto y/o revestir las paredes del tubo digestivo. Dichos agentes incluyen acacia, ácido alginico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio o de sodio, alcohol cetoestearílico, metilcelulosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, maltodextrina, alcohol polivinílico, povidona, carbonato de propileno, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón, tragacanto y goma xantano.

- 60 Para mejorar el sabor pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sorbitol, sacarina, sacarina sódica, sacarosa, aspartamo, fructosa, manitol y azúcar invertido.

- Pueden añadirse agentes conservantes y quelantes tales como alcohol, benzoato sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y ácido etilendiamintetraacético a niveles seguros para la ingestión para mejorar la estabilidad al almacenaje.

- 65 Según la presente invención, una composición líquida puede contener asimismo ácido glucónico, ácido láctico, ácido cítrico o ácido acético, gluconato de sodio, lactato de sodio, citrato de sodio o acteto de sodio. La selección de los excipientes y y las cantidades utilizadas pueden determinarse fácilmente por la formulación científica basándose en la experiencia y la consideración de procedimientos normalizados y en los trabajos de referencia en el campo.

Las composiciones sólidas de la presente invención incluyen polvos, granulados, agregados y composiciones compactadas. Las dosis incluyen las dosis adecuadas para administración oral, bucal, rectal, parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular e intravenosa), por inhalación y oftálmica. Aunque la administración más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad en tratamiento, la vía más preferida de la presente invención es la oral. Las dosis pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

Las formas farmacéuticas incluyen las formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, bolsitas, grageas y pastillas, así como jarabes líquidos, suspensiones y elixires.

La forma farmacéutica de la presente invención puede ser una cápsula que contiene la composición, preferentemente una composición sólida en polvo o granulada de la invención, en el interior de una carcasa dura o blanda. La carcasa puede prepararse a partir de gelatina y contiene opcionalmente un plastificante tal como glicerina y sorbitol, y un agente opacificante o colorante.

El ingrediente activo y los excipientes pueden formularse en las composiciones y formas farmacéuticas según los métodos conocidos en la técnica.

Una composición para preparación de comprimidos o relleno de cápsulas puede prepararse por granulación en húmedo. En la granulación, se combinan alguno o todos los ingredientes activos y excipientes en forma de polvo y a continuación se mezclan más en presencia de un líquido, típicamente agua, que da lugar a que los polvos se aglomeren en gránulos. El granulado se tamiza y/o muele, se seca y a continuación se tamiza y/o se muele hasta el tamaño de partícula deseado. El granulado puede comprimirse a continuación, o pueden añadirse otros excipientes antes de la compresión, tal como un fluidificante y/o un lubricante.

Puede prepararse convencionalmente una composición para la preparación de comprimidos por mezclado en seco. Por ejemplo, la composición mezclada de los ingredientes activos y excipientes pueden compactarse en una chapa o una lámina y a continuación desmenuzarse en gránulos compactados. Los gránulos compactados pueden comprimirse posteriormente dentro de un comprimido.

Como alternativa a la granulación en seco, puede comprimirse directamente una composición mezclada en una forma farmacéutica compactada utilizando técnicas de compresión directa. La compresión directa produce un comprimido más uniforme sin gránulos. Los excipientes que son particularmente buenos adecuados para la preparación de comprimidos por compresión directa incluyen la celulosa microcristalina, lactosa secada por atomización, fosfato dicálcico dihidratado y sílice coloidal. La utilización apropiada de éstos y otros excipientes en la preparación de comprimidos por compresión directa es conocida por los que tienen experiencia y práctica en la técnica en los desafíos de una formulación determinada de la preparación de comprimidos por compresión directa.

Un relleno de cápsulas de la presente invención puede comprender cualquiera de las mezclas mencionadas anteriormente y de los granulados que se describieron con respecto a la preparación de comprimidos, sin embargo, no están sometidos a una etapa de preparación de comprimidos final.

Las cápsulas, comprimidos y pastillas, y otras formas farmacéuticas unitarias contienen preferentemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 mg de desloratadina, más preferentemente aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de desloratadina, y aún más preferentemente aproximadamente 5 mg.

Las composiciones de la presente invención son sustancialmente físicamente estables, es decir, sustancialmente estables frente a transformaciones polimorfas. Las transformaciones estables pueden prepararse de acuerdo con los requisitos GMP aceptables. Los ensayos de estabilidad presentan a continuación la estabilidad relativa de las dos formas durante por lo menos aproximadamente dos meses en condiciones aceleradas. Las mezclas son físicamente estables y experimentan menos del 10%, más preferentemente menos del 5% y aún más preferentemente menos del 3% de cambio polimorfo por cada polimorfo después del almacenamiento en condiciones de envejecimiento acelerado (40°C y 75% HR) durante por lo menos 2 meses. Las mezclas también experimentan menos del 10%, más preferentemente menos del 5% y aún más preferentemente menos del 1% de cambio polimorfo en cada polimorfo cuando se almacenan durante por lo menos 2 meses a temperatura ambiente y 60% de HR. Puede proporcionarse estabilidad adicional al formular la desloratadina. La formulación farmacéutica como mezcla puede incluir mezclas estables del 25% al 75% peso/peso de una forma comparada con la otra, tal como 25% de la Forma I, 50% de la Forma I y 75% de la Forma I, con la Forma II restante. En una forma de realización, se utiliza una mezcla del 55 al 65% de Forma I y un 35 al 45% de Forma II. En otra forma de realización se utiliza aproximadamente del 20 al 40% de la Forma II, más preferentemente del 24% a aproximadamente el 38%.

El término requisito GMP se refiere a la constancia entre los lotes. Las propiedades físicas que se refieren a los requisitos GMP son la estabilidad y la solubilidad. La velocidad de disolución no se ensayó debido a la muy baja solubilidad de la desloratadina. No obstante, la velocidad de disolución de la mezcla estable, cuando se mide por el Método Paddle USP a 50-90 RPM en 900 ml de agua es preferentemente no inferior al 80% en peso de la mezcla liberada después de 30 minutos. Preferentemente, la solubilidad de los lotes está comprendida dentro de aproximadamente un $\pm 10\%$, más preferentemente dentro de aproximadamente $\pm 5\%$ y aún más preferentemente dentro de aproximadamente $\pm 1-3\%$ en comparación de uno con otro.

ES 2 232 332 T3

Se controló la estabilidad de la desloratadina a humedades relativas del 60%, 80% y 100% HR, la estabilidad en la molienda y la estabilidad térmica/punto de fusión en el DSC. Las mezclas estables de 25:75, 50:50, 75:25 (que están comprendidas en la presente invención), 84:16 (mezcla de referencia) (Forma I:Forma 2) no presentan ningún cambio sustancial (químico: por degradación, físico: por transformación en otra forma polimorfa) en el modelo XRD tras la exposición a 60%, 80% y 100% de HR durante una semana. Asimismo estas mezclas estables no presentan ningún cambio sustancial en el modelo XRD tras la molienda durante un minuto; la muestra se muele a mano en un mortero durante aproximadamente 1 minuto. Los polimorfos independientes (Forma I y Forma II) se controlaron también como referencia, y se demuestra también que son estables. Las mezclas también presentan una falta sustancial de descomposición química después del almacenamiento a una humedad del 100% durante una semana y después de la molienda durante 1 minuto. Esta falta de descomposición es preferentemente indetectable por XRD y 3% de NMT, más preferentemente 2% de NMT y aún más preferentemente 3% de NMT en peso.

Las propiedades físicas de los dos polimorfos separados (Forma I y Forma II) se compararon con las propiedades físicas de algunas mezclas (25:75, 50:50, 75:25 (comprendidas en la presente invención), 84:16 (mezcla de referencia) (Forma I:Forma II). Se descubrió que las mezclas polimorfas con diferentes composiciones polimorfas tienen propiedades físicas prácticamente invariables en comparación con los polimorfos independientes (Forma I y Forma II). Por consiguiente, incluso si existe transformación polimorfa, las características térmicas de la mezcla polimorfa pueden permanecer sustancialmente iguales, lo que es ideal para la formulación.

