

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
2 de febrero de 2017 (02.02.2017) WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2017/017301 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 5/04 (2006.01)
C07B 63/00 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2016/070560
- (22) Fecha de presentación internacional:
22 de julio de 2016 (22.07.2016)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
P201531103 24 de julio de 2015 (24.07.2015) ES
- (71) Solicitante: URQUIMA, S.A [ES/ES]; Pol. Ind. Riera de Caldes, Av. Camí Reial, 51-57, 08184 Palau Solità I Plegamans (Barcelona) (ES).
- (72) Inventores: DEL RÍO PERICACHO, José Luis; C. Vilanova i la Gertrú, 10, 1º 4ª, 08225 Terrassa (ES). PUIGJANER VALLET, Maria Cristina; C. Loreto, 44, 5è. 2ª, 08029 Barcelona (ES). PROHENS LÓPEZ, Rafael; C. Collsabadell, 17, bxs. 4ª, 08450 Llinars Del Vallès (ES). ARREDONDO MARTÍNEZ, Yolanda Esther; Avda. Maria Torras, 25A, 1º-1ª, 08291 Ripollet (ES).
- (74) Mandatario: ZEA CHECA, Bernabé; Pl. Catalunya, 1 2, 08002 Barcelona (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaraciones según la Regla 4.17:**
— sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- Publicada:**
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF BILASTINE AND PREPARATION METHODS THEREOF

(54) Título : FORMAS CRISTALINAS DE BILASTINA Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN

(57) Abstract: The invention relates to novel alpha and eta crystalline forms of 4-[2-[4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-piperidinyl]ethyl]- α,α -dimethyl-benzeneacetic acid (bilastine). The invention also relates to methods for the preparation of these crystalline forms of bilastine, pharmaceutical compositions containing same and the use thereof in the treatment of histamine-mediated disease processes and allergic reactions.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevas formas cristalina Alfa y Etadel ácido 4-[2-[4- [1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]- α,α -dimetil-bencenoacético (bilastina). Esta invención también se refiere a procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.



WO 2017/017301 A1

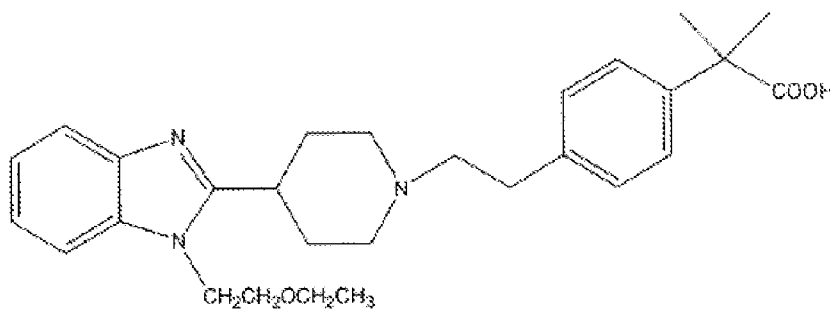
DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de bilastina y procedimientos para su preparación

La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]-1-piperidinil)etil]- α,α -dimetil-bencenoacético (bilastina), a procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Bilastina es el nombre común internacional del ácido 4-[2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]-1-piperidinil)etil]- α,α -dimetil-bencenoacético cuya estructura corresponde al compuesto de fórmula (I):



(I)

Bilastina es un antagonista selectivo de los receptores H₁, por lo que es útil en el tratamiento de las reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina, especialmente para el tratamiento de rinoconjuntivitis y urticaria.

La bilastina como producto *per se*, así como su preparación y uso como antagonista del receptor H₁ se han descrito en la patente europea EP0818454B1.

Posteriormente, la patente europea EP1505066B1 describe tres formas cristalinas de la bilastina. Concretamente, describe las formas cristalinas 1, 2 y 3 de bilastina, las cuales se caracterizan mediante el espectro de absorción infrarrojo y parámetros cristalográficos en el caso de la forma 1. Además, en la patente EP1505066B1

también se describen procedimientos para la preparación de la forma cristalina 1 a partir de una mezcla de las formas cristalinas 2 y 3. Sin embargo, las formas cristalinas 2 y 3 de la bilastina se convierten fácilmente en la forma cristalina 1.

Las diferentes formas sólidas de un principio activo farmacéutico pueden tener características diferentes, y ofrecer ciertas ventajas, por ejemplo, con respecto a la estabilidad, la biodisponibilidad, la facilidad de formulación, la facilidad de administración, entre otros. Dado que algunas formas sólidas son más adecuadas para un tipo de formulación, y otras formas para otras formulaciones diferentes, el desarrollo de nuevas formas sólidas permite mejorar las características de las formulaciones farmacéuticas que los comprenden. Además, dependiendo de las indicaciones terapéuticas, puede ser preferible una u otra formulación farmacéutica.

Entre las mejoras especialmente deseables de una nueva forma cristalina de bilastina se encuentran por ejemplo la mejora de las propiedades fisicoquímicas como estabilidad, solubilidad, fluidez, velocidad de sedimentación, maleabilidad o compresibilidad, a fin de facilitar su fabricación o su formulación; la mejora de las propiedades farmacocinéticas, a fin de mejorar su liberación, absorción y/o biodisponibilidad, la obtención de propiedades fisicoquímicas más constantes ya que permiten tener una mayor facilidad y/o flexibilidad al formular. Por ejemplo, la mejora de las propiedades de dispersabilidad, permite mejorar las tasas de dispersión, especialmente si se dispersan en un medio fisiológico acuoso, mientras que la reducción de la higroscopicidad permite el desarrollo de nuevas vías de administración; también es deseable la obtención de composiciones farmacéuticas estables en varias condiciones de envasado y/o almacenamiento. Así, es especialmente deseable que las nuevas formas sólidas de bilastina combinen más de una, o incluso la mayoría de las ventajas mencionadas anteriormente.

Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar nuevas formas sólidas, en particular, nuevas formas cristalina de bilastina que sean adecuadas para su uso en la industria farmacéutica y, en particular, que permitan una producción más fácil de composiciones farmacéuticas de bilastina en forma cristalina que cumplan los estrictos estándares farmacéuticos.

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado nuevas formas cristalinas de la bilastina que son estables en las condiciones de preparación y almacenamiento de la composición farmacéutica, lo que garantiza la reproducibilidad de la fabricación y la calidad de la composición. Estas nuevas formas cristalinas de bilastina se denominan de ahora en adelante forma cristalina Alfa y forma cristalina Eta.

Estas propiedades de estas nuevas formas cristalinas son especialmente ventajosas en el caso de la bilastina ya que la mayoría de formas sólidas de bilastina presentan problemas de estabilidad en las condiciones habituales de preparación y almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Tal y como se desprende de los datos del estudio de estabilidad de la tabla 1 del ejemplo 9 de la presente invención, las nuevas formas Alfa y Eta son más estables en condiciones normales de almacenamiento e incluso en condiciones más extremas que el resto de formas sólidas descritas por los inventores en este documento e incluso tan estable como las formas 1 y 2 y más estable que la forma sólida 3 de bilastina descrita en el estado de la técnica. Tal y como se observa en Tabla 1, no se han detectado ni productos de degradación de la bilastina ni la transformación de la forma cristalina Alfa o Eta en otra forma cristalina.

Las formas cristalinas Alfa y Eta de la presente invención no solo presentan una alta estabilidad sino también buenas propiedades físico-mecánicas que les permiten una fácil manipulación para la preparación de composiciones farmacéuticas.

Además, otra ventaja de las formas cristalinas Alfa y Eta de la presente invención radica en el hecho de que se obtiene mediante un procedimiento de preparación reproducible y robusto que permite obtener dichas formas cristalinas con rendimientos altos y riqueza elevada. Además, al ser formas hidratadas, dicho procedimiento requiere agua o mezclas de agua con cantidades pequeñas de disolventes orgánicos, por lo que es respetuoso con el medio ambiente, fácilmente industrializable y económico.

Según un aspecto de la presente invención se proporciona una forma cristalina Alfa de bilastina que presenta un difractograma de Rayos-X que comprende picos

característicos a 8,7; 11,6; 13,4; 13,8, 14,0 y $17,7 \pm 0,2$ grados 2 theta medido con un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å).

Esta forma cristalina Alfa también se caracteriza porque además contiene picos característicos a 18,6; 18,8; 20,1 y $21,1 \pm 0,2$ grados 2 theta medido con un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å). Más concretamente, esta forma cristalina Alfa también se caracteriza porque presenta un difractograma de Rayos-X que comprende además picos a 10,9; 12,2; 14,5; 15,0; 16,1; 17,4; 20,7; 21,4; 21,7; 21,9; 22,6; 23,3 y $23,5 \pm 0,2$ grados 2 theta medido con un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å).

La forma cristalina Alfa de bilastina de la presente invención presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG. 10. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Alfa de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (°)	d(Å)	Intensidad (%)
6,49	13,63	5,9
6,75	13,10	4,4
6,93	12,75	7,2
8,29	10,67	6,4
8,73	10,12	87,1
10,14	8,72	5,2
10,90	8,11	18,9
11,56	7,65	48,1
12,00	7,37	2,4
12,23	7,23	15,8
13,01	6,80	7,4
13,45	6,58	26,0
13,85	6,39	30,7
13,98	6,34	37,1
14,49	6,11	15,6
14,63	6,05	8,6
14,80	5,98	9,6
15,00	5,90	18,5
15,38	5,76	9,4
15,87	5,58	0,7
16,15	5,49	24,8
16,60	5,34	6,0
16,99	5,22	0,9

17,44	5,08	11,7
17,67	5,02	100
18,04	4,92	3,3
18,57	4,78	50,2
18,81	4,72	46,0
19,52	4,55	6,6
20,10	4,42	28,3
20,36	4,36	8,9
20,74	4,28	20,3
21,10	4,21	41,2
21,41	4,15	12,5
21,74	4,09	13,7
21,91	4,06	10,1
22,09	4,02	8,7
22,37	3,97	3,0
22,61	3,93	18,8
22,89	3,88	3,5
23,31	3,82	11,8
23,48	3,79	15,4
23,90	3,72	7,1
24,43	3,64	9,0
24,76	3,60	6,6
25,01	3,56	2,7

Esta forma cristalina Alfa es una forma hidratada de la bilastina. El término "hidratada" se refiere a un compuesto que tiene moléculas de agua que forman parte de su estructura cristalina. Adicionalmente, dicha forma cristalina hidratada de la presente invención puede contener moléculas de agua que no forman parte de la estructura cristalina. Tal y como se ha descrito arriba, esta forma cristalina es especialmente ventajosa porque es estable en las condiciones de preparación y almacenamiento de la composición farmacéutica (cf. Ejemplo 9). Por lo tanto, es especialmente adecuada para la preparación de una composición farmacéutica de bilastina que cumpla los estrictos estándares farmacéuticos.