La estabilidad térmica de las mezclas de polimorfos es comparable a la de los polimorfos por separado. Las temperaturas de fusión de las mezclas estables, determinadas en la DSC, están comprendidas en el intervalo entre 157 y 158°C, mientras que los polimorfos por separado dan en la DSC temperaturas de fusión de 156°C y 158°C para la Forma II y Forma I respectivamente. La similitud en los puntos de fusión de los polimorfos por separado y las mezclas estables indica que las propiedades físicas no se alteran de forma significativa. Las curvas DSC de los polimorfos por separado tampoco presentan ninguna exoterma de descomposición a la temperatura por encima de la temperatura de fusión, y tampoco las mezclas estables presentan ningún escenario de descomposición por encima de la temperatura de fusión. La falta de descomposición indica que las mezclas similares a los polimorfos por separado son sustancialmente térmicamente estables.

Un intervalo particularmente preferido para la mezcla de la presente invención es 20% a 40% de la Forma II comparada con la Forma I.

Las mezclas estables pueden ser analizadas por (FTR) o difracción en polvo de rayos X. Ambas técnicas pueden utilizarse para controlar cambios polimorfos. Los rayos X se describen en la bibliografía por su capacidad para detectar generalmente alrededor del 5% de impurezas polimorfas, pero en muchos casos también hasta aproximadamente el 1% en peso. Con FTIR sin embargo, el nivel de detección no es tan preciso.

Instrumentación

Se obtuvieron datos de difracción de rayos X en polvo utilizando el método conocido en la técnica que utiliza un difractómetro de rayos X en polvo SCINTAG modelo X'TRA equipado con un detector para estado sólido. Se utilizó la radiación del cobre de 1,5418 Å. Un soporte redondo de la muestra de aluminio con una placa de cuarzo redonda de fondo cero, con una cavidad de 25 (diámetro)×0,5 (profundidad) mm.

El análisis DSC se realizó utilizando una Mettler 821 Star^c. El peso de las muestras fue de aproximadamente 5 mg; las muestras se exploraron a una velocidad de 10°C/min desde 30°C a 250°C. La estufa se purgó constantemente con gas nitrógeno a un caudal de 40 ml/min. Se utilizaron crisoles de aluminio de 40 µl normales cubiertos con tapas con 3 orificios.

Se realizó el análisis IR utilizando un espectrómetro SPECTRUM ONE FT-IR de Perkin Elmer en modo DRIFT^t. Se exploraron las muestras en el intervalo entre 4.000 y 400 cm⁻¹ 64 veces con resolución de 4,0 cm⁻¹.

En los ejemplos siguientes, la estufa de vacío utilizada tenía una presión de aproximadamente 30 mm Hg y el refrigerante tenía una temperatura de aproximadamente 5°C.

Ejemplo 1

Preparación de la mezcla de Forma I y Forma II de desloratadina

Se calentó una suspensión de acetato de desloratadina (20 gramos) en tolueno (100 ml) y solución al 3,8% de KOH (95,6 ml) y se agitó en el reactor de vidrio a 60°C hasta disolución completa. Tras la separación de fases, se lavó la solución en tolueno de desloratadina con agua destilada (60 ml) a 60°C. Se concentró la solución en tolueno resultante al vacío (calorifugado: 60°C) a sequedad. Se disolvió el material sólido en tolueno-2-propanol 9:1 (74 ml) a 60°C. Se enfrió la solución caliente a 20°C durante 4 horas y se agitó a esta temperatura durante 8 horas. Esta suspensión se calentó de nuevo a 45°C. En otro reactor de vidrio se enfrió n-heptano (100 ml) a 0°C. La suspensión caliente de desloratadina en tolueno se añadió gota a gota en n-heptano frío (la temperatura de la suspensión estaba comprendida entre 0 y 12°C) y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se filtró el producto cristalino resultante y se secó en una estufa de vacío a temperatura ambiente. La difracción de rayos X en polvo demostró que la muestra había

ES 2 232 332 T3

cristalizado como una mezcla de la Forma I polimorfa y la Forma II (proporción 76-24). (13,2 g, 79%, pureza por HPLC: 99,9%).

Ejemplo 2

Preparación de la mezcla de la Forma I y Forma II de desloratadina

Se preparó desloratadina a partir de acetato de desloratadina según el ejemplo 1. La difracción de rayos X en polvo demostró que la muestra había cristalizado en una mezcla de la Forma I polimorfa y la Forma II (10,8 g, 65%, pureza por HPLC: 99,8%). La mezcla de la Forma I y la Forma II estaba en la proporción de 42 a 38.

Ejemplo 3

Preparación de la mezcla de Forma I y Forma II de desloratadina

Se calentó una suspensión de acetato de desloratadina (20 gramos) en tolueno (100 ml) y solución al 3,8% de KOH (75 ml) se calentó y se agitó en el reactor de vidrio a 60°C hasta disolución completa. Tras la separación de fases, se lavó la solución en tolueno de desloratadina con agua destilada (60 ml) a 60°C. Se concentró la solución en tolueno resultante al vacío (calorifugado: 60°C) a sequedad. Se disolvió el material sólido en tolueno-2-propanol 9:1 (50 ml) a 60°C. Se enfrió la solución caliente a 20°C durante 4 horas y se agitó a esta temperatura durante 10 horas. Esta suspensión se calentó de nuevo a 50°C. La suspensión en tolueno resultante se concentró al vacío (calorifugado: 50°C) hasta la mitad del volumen. En otro reactor de vidrio se enfrió n-heptano (100 ml) a 0°C. La suspensión caliente de desloratadina en tolueno se añadió gota a gota en n-heptano frío (la temperatura de la suspensión estaba comprendida entre 0 y 12°C) y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se filtró el producto cristalino resultante y se secó en una estufa de vacío a temperatura ambiente. La difracción de rayos X en polvo demostró que la muestra había cristalizado como una mezcla de la Forma I polimorfa y la Forma II (64 a 36%) (10,6 g, 63%) pureza por HPLC: 99,7%.

Estudio de estabilidad de polimorfos de desloratadina

Se preparó por diferentes procedimientos la mezcla deseada de formas polimorfas (Forma 1 y Forma 2) de desloratadina para investigar la estabilidad de la proporción polimorfa de desloratadina. Estabilidad de la proporción de la mezcla de las formas polimorfas de desloratadina en dos condiciones diferentes:

1.) 25°C, 60% HR

2.) 40°C, 75% HR

En todos los casos las muestras se envasaron en polietileno y se almacenaron en las condiciones anteriores.

Ejemplo 1 de ensayos de estabilidad

La recrystalización de desloratadina (3 g) en carbonato de dimetilo-carbonato de dietilo (1:1) (35 ml) a 110°C obtuvo una mezcla. La medición por difracción de rayos X en polvo demostró que la proporción de las dos formas polimorfas era 57:43 (Forma 1/Forma 2).

Tiempo	Tiempo (semanas)	25°C 60% HR		40°C 75% HR	
		Forma 1 (%)	Forma 2 (%)	Forma 1 (%)	Forma 2 (%)
Semana 0	0	57	43	57	43
1 semana	1	59	41	46	54
2 semanas	2	53	47	43	57
1 mes	4	55	45	50	50
2 meses	8	63	37	39	61
3 meses	12	52	48		

El estudio de estabilidad se describe en la Figura 1.

Ejemplo 2 de ensayos de estabilidad

La recrystalización de desloratadina (3 g) en isopropanol-n-heptano (1:1) (11 ml) a 85°C obtuvo una mezcla. La medición por difracción de rayos X en polvo demostró que la proporción de las dos formas polimorfas era 62:38 (Forma 1/Forma 2).