En otra realización de la invención, la forma cristalina Alfa de bilastina definida anteriormente, es aquella que muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido ("Differential Scanning Calorimetry", DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 59°C y un calor asociado de 89,0 J/g; un segundo fenómeno endotérmico amplio con un pico a 111°C y un calor asociado de 15,9 J/g seguido por un fenómeno exotérmico con un pico a 117°C y un calor asociado de 43,5 J/g; un tercer fenómeno endotérmico a 199°C con un calor asociado de 100,4 J/g y un cuarto fenómeno endotérmico a 204°C con un calor asociado de 9,7 J/g. En otra realización, la forma cristalina Alfa de la bilastina de la presente invención es aquella que presenta

el diagrama de DSC mostrado en la FIG.11.

En otra realización de la invención, la forma cristalina Alfa de bilastina definida anteriormente, es aquella que muestra una pérdida de peso de 5,9% desde 30°C hasta 86°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico ("thermogravimetryc analysis", TGA). Esta pérdida de peso puede atribuirse a las moléculas de agua presentes en su estructura cristalina. En otra realización, la forma cristalina Alfa de la bilastina de la presente invención es aquella que presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.12.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina definida anteriormente.

En una realización, el procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina definida anteriormente está caracterizado porque comprende a) obtener la bilastina de una suspensión de bilastina forma 1 en agua.

En una realización, el procedimiento de obtención de la forma cristalina Alfa de bilastina (etapa a) se lleva a cabo con una cantidad de agua comprendida desde 6mL/g hasta 100 mL/g de la bilastina de partida. En una realización preferida, el procedimiento de obtención de la forma cristalina Alfa (etapa a) se lleva a cabo con una cantidad de agua comprendida desde 20mL/g hasta 100 mL/g de la bilastina de partida.

En una realización de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa (etapa a) comprende las siguientes etapas: a') calentar una mezcla de bilastina forma 1 en agua a una temperatura comprendida desde 40°C hasta 95°C; a'') enfriar la suspensión obtenida en la etapa a') hasta temperatura ambiente; y a''') agitar la suspensión obtenida en la etapa a'') durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la transformación.

En una realización alternativa de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa (etapa a) comprende las siguientes etapas: e') suspender bilastina forma 1 en agua a temperatura ambiente; y e'') agitar la suspensión obtenida en la

etapa e') durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la transformación.

El término "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura comprendida entre 20°C y 25°C.

La etapa a") del procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa puede llevarse a cabo utilizando cualquier técnica de enfriamiento conocido en el estado de la técnica, ya sea mediante contacto con baño frío o dejar enfriar quitando la fuente de calor. En otra realización, la etapa de enfriamiento a") del procedimiento de preparación de la invención se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 0,5 horas hasta 10 horas. En otra realización, el procedimiento de preparación está caracterizado porque en la etapa a") del procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa se lleva a cabo a una temperatura comprendida desde 20°C a 25°C.

Las etapas a'') y e'') del procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa puede llevarse a cabo utilizando cualquier técnica de agitación conocido en el estado de la técnica. En otra realización, las etapas a'') y e'') del procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 24 horas hasta 75 horas.

En una realización de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa (etapa a) además comprende las siguientes etapas adicionales: b) Aislar la bilastina cristalina obtenida en la etapa a); y c) Separar el agua de la bilastina obtenida en el paso b).

El aislamiento de la etapa b) y la separación del disolvente (agua) de la etapa c) del procedimiento de obtención de la bilastina forma Alfa se pueden llevar a cabo mediante cualquier técnica convencional conocida en el estado de la técnica. Por ejemplo, el aislamiento de la etapa b) puede llevarse a cabo mediante filtración, mientras que la separación de la etapa c) puede llevarse a cabo mediante secado posterior. Generalmente las etapas de aislamiento b) y separación c) se llevan a cabo a una temperatura comprendida desde 15°C hasta 25°C y durante un período de tiempo comprendido desde 30 minutos hasta 60 minutos. A temperaturas superiores el tiempo de secado es menor. En otra realización alternativa, el secado se lleva a cabo

a una temperatura comprendida desde 20 hasta 50°C; preferentemente en condiciones de vacío.

En una realización alternativa, el procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa es un procedimiento de cristalización que comprende las siguientes etapas: a1) disolver bilastina en una mezcla de agua y etanol a una temperatura comprendida desde 75°C hasta 100°C; preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente; a2) enfriar la disolución obtenida en la etapa a1) hasta una temperatura comprendida desde 50°C hasta 75°C; a3) sembrar la disolución obtenida en la etapa a2) con la forma cristalina Alfa y enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida desde 0°C hasta 25°C durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la cristalización; preferiblemente a una velocidad comprendida desde 0,2°C/min hasta 1°C/min; y a3') secar la forma cristalina obtenida en la etapa a3) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 6% hasta 8% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer; preferiblemente hasta que el contenido de agua esté comprendido alrededor del 7% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.