ES 2 232 332 T3

Tiempo	Tiempo (semanas)	25°C 60% HR		40°C 75% HR	
		Forma 1 (%)	Forma 2 (%)	Forma 1 (%)	Forma 2 (%)
Semana 0	0	62	38	62	38
1 semana	1	65	35	63	37
2 semanas	2	61	39	64	36
1 mes	4	66	34	65	35
2 meses	8	67	33	65	35
3 meses	12	66	34		

15 Ejemplo 3 de ensayos de estabilidad

Recristalización de desloratadina (10 g) en isopropanol (25 ml) a 80°C. Se reguló el periodo de enfriamiento. La temperatura se enfrió a 0°C en 30 min., lo que generó una mezcla. La medición por difracción de rayos X en polvo demostró que la proporción de las dos formas polimorfas era 74:26 (Forma 1/Forma 2).

Tiempo	Tiempo (semanas)	25°C 60% HR		40°C 75% HR	
		Forma 1 (%)	Forma 2 (%)	Forma 1 (%)	Forma 2 (%)
Semana 0	0	74	26	74	26
1 semana	1	79	21	77	23
2 semanas	2	74	26	81	19
1 mes	4	79	21	78	22
2 meses	8	75	25	78	22
3 meses	12	74	26	75	25
6 meses	24	77	23	75	25

Ejemplo 4 de ensayos de estabilidad

Recristalización de desloratadina (10 g) en isopropanol (25 ml) a 80°C. Se sembró la solución con la Forma II. Se reguló el periodo de enfriamiento. La temperatura se dejó a 0°C en 30 minutos. La medición por difracción de rayos X en polvo demostró que la proporción de las dos formas polimorfas era 76:24 (Forma 1/Forma 2).

Tiempo	Tiempo (semanas)	25°C 60% HR		40°C 75% HR	
		Forma 1 (%)	Forma 2 (%)	Forma 1 (%)	Forma 2 (%)
Semana 0	0	76	24	76	24
1 semana	1	87	13	76	24
2 semanas	2	80	20	82	18
1 mes	4	82	18	88	12
2 meses	8	86	14	85	15
3 meses	12	81	19	82	18
6 meses	24	84	16	82	18

Los Ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención. Los ejemplos no incluyen descripciones detalladas de los procedimientos convencionales. Dichos procedimientos son bien conocidos por los expertos en la materia y están descritos en numerosas publicaciones. Como orientación puede utilizarse Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, volumen 95.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de desloratadina que comprende una mezcla de desloratadina en forma cristalina I y II en una proporción peso a peso del 25% al 75% de una forma a la otra y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción es del 50%.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción es del 55 al 65% de la Forma I a del 35 al 55% de la Forma II.
4. Composición farmacéutica de desloratadina que comprende desloratadina en forma cristalina I y II en una proporción peso a peso del 20% al 40% de la Forma II, y del 60% al 80% de la Forma I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el contenido de la Forma II de la mezcla es del 24% al 38%.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla utilizada para la composición presenta una temperatura de fusión de 157°C a 158°C medida por DSC.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 1% en peso y una degradación química tras la pulverización durante un minuto.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta una descomposición química inferior al 1% en peso tras el almacenamiento a una humedad relativa del 100% durante una semana.
9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 10% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 5% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 3% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.
12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 10% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 5% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la mezcla utilizada para la composición experimenta un cambio polimórfico inferior al 1% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.
15. Utilización de la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de reacciones alérgicas en un mamífero.
16. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de desloratadina, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:
 - a) preparar una mezcla de desloratadina en forma cristalina I y II de en una proporción peso a peso del 20% al 40% de la Forma II a la Forma I; y
 - b) combinar la mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una composición farmacéutica.
17. Mezcla estable de desloratadina en forma cristalina I y II en una proporción peso a peso del 25% al 75% de una forma a la otra.

ES 2 232 332 T3

18. Mezcla estable de desloratadina en forma cristalina en una proporción peso a peso comprendida entre el 20% y el 40% de la Forma II a entre el 60 y el 80% de la Forma I.

19. Mezcla estable según la reivindicación 18, en la que la proporción peso a peso está comprendida entre el 24 y el 38% de la Forma II a entre el 62 y el 76% de la Forma I.

20. Mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la que el punto de fusión está en el intervalo comprendido entre 157°C y 158°C.

21. Mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en la que la mezcla es estable dado que experimenta un cambio polimórfico inferior al 10% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.

22. Mezcla estable según la reivindicación 21, en la que la mezcla experimenta un cambio polimórfico inferior al 5% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.

23. Mezcla estable según la reivindicación 22, en la que la mezcla experimenta un cambio polimórfico inferior al 3% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a 40°C al 75% de H.R.

24. Mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en la que la mezcla experimenta un cambio polimórfico inferior al 10% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.

25. Mezcla estable según la reivindicación 24, en la que la mezcla experimenta un cambio polimórfico inferior al 5% en cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.

26. Mezcla estable según la reivindicación 25, en la que la mezcla experimenta un cambio polimórfico inferior al 1% para cada polimorfo tras el almacenamiento durante 2 meses a temperatura ambiente al 60% de H.R.

27. Mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en la que la proporción de disolución *in vitro* de la mezcla estable, cuando se mide mediante el procedimiento USP Paddle de 50 a 90 rpm en 900 ml de agua no es inferior al 80% (en peso) de la mezcla liberada después de 30 minutos.

28. Formulación farmacéutica que comprende la mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27.

29. Utilización de una mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de reacciones alérgicas en un mamífero.

30. Procedimiento para preparar una mezcla estable de las formas cristalinas desloratadina en forma cristalina I y II en una proporción peso a peso comprendida del 25% al 75% de cualquiera de ambas formas, comprendiendo dicho procedimiento:

a) combinar sal de desloratadina, tolueno y una base para obtener una mezcla de reacción;

b) calentar la mezcla, obteniéndose dos fases;

c) separar las fases;

d) concentrar la fase orgánica separada;

e) disolver el concentrado obtenido en una mezcla de tolueno-2-propanol que contiene menos del 20% de 2-propanol en volumen;

f) enfriar la solución para obtener una lechada;

g) combinar la lechada con n-heptano frío; y

h) recuperar la mezcla de las Formas I y II de desloratadina.

31. Procedimiento según la reivindicación 30, que comprende además lavar el producto de la etapa c) con agua.

32. Procedimiento según la reivindicación 30, que comprende además calentar el producto de la etapa f) a 45°C.

33. Utilización de una mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27 para la preparación de una composición farmacéutica.

34. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de desloratadina, comprendiendo dicho procedimiento combinar una mezcla estable según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27 con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

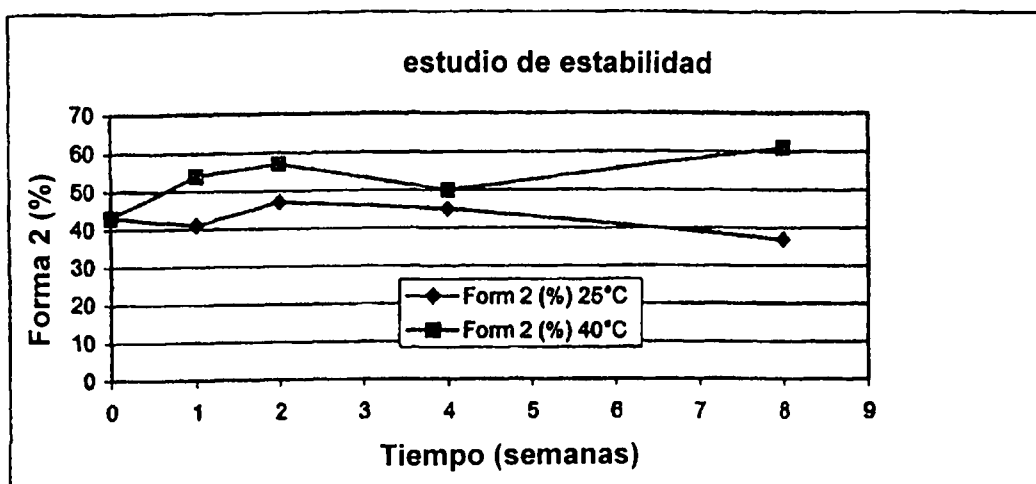


FIG. 2

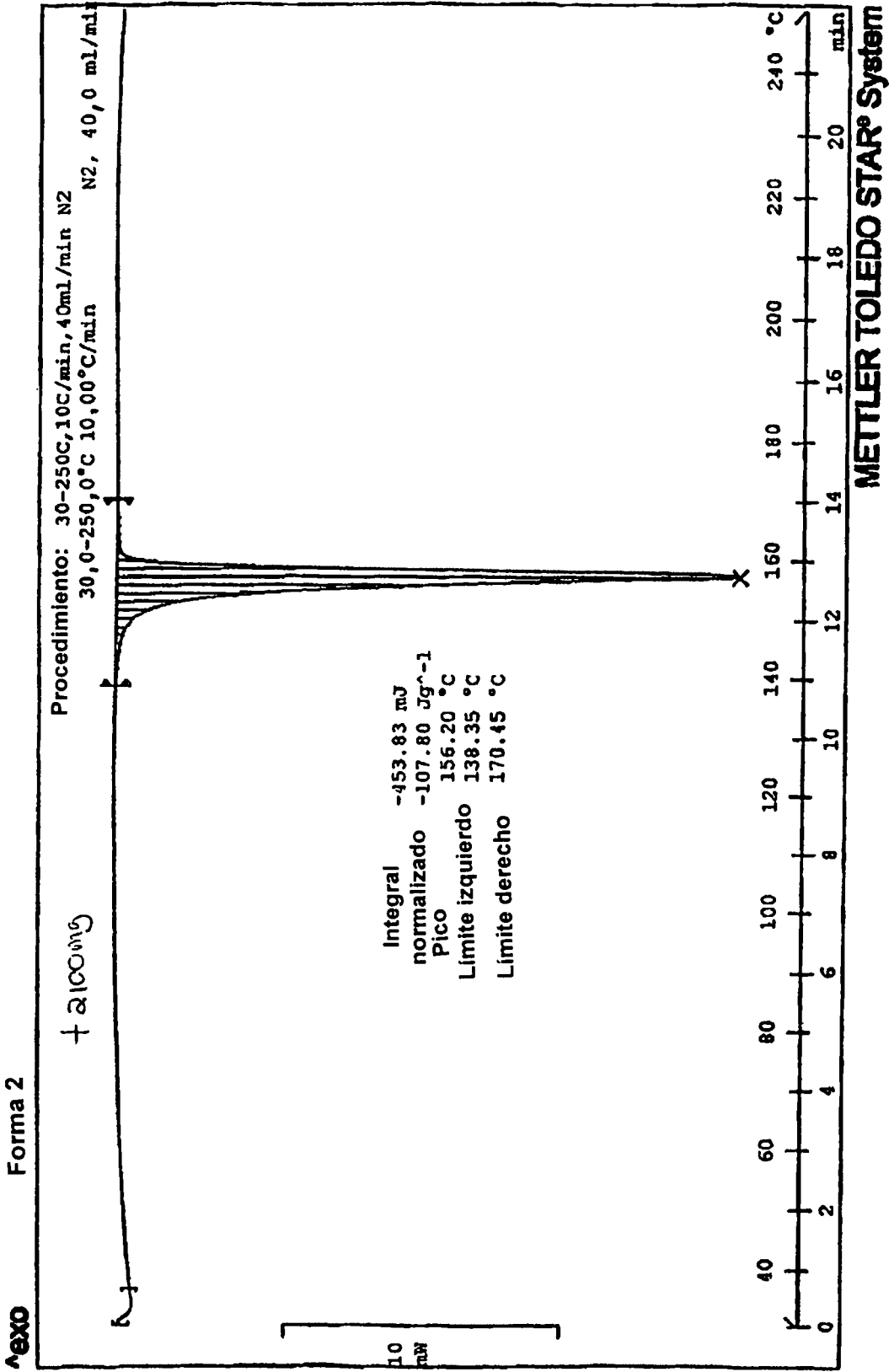