En una realización alternativa, el procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa es un procedimiento de cristalización que comprende las siguientes etapas: a4) disolver bilastina en una mezcla de agua, hielo y una base a una temperatura comprendida desde 15°C hasta 35°C; a5) añadir a la disolución obtenida en la etapa a4) una disolución ácida acuosa hasta un pH comprendido desde 6 hasta 8 para que ocurra la cristalización; y a6) secar la forma cristalina obtenida en la etapa a5) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 6% hasta 8% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer; preferiblemente hasta que el contenido de agua esté comprendido alrededor del 7% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer;

La forma cristalina Alfa de bilastina de la presente invención, presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG. 10; el diagrama de DSC mostrado en la FIG.11 y el diagrama de TGA mostrado en la FIG.12.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina denominada Eta caracterizada porque tiene un difractograma de Rayos-X que

comprende picos característicos a 8,4; 9,6; 12,2; 13, 2; 15,1; y $19,2 \pm 0,2$ grados 2θ medido con un difractómetro de rayos X con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ (1,5418 Å).

Esta forma cristalina Eta también se caracteriza porque además contiene picos característicos a 19,7; 20,3; 21,5; y $23,4 \pm 0,2$ grados 2θ medido con un difractómetro de rayos X con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ (1,5418 Å). Más concretamente, esta forma cristalina Eta también se caracteriza porque presenta un difractograma de Rayos-X que comprende además picos a 14,0; 16,8; 17,5; 18,2 y $25,5 \pm 0,2$ grados 2θ medido con un difractómetro de rayos X con radiación de $\text{Cu K}\alpha$ (1,5418 Å).

La forma cristalina Eta de bilastina de la presente invención presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.30. Dicho difractograma difiere de los difractograma correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Eta de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2θ en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (°)	d(Å)	Intensidad (%)
8,37	10,56	41,0
9,55	9,26	64,9
9,74	9,08	7,8
11,40	7,76	4,3
12,18	7,27	89,7
13,19	6,71	42,1
13,95	6,35	11,2
15,07	5,88	52,7
16,79	5,28	16,0
17,49	5,07	21,0
17,77	4,99	5,8
18,18	4,88	22,6
19,18	4,63	100
19,67	4,51	26,7
20,16	4,40	34,0
20,34	4,37	83,9
20,83	4,26	7,4
21,52	4,13	25,3
23,35	3,81	66,8
24,26	3,67	4,9
24,51	3,63	7,0
24,73	3,60	6,4

25,46	3,50	11,1
-------	------	------

La forma cristalina Eta de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 137°C y un calor asociado de 35,4 J/g seguido de un segundo fenómeno endotérmico a 198°C con un calor asociado de 13,4 J/g solapado con un fenómeno exotérmico con un pico a 200°C y un calor asociado de 14,0 J/g y seguido de un tercer fenómeno endotérmico a 204°C con un calor asociado de 101,3 J/g. Además, la forma cristalina Eta de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.31.

La forma cristalina Eta de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 4,0% desde 30°C hasta 120°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Eta de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.32.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida anteriormente.

La forma Alfa de la bilastina definida anteriormente puede transformarse en la forma cristalina Eta de la bilastina de la presente invención. Así, en una realización de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Eta se lleva a cabo a partir de la forma cristalina Alfa o alternativamente de una mezcla de la forma cristalina Alfa y Eta que comprende dispersar en agua la forma cristalina Alfa o alternativamente una mezcla de la forma cristalina Alfa y Eta durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina de dicha dispersión. Este procedimiento es ventajoso porque permite obtener la forma cristalina Eta de la bilastina pura con un alto rendimiento. En una realización, el tiempo necesario para que ocurra la transformación de la forma cristalina Eta de la bilastina de dicha dispersión está comprendido desde 1 hasta 5; preferiblemente desde 3 a 4 días.

Alternativamente, la forma 1 de la bilastina puede transformarse en la forma cristalina Eta de la bilastina de la presente invención. Así, en una realización de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Eta se lleva a cabo a partir de la forma cristalina 1 que comprende dispersar en agua la forma cristalina 1 durante un

período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina de dicha dispersión. Este procedimiento también es ventajoso porque permite obtener la forma cristalina Eta de la bilastina pura con un alto rendimiento. En una realización, el tiempo necesario para que ocurra la transformación de la forma cristalina Eta de la bilastina de dicha dispersión es de más de 5 días.

El término "forma cristalina Eta de la bilastina pura" significa que ninguna otra forma cristalina de bilastina es detectable mediante un difractograma de Rayos-X de polvo medido con un difractómetro de Rayos X con radiación Cu-K α $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$.

En una realización de la invención, el procedimiento de cristalización de la bilastina forma Eta comprende las siguientes etapas: i) Disolver bilastina en una mezcla de agua y acetonitrilo a una temperatura comprendida desde 40°C hasta 70°C; ii) enfriar la disolución obtenida en la etapa i) hasta una temperatura comprendida desde 25°C hasta 50°C; iii) sembrar la disolución obtenida en la etapa ii) con la forma cristalina Eta y enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida desde 0°C hasta 30°C durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la cristalización; y iv) secar la forma cristalina obtenida en la etapa iii) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 3,5% hasta 4% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer; preferiblemente la temperatura está comprendida desde 30°C hasta 35°C.

Alternativamente, la forma Zeta de la bilastina definida en la presente invención puede transformarse en la forma cristalina Eta de la bilastina. Así, en una realización de la invención, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Eta se lleva a cabo a partir de la forma cristalina Zeta que comprende mantener dicha forma cristalina a una temperatura comprendida desde 20°C a 50°C durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina. En una realización, dicha transformación se lleva a cabo a una presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina.

En una realización particular, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Eta se lleva a cabo a partir de la forma cristalina Zeta que comprende mantener dicha forma cristalina a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta

40°C; preferiblemente comprendida desde 30°C hasta 35°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 3,5% y 4% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.

En otra realización particular, el procedimiento de obtención de la bilastina forma Eta se lleva a cabo a partir de la forma cristalina Zeta que comprende mantener dicha forma cristalina a una temperatura comprendida desde 35°C hasta 45°C y una humedad relativa comprendida desde 65% hasta 80% durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina; preferiblemente durante un período de tiempo superior a 2 semanas.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina Alfa o Eta de bilastina definidas en la presente invención, junto con cantidades apropiadas de excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de la forma cristalina Alfa o Eta de bilastina de la presente invención se refiere a la cantidad de dicha forma cristalina Alfa o Eta que proporciona un efecto terapéutico después de su administración.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en la tecnología farmacéutica para la preparación de las composiciones con uso médico. Dichos excipientes o portadores deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de que deben ser compatibles con el resto de ingredientes de la composición farmacéutica. También deben ser adecuados para su uso en contacto con los tejidos u órganos de los seres humanos y animales sin mostrar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones acorde con una relación beneficio / riesgo razonable.

Un sexto aspecto de la presente invención se refiere al uso de la forma cristalina Alfa o Eta de bilastina definidas anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina; preferiblemente para el tratamiento de reacciones alérgicas y procesos patológicos mediados por la histamina seleccionadas del grupo que consiste en el

tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica estacional, el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica perenne y el tratamiento de la urticaria. Los inventores han encontrado otras nuevas formas cristalinas que no son conocidas en el estado de la técnica.

Así, otra nueva forma cristalina de bilastina es la forma cristalina que se denomina forma Beta y que presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.13. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Beta de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2θ en grados, 2θ ($^{\circ}$), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ ($^{\circ}$)	d(Å)	Intensidad (%)
3,10	29,65	48,8
5,96	14,83	100
9,27	9,54	44,5
9,54	9,27	15,0
10,08	8,77	19,9
10,25	8,63	18,9
10,85	8,16	10,2
11,40	7,76	16,6
12,34	7,17	13,8
12,94	6,84	5,2
14,28	6,20	7,2
15,05	5,89	16,8
16,03	5,53	3,8
16,49	5,38	7,4
16,89	5,25	7,3
18,16	4,88	49,8
18,94	4,68	3,3
20,07	4,42	6,0
20,93	4,24	23
21,84	4,07	8,9

La forma cristalina Beta de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 76°C y un calor asociado de $168,8$ J/g seguido de un fenómeno exotérmico con un pico a 99°C y un calor asociado de $44,0$ J/g. También se muestra un fenómeno exotérmico amplio con un pico a 154°C y un calor asociado de $13,5$ J/g seguido de un

fenómeno endotérmico a 197°C con un calor asociado de 0,3 J/g y otro fenómeno endotérmico a 204°C con un calor asociado de 103,6 J/g. Además, la forma cristalina Beta de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.14.

La forma cristalina Beta de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 7,4% desde 30°C hasta 91°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Beta de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.15.

Otra nueva forma cristalina de bilastina es la que se ha denominado como forma cristalina Delta y presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.16. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Delta de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (°)	d(Å)	Intensidad (%)
5,28	16,75	22,5
8,82	10,03	100
9,07	9,75	16,4
9,85	8,98	6,4
10,57	8,37	24,8
10,85	8,15	11,3
12,55	7,05	1,5
13,10	6,76	6,4
13,38	6,61	37,3
14,53	6,10	1,2
15,88	5,58	34,8
17,23	5,15	11,5
17,68	5,02	16,2
17,96	4,94	39,6
18,54	4,78	4,9
18,92	4,69	43,0
19,37	4,58	46,1
19,95	4,45	36,6
20,25	4,38	31,7
20,84	4,26	26,5
21,09	4,21	21,3
21,23	4,18	22,6
21,98	4,04	4,1
22,45	3,96	6,1

23,75	3,74	1,5
24,74	3,60	12,3
26,65	3,34	7,0

La forma cristalina Delta de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 63°C y un calor asociado de 117,8 J/g seguido de dos fenómenos endotérmicos solapados a 197°C con un calor asociado total de 101,6 J/g. Además, la forma cristalina Delta de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.17.

La forma cristalina Delta de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 3,8% desde 30°C hasta 87°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Delta de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.18.

Otra nueva forma cristalina de la bilastina es la denominada forma cristalina Épsilon y presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.19. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Épsilon de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2θ en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (°)	d(Å)	Intensidad (%)
5,56	15,88	49,1
9,16	9,65	11,1
9,42	9,39	2,8
10,31	8,58	3,3
10,92	8,10	6,4
11,11	7,96	1,7
11,82	7,49	1,5
12,47	7,10	1,6
13,95	6,35	2,4
16,18	5,48	4,5
16,36	5,42	24,0
16,73	5,30	23,2
16,89	5,25	15,7
17,38	5,10	6,5
17,91	4,95	18,4

18,38	4,83	100
20,16	4,40	9,6
20,59	4,31	6,3
21,08	4,21	6,4
21,55	4,12	0,6
21,94	4,05	8,9
22,42	3,97	1,9
22,85	3,89	13,7
23,17	3,84	0,7
23,57	3,77	2,7
24,01	3,71	1,3
25,69	3,47	3,2

La forma cristalina Épsilon de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 81°C y un calor asociado de 185,3 J/g seguido de un fenómeno exotérmico con un pico a 101°C y un calor asociado de 48,2 J/g. También se muestra un fenómeno exotérmico amplio con un pico a 157°C y un calor asociado de 14,2 J/g seguido de un fenómeno endotérmico a 197°C con un calor asociado de 0,9 J/g y otro fenómeno endotérmico a 203°C con un calor asociado de 111,0 J/g. Además, la forma cristalina Épsilon de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.20.