FIG. 3

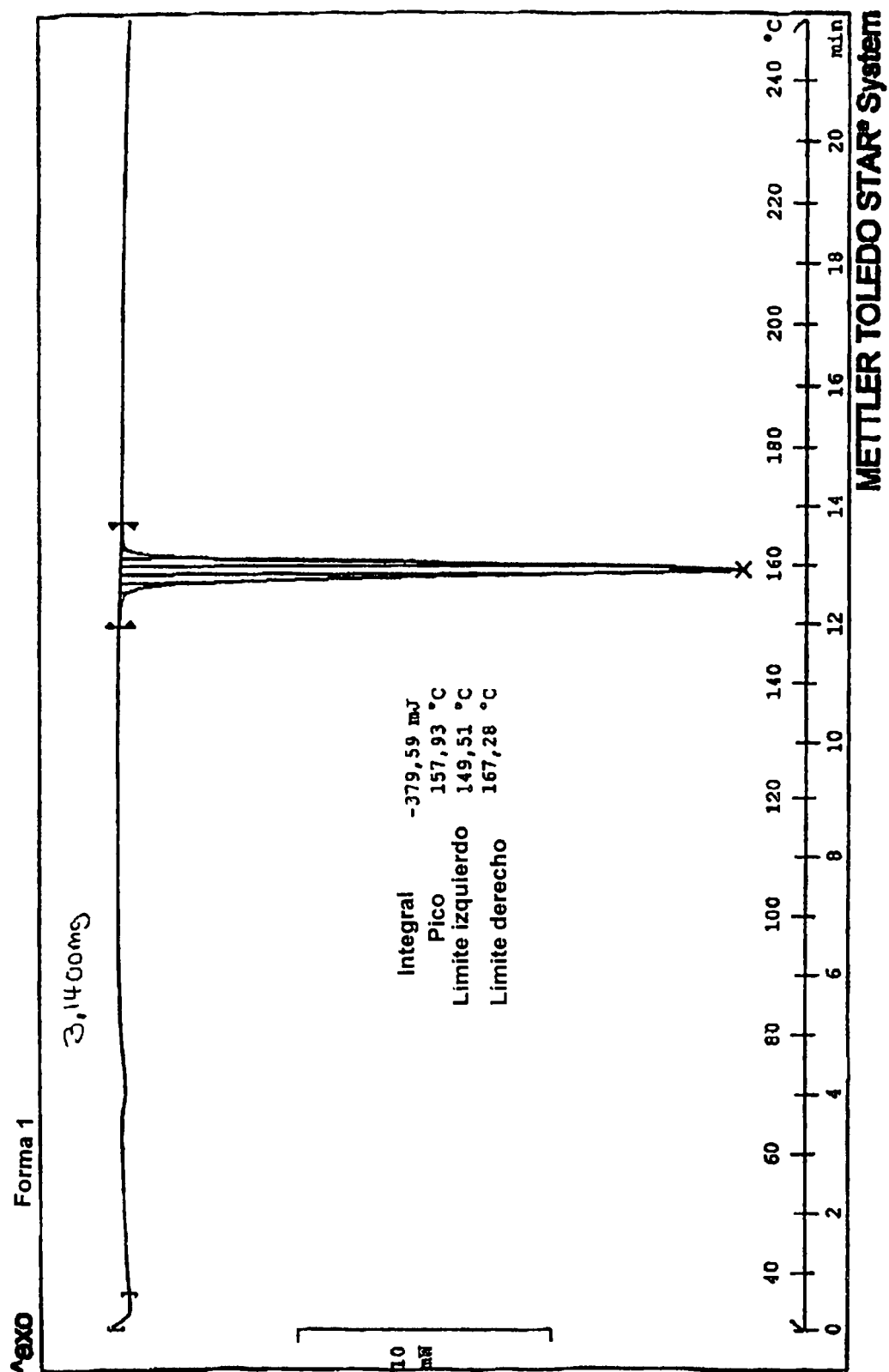
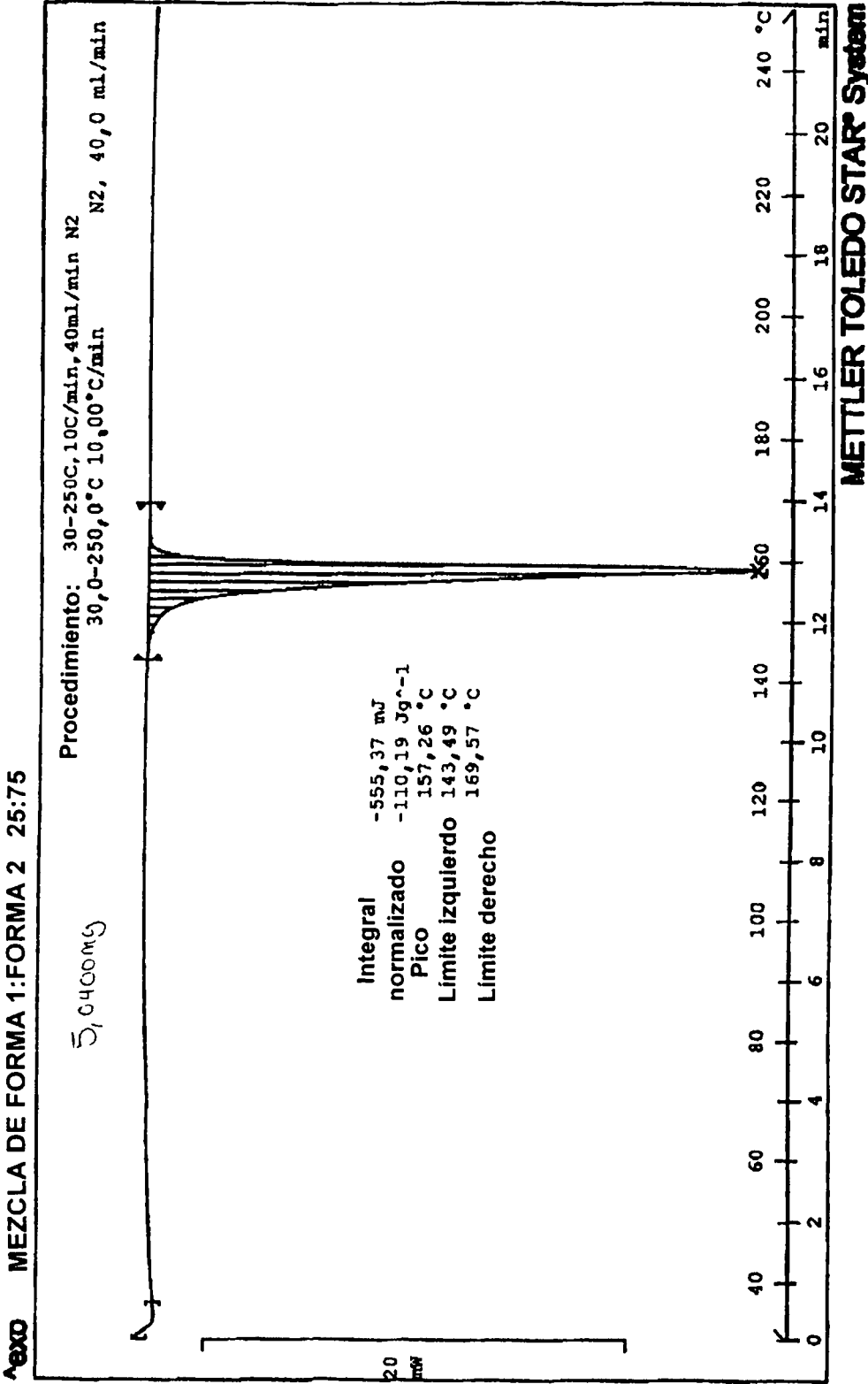


FIG. 4



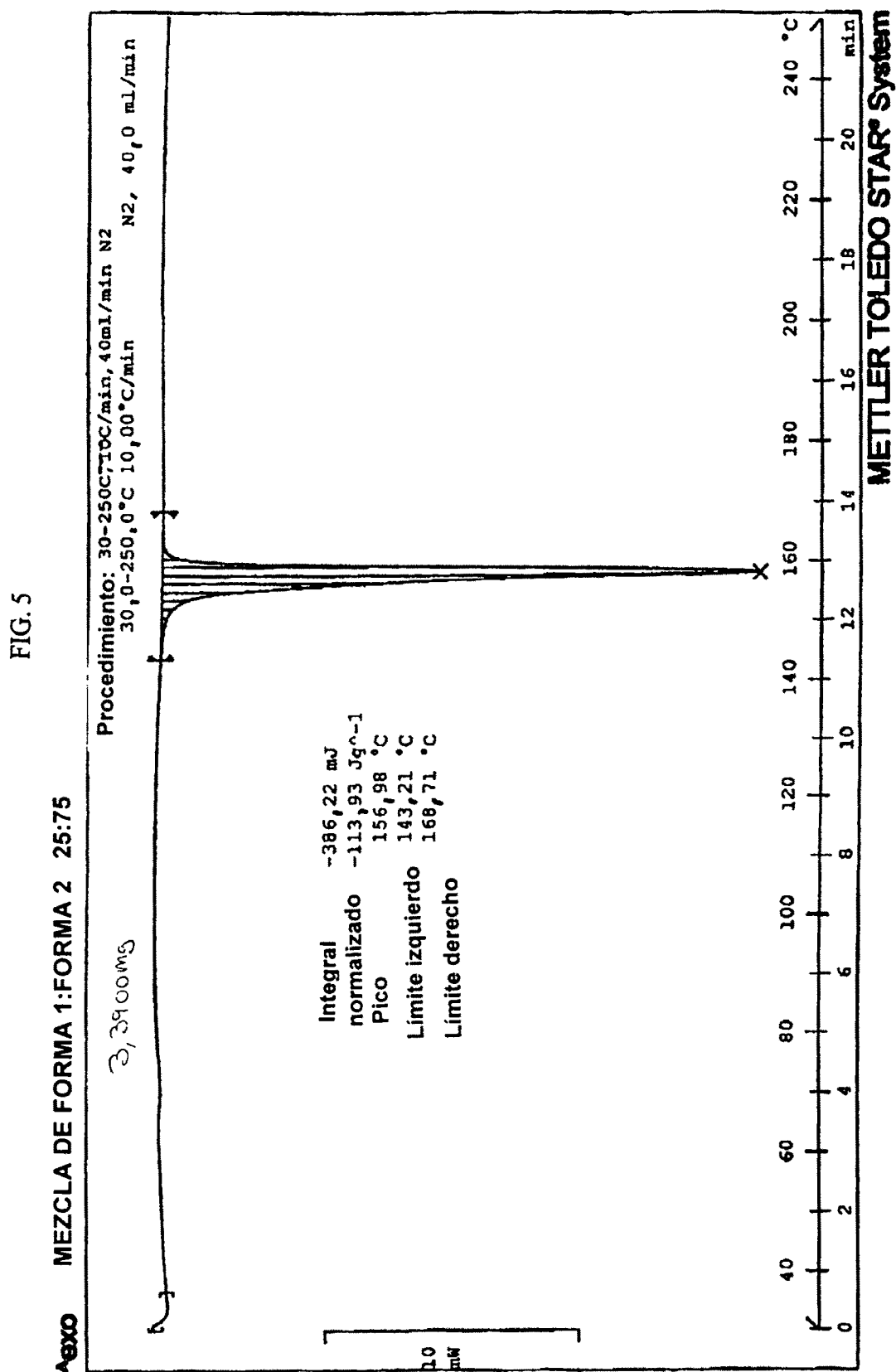


FIG. 6

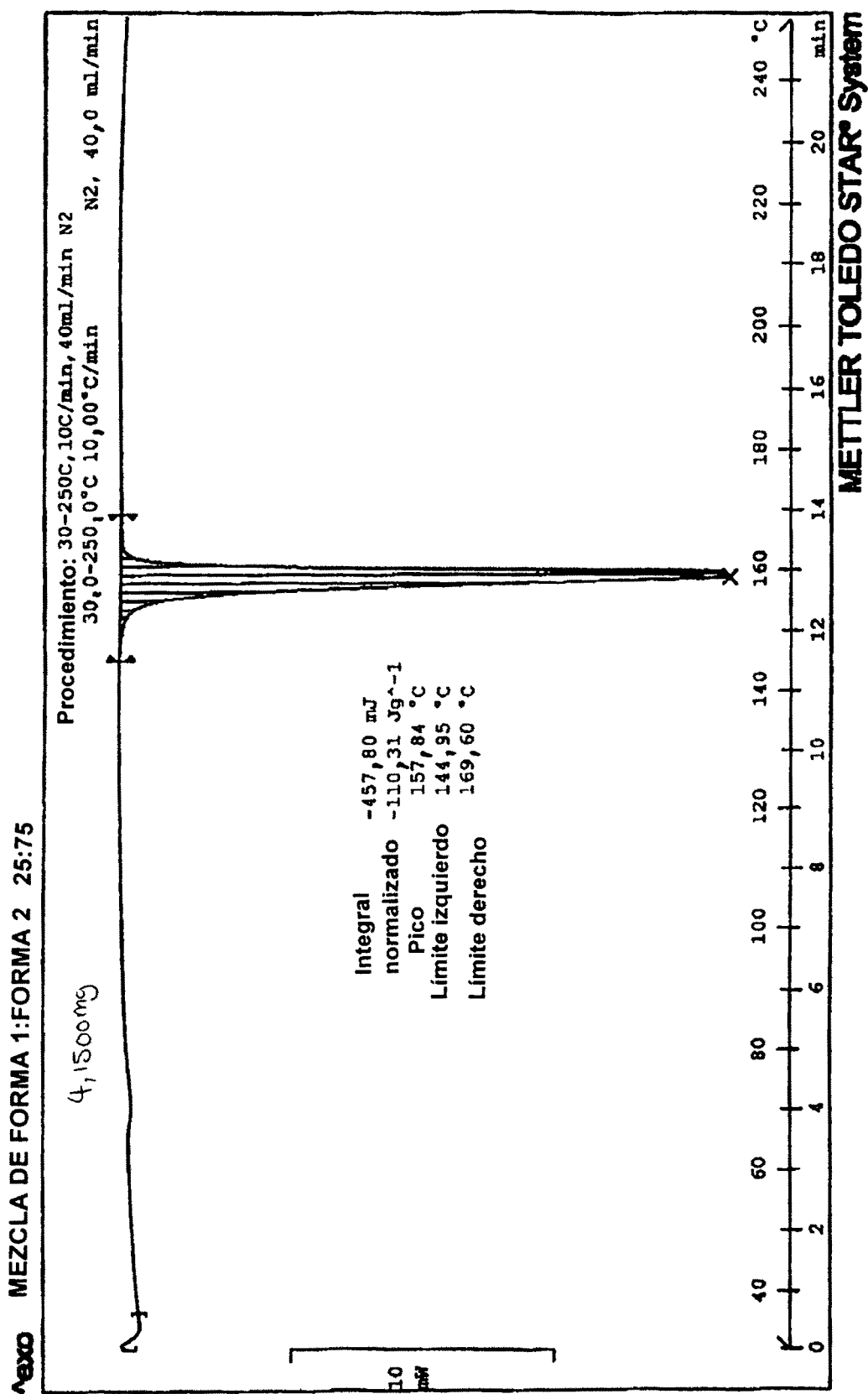


FIG. 7

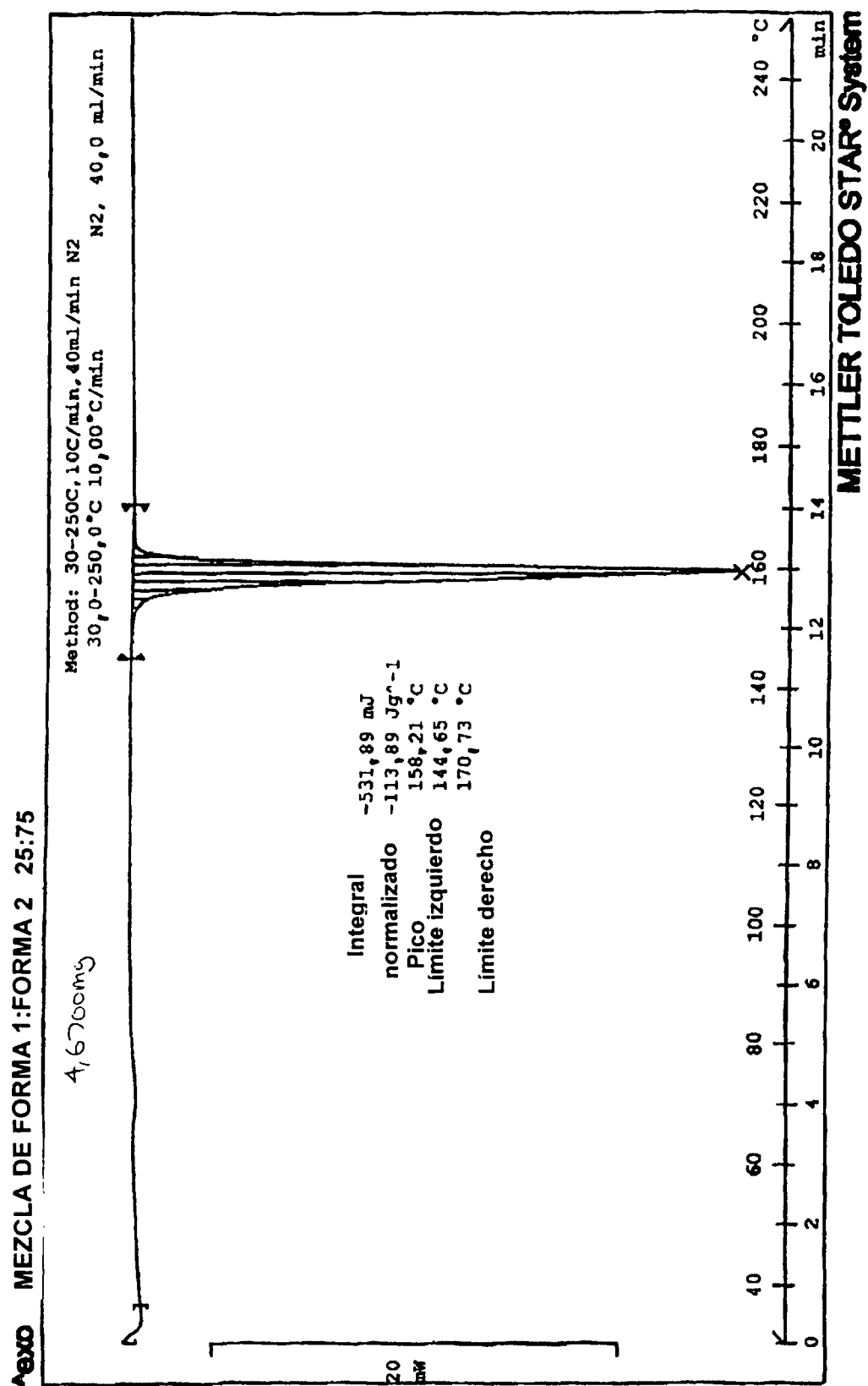


FIG. 8

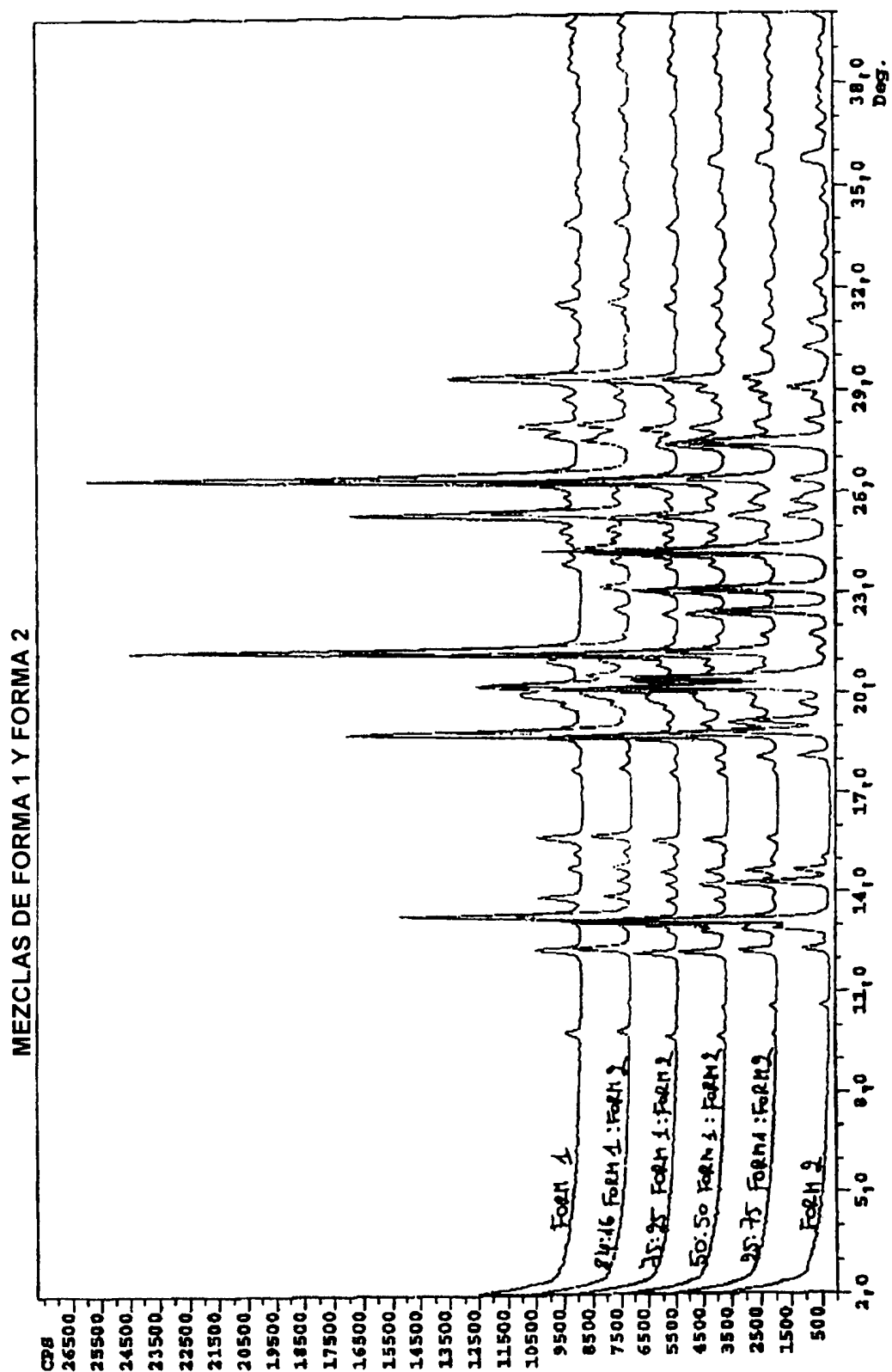