La forma cristalina Épsilon de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 15,0% desde 30°C hasta 85°C en el diagrama obtenido por análisis termogravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Épsilon de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.21.

Otra nueva forma cristalina de la bilastina es la denominada forma cristalina Gamma A y presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.22. Dicho difractograma difiere de los difractogramas correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Gamma A de la bilastina es un solvato de cloroformo que se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2 theta en grados, 2θ (°), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ (°)	d(Å)	Intensidad (%)
7,00	12,62	20,6
9,31	9,49	7,5

10,03	8,82	50,0
11,12	7,95	74,1
11,96	7,40	1,9
12,63	7,01	17,1
13,10	6,76	5,4
14,04	6,31	10,3
14,21	6,23	2,2
14,61	6,06	60,8
15,30	5,79	9,1
15,96	5,55	12,4
16,64	5,33	1,5
16,84	5,27	2,9
17,06	5,20	16,7
17,79	4,98	23,8
18,09	4,90	9,4
18,24	4,86	4,2
18,49	4,80	0,1
18,88	4,70	7,2
19,15	4,64	15,3
19,97	4,45	4,6
20,15	4,41	2,4
20,67	4,30	2,3
21,12	4,21	12,9
21,48	4,14	2,2
21,69	4,10	7,3
22,36	3,98	18,0
22,58	3,94	10,5
22,91	3,88	3,7
23,04	3,86	5,0
23,92	3,72	10,2
24,21	3,68	100

La forma cristalina Gamma A de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 80°C y un calor asociado de 51,0 J/g seguido de un segundo fenómeno endotérmico a 201°C con un calor asociado de 87,6 J/g. Además, la forma cristalina Gamma A de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.23.

La forma cristalina Gamma A de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 19,0% desde 29°C hasta 90°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Gamma A de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.24.

Otra nueva forma cristalina de la bilastina es la forma cristalina denominada forma Gamma B y presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.25. Dicho difractograma difiere de los difractograma correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Gamma B de la bilastina es un solvato de cloroformo que se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2θ en grados, 2θ ($^{\circ}$), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ ($^{\circ}$)	d(Å)	Intensidad (%)
5,28	16,74	4,3
9,04	9,79	53,8
9,86	8,97	30,0
10,13	8,73	22,2
10,58	8,36	3,3
11,74	7,54	6,8
12,39	7,14	8,4
13,12	6,75	1,2
13,68	6,47	6,5
15,13	5,86	3,4
15,84	5,59	10,7
16,33	5,43	25,7
17,55	5,05	16,2
18,13	4,89	8,6
18,50	4,80	18,4
19,07	4,65	100
19,80	4,48	40,4
20,52	4,33	7,0
20,90	4,25	10,4
21,16	4,20	22,3
21,86	4,06	15,2
22,68	3,92	12,4
23,56	3,77	4,2
23,93	3,72	1,8

La forma cristalina Gamma B de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 82°C y un calor asociado de $35,9\text{ J/g}$ seguido de un segundo fenómeno endotérmico a 203°C con un calor asociado de $95,1\text{ J/g}$. Además, la forma cristalina Gamma B de la bilastina presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.26.

La forma cristalina Gamma B de bilastina definida anteriormente muestra una pérdida de peso de 13,0% desde 29°C hasta 116°C en el diagrama obtenido por análisis termo gravimétrico (TGA). Además, la forma cristalina Gamma B de la bilastina presenta el diagrama de TGA mostrado en la FIG.27.

Otra nueva forma cristalina de la bilastina es la forma cristalina denominada Zeta y presenta el difractograma de Rayos-X mostrado en la FIG.28. Dicho difractograma difiere de los difractograma correspondientes a otras formas de bilastina conocidas en el estado de la técnica. Esta nueva forma cristalina Zeta de la bilastina se caracteriza por exhibir en el difractograma de Rayos-X de polvo el patrón de picos, expresado en unidades 2θ en grados, 2θ ($^{\circ}$), que se muestra en la siguiente tabla:

2θ ($^{\circ}$)	d(Å)	Intensidad (%)
7,76	11,39	100
8,93	9,90	34,5
10,45	8,46	64,3
10,63	8,32	40,0
11,69	7,57	13,0
12,96	6,83	38,3
13,60	6,51	21,7
14,65	6,05	69,9
15,07	5,88	7,9
15,58	5,69	21,6
16,28	5,44	39,3
16,53	5,36	2,5
17,54	5,06	1,5
18,04	4,92	11
18,25	4,86	37,4
18,61	4,77	0,6
19,54	4,54	3,7
20,38	4,36	36,8
20,69	4,29	13,3
21,01	4,23	1,7
21,37	4,16	34,9
21,73	4,09	8,5
21,99	4,04	16,8
22,37	3,97	60,9
22,85	3,89	12,4
23,10	3,85	25,1
23,25	3,83	11,2
23,54	3,78	5,6
24,18	3,68	29,1
24,37	3,65	6,9

25,12	3,54	1,1
-------	------	-----

La forma cristalina Zeta de bilastina definida anteriormente muestra en el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 70°C y un calor asociado de 506,5 J/g; un segundo fenómeno endotérmico a 198°C con un calor asociado de 5,6 J/g solapado con un fenómeno exotérmico con un pico a 201°C y un calor asociado de 4,6 J/g y seguido de un tercer fenómeno endotérmico con un calor asociado de 100,2 J/g. Además, la forma cristalina Zeta presenta el diagrama de DSC mostrado en la FIG.29.