FIG. 9

MEZCLAS DE FORMA 1 Y FORMA 2 DESPUÉS DE LA MOLIENDA

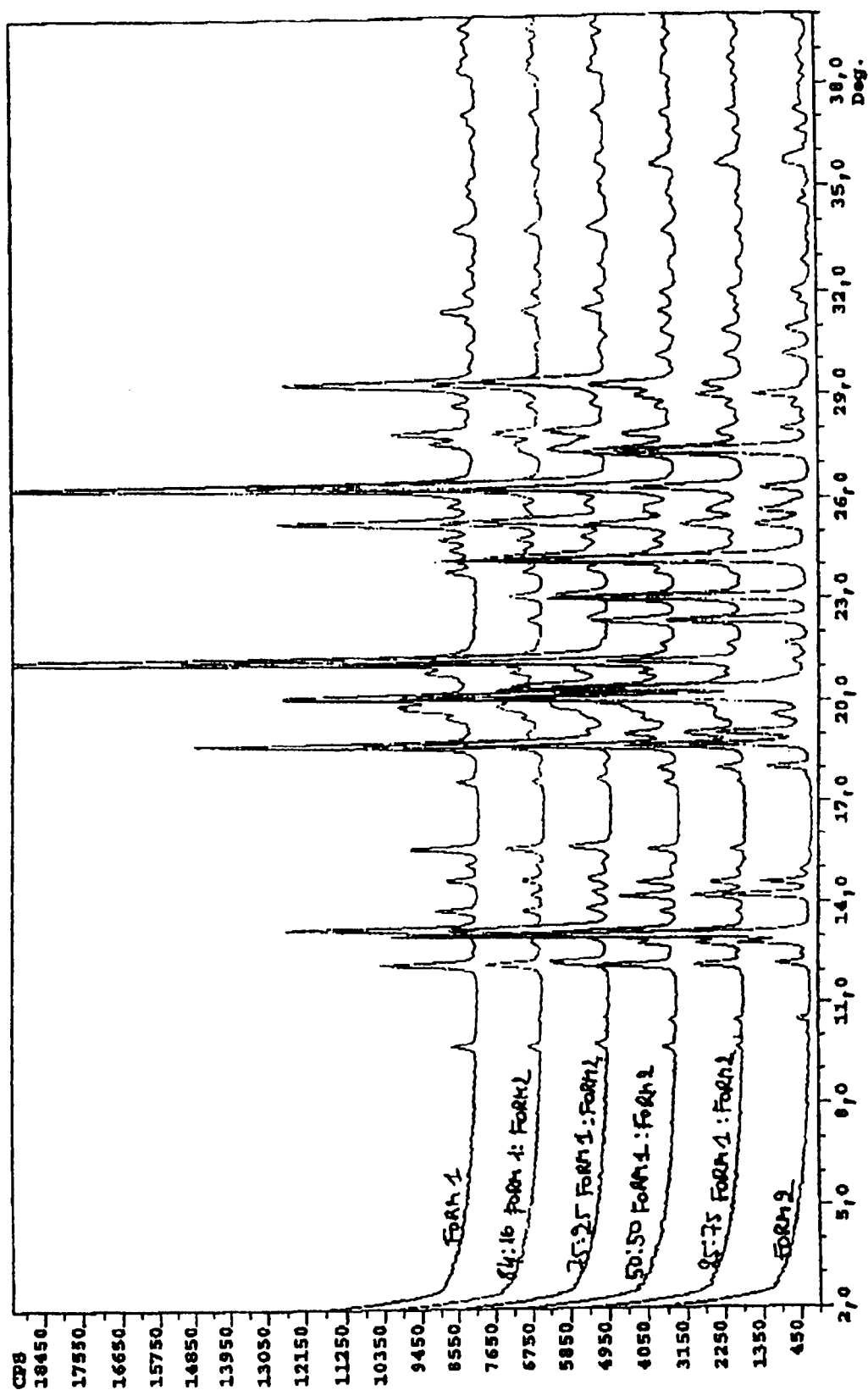


FIG. 10

MEZCLAS DE FORMA 1 Y FORMA 2 ALMACENADAS AL 100% H.R.