Los datos de la estructura de la forma cristalina Zeta de la bilastina definida anteriormente obtenidos mediante difracción de rayos X de monocristal corresponden a un pentahidrato y se muestran a continuación:

Fórmula empírica	C ₂₈ H ₄₇ N ₃ O ₈
Peso molecular	553.68
temperatura	100(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 21/c
Parámetros de la celda unitaria:	a = 11.4856(5) Å α = 90°. b = 8.5007(4) Å β = 99.765(2)°. c = 30.4880(14) Å γ = 90°.
volumen	2933.6(2) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.254 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.091 mm ⁻¹
F(000)	1200
Tamaño de cristal	0,196mmx0,250mmx0,389mm
Intervalo de theta	2.430 to 31.465°.
Intervalo de índice	-16<=h<=16, -12<=k<=12, -44<=l<=44

Reflexiones recopiladas	100284
Reflexiones independientes	9660 [R(int) = 0.0553]
Exhaustividad de theta = 25.242°	99.9 %
Método de refinado	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / sistemas de retención / parámetros	9660 / 15 / 385
Goodness-of-fit on F ²	1.040
Final indices R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0454, wR2 = 0.1043
Indices R	R1 = 0.0700, wR2 = 0.1146
Coefficiente de extinción	n/a
Mayor diff. pico y hole	0.432 and -0.287 e.Å ⁻³

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los signos numéricos relativos a los dibujos y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son solamente para intentar aumentar la comprensión de la reivindicación, y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la protección de la reivindicación. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta (°)) de la forma cristalina 1 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 2 muestra la curva de DSC de la forma cristalina 1 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 3 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina 1 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 4 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina 2 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 5 muestra la curva de DSC de la forma cristalina 2 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 6 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina 2 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina 3 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 8 muestra la curva de DSC de la forma cristalina 3 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 9 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina 3 de bilastina conocida en el estado de la técnica.

FIG. 10 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina Alfa de bilastina de la presente invención

FIG. 11 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Alfa de bilastina de la presente invención.

FIG. 12 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Alfa de bilastina de la presente invención.

FIG. 13 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina Beta de bilastina.

FIG. 14 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Beta de bilastina.

FIG. 15 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Beta de bilastina.

FIG. 16 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina Delta de bilastina.

FIG. 17 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Delta de bilastina.

FIG. 18 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Delta de bilastina.

FIG. 19 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina Épsilon de bilastina.

FIG. 20 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Épsilon de bilastina.

FIG. 21 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Épsilon de bilastina.

FIG. 22 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta ($^{\circ}$)) de la forma cristalina Gamma A de bilastina.

FIG. 23 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Gamma A de bilastina.

FIG. 24 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Gamma A de bilastina.
FIG. 25 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta (°)) de la forma cristalina Gamma B de bilastina.
FIG. 26 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Gamma B de bilastina.
FIG. 27 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Gamma B de bilastina.
FIG. 28 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta (°)) de la forma cristalina Zeta de bilastina.
FIG. 29 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Zeta de bilastina.
FIG. 30 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta (°)) de la forma cristalina Eta de bilastina.
FIG. 31 muestra la curva de DSC de la forma cristalina Eta de bilastina.
FIG. 32 muestra el diagrama de TGA de la forma cristalina Eta de bilastina.

EJEMPLOS

Consideraciones generales

Los difractogramas de Rayos-X se han obtenido utilizando un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å) en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert PRO MPD de 240 milímetros de radio, en una configuración de haz convergente con un espejo de focalización y una geometría de transmisión con muestras planas intercalada entre películas absorbentes bajas. Las muestras en forma de polvo fueron intercaladas entre películas de poliéster de 3,6 micras de grosor y las condiciones experimentales fueron las siguientes:

Radiación Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$).

Poder de trabajo: 45 kV – 40 mA.

Incidentes rendijas de haz que definen una altura de haz de 0,4 milímetros

Rendijas de Incidentes y difractados haz 0.02 radianes Sólter

Detector PIXcel: longitud activa = 3.347 °

2 θ / θ scans de 2 a 40 °2 θ con un tamaño de paso de 0.026 °2 θ y un tiempo de medición de 76 segundos por paso.

Los difractogramas obtenidos muestran el patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidad (recuentos) vs. ángulo 2-theta (°)).

Los difractogramas de difracción de Rayos X de monocristal se han obtenido utilizando un difractómetro de difracción de rayos X monocristalina (SCXRD) D8 Venture equipado con un monocromador multilaminar y un microfoco Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los márgenes fueron integrados con el software Bruker SAINT usando un algoritmo SAINT. Los datos fueron corregidos por efectos de absorción usando un método multi-scan (SADABS). La estructura se resolvió y refine utilizando el Bruker SHELXTL Software Package (cf. George M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (2008), A64, 112-122), un programa informático para la resolución automática de estructuras cristalinas y refinado mediante un programa informático de un método de matriz-completa de mínimos cuadrados con ShelXle Version 4.8.0 C. B. Hübschle, (G. M. Sheldrick and B. Dittrich: a Qt graphical user interface for SHELXL (cf. *J. Appl. Cryst.*, 44, (2011) 1281-1284), un programa para refinado de estructuras cristalinas.