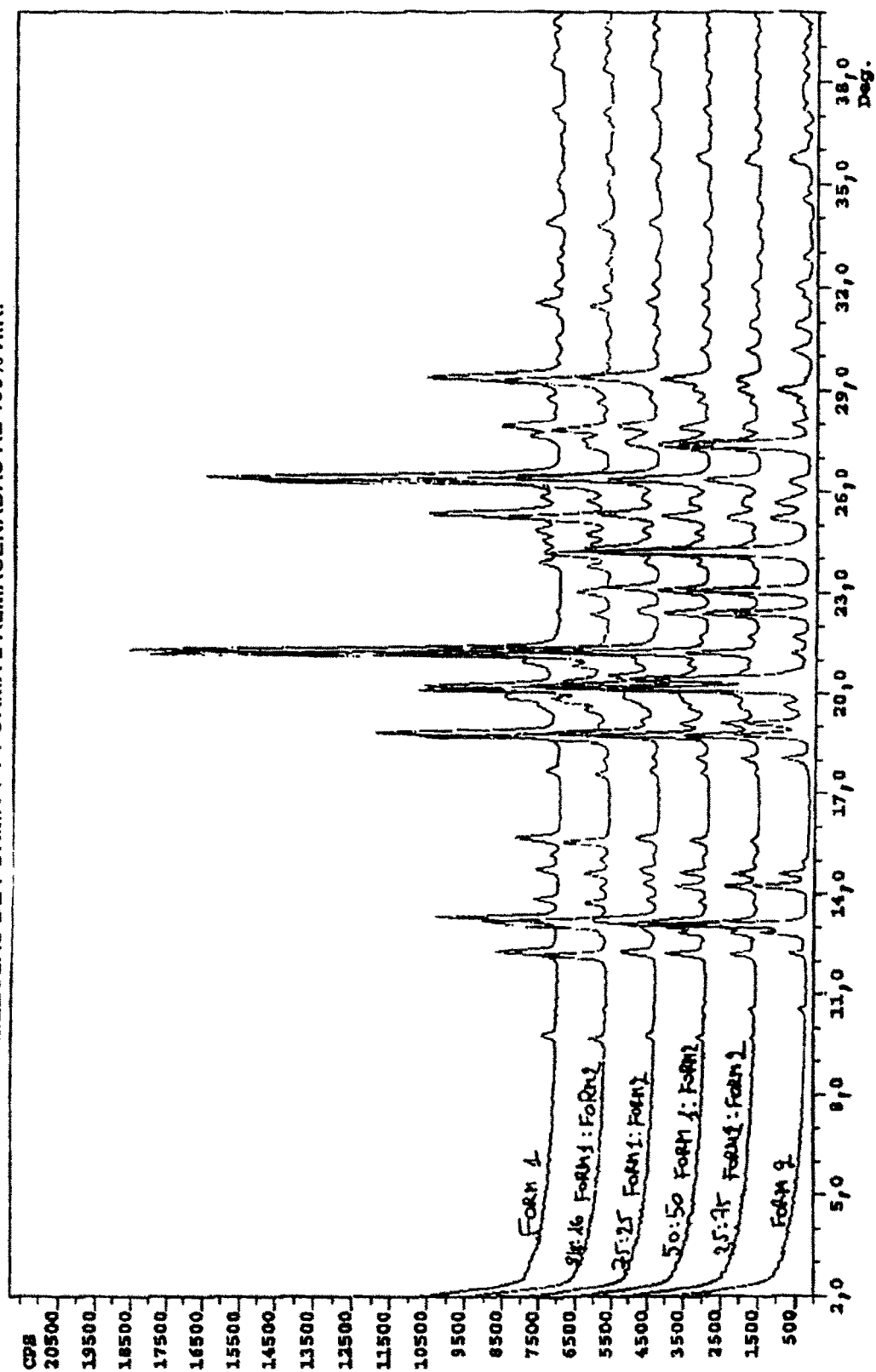


FIG. 11

MEZCLAS DE FORMA 1 Y FORMA 2 ALMACENADAS AL 100% H.R

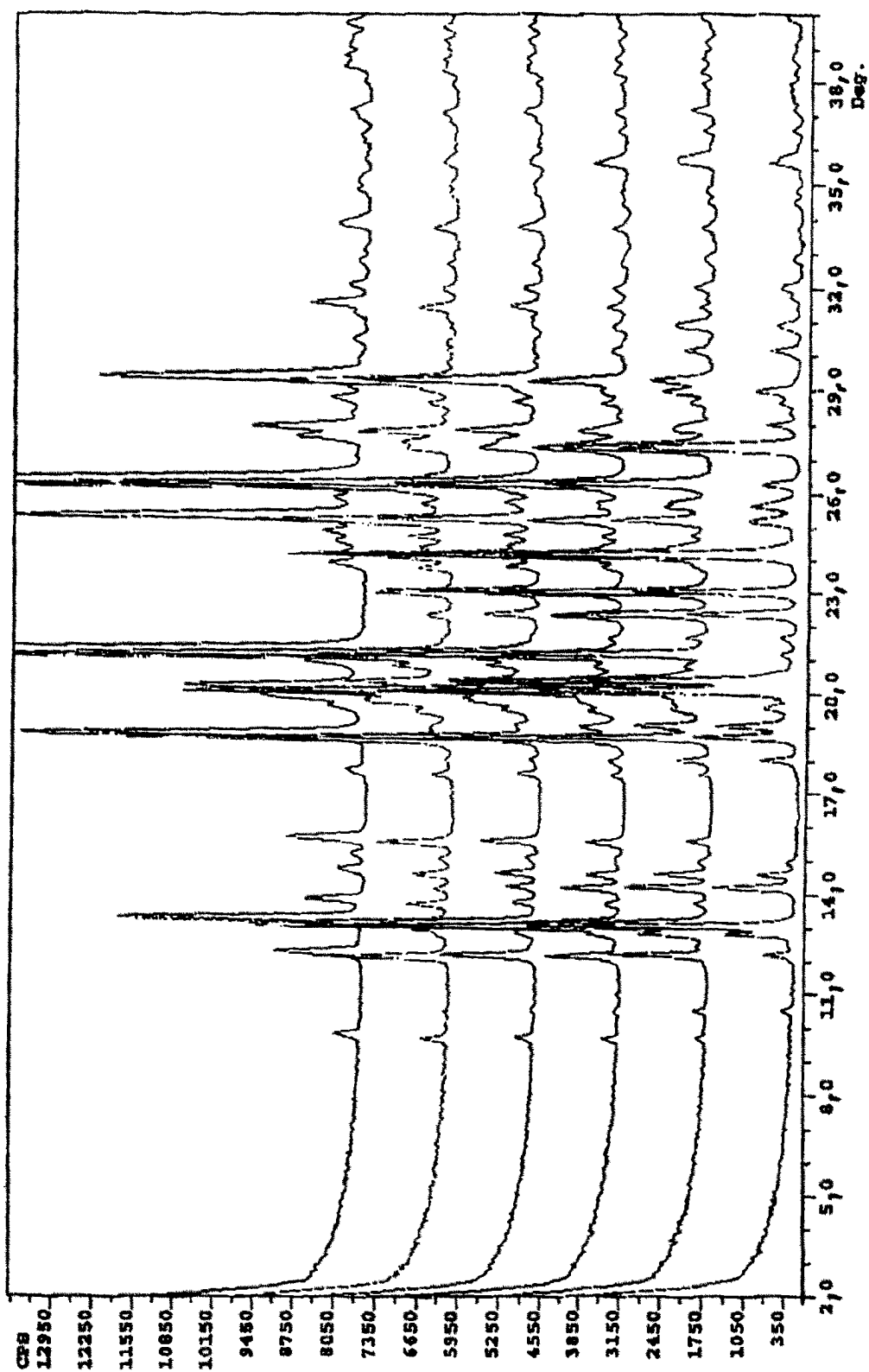


FIG. 12