Los diagramas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se han obtenido mediante un calorímetro Mettler-Toledo DSC-822e. Las condiciones experimentales son las siguientes: crisoles de alúmina de 40 μL de volumen, atmósfera de nitrógeno seco con una tasa de flujo de 50 mL/min, velocidad de calentamiento de 10°C/min. El calorímetro se calibró con indio de 99.99% de pureza. Las curvas de DSC muestran los flujos de calor (mW) vs tiempo y temperatura. En los diagramas se expresan los fenómenos exotérmicos hacia arriba (ΔEXO).

Los diagramas por análisis termo gravimétrico (TGA) se han obtenido mediante un equipo Mettler-Toledo TGA-851e termobalance utilizando crisoles de alúmina de 70 μL de volumen, atmósfera de nitrógeno seco con 50 mL/min de caudal y velocidad de calentamiento de 10°C/min. Los diagramas muestran simultáneamente la variación de la masa de una muestra al calentarla (TGA) así como la señal SDTA expresados en miligramos (mg) vs min (minutos) y °C (temperatura).

El contenido de agua de las formas Alfa y forma Eta se ha obtenido mediante la titulación volumétrica según el método de Karl Fischer (KFT) que se expresa en porcentaje (%) en peso. La forma cristalina Alfa se mantuvo a temperatura ambiente y una humedad relativa del alrededor del 67% durante 24h.

La medición del tamaño de partícula de las formas cristalinas 2, forma Alfa y forma Eta se ha obtenido mediante difracción láser utilizando un analizador de tamaño de partícula Malvern modelo Mastersizer 3000 por vía sólida.

Ejemplo comparativo 1. Preparación de la forma cristalina 1 de bilastina

Método 1A

Se disolvieron en 1,0 mL de etanol, 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a temperatura ambiente y se dejó evaporar el disolvente durante 24h. Transcurrido ese tiempo, se formaron cristales en forma de aguja y se filtraron. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 1.

Método 1B

Se disolvieron en 0,5 mL de metanol, 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a 60°C y la solución se enfrió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente. Transcurridas 24 horas, el sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 1.

Método 1C

Se disolvieron en 1,8 mL de etanol, 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a 70°C y la solución se enfrió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente. Transcurridas 24 horas, el sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 1.

Se analizó el contenido de agua de dos muestras distintas de la forma cristalina 1 obtenida mediante este método. El contenido de agua de dichas muestras fue de 7,9% y 8,1% respectivamente.

Método 1D

Se disolvieron en 2,0 mL de isopropil alcohol, 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a 82°C y la solución se enfrió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente. Transcurridas 24 horas, el sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 1.

El análisis de los parámetros de celda unitaria de elucidación cristalina de monocristal

confirmó que la forma cristalina 1 obtenida mediante los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 1 coincidía con la forma cristalina 1 descrita en la patente europea EP1505066B1 del estado de la técnica.

Ejemplo comparativo 2. Preparación de la forma cristalina 2 de bilastina

Método 2A

En crisoles de alúmina de 70 µl se añadieron 20 mg de la forma cristalina beta de bilastina (0.043 mmol) y se calentó dentro de un equipo de TGA bajo atmósfera de nitrógeno donde la temperatura se incrementó desde 30°C hasta 198°C cuyo incremento se llevó a cabo a una velocidad de 10°C por minuto. Se mantuvo a 198°C durante 2 minutos y, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 4 y el análisis de TGA muestra una pérdida de peso de 0.5% entre 30°C y 191°C.

Método 2B

Se preparó la forma cristalina 2 reproduciendo el método 2A descrito arriba con 100 g de la forma cristalina beta de bilastina y el producto obtenido se molturó en un molino ultracentrífugo Restch modelo ZM200 hasta obtener un tamaño de partícula de $d_{10}=4,3 \mu\text{m}$; $d_{50}=27,0 \mu\text{m}$ y $d_{90}=103 \mu\text{m}$.

El punto de fusión confirmó que la forma cristalina 2 obtenida mediante los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 2 (método 2A y 2B) coincidía con la forma cristalina 2 descrita en la patente europea EP1505066B1 del estado de la técnica.

Ejemplo comparativo 3. Preparación de la forma cristalina 3 de bilastina

Método 3A

Se disolvieron en 0,2 mL de cloroformo (CHCl_3), 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a 60°C y la solución se enfrió lentamente únicamente apagando la fuente de calor hasta alcanzar temperatura ambiente. Transcurridos 6 días, el sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 7.

Método 3B

Se disolvieron en 0,2 mL de cloroformo (CHCl_3), 20 mg de bilastina (0,043 mmol) a 60°C y la solución se enfrió lentamente apagando la fuente de calor y retirándolo de la fuente de calor hasta alcanzar temperatura ambiente. Transcurridos 6 días, el sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 7.

Método 3C

Se añadieron a temperatura ambiente 1,0 mL de dietiléter a una solución de 100 mg de bilastina (0,216 mmol) en 0,5 mL de cloroformo (CHCl_3). Se enfrió a 0°C y después de dos horas, un sólido blanco cristalizó. Posteriormente, el sólido se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 7.

Método 3D

Se suspendieron en 0,3 mL de cloroformo (CHCl_3), 50 mg de bilastina (0,108 mmol). La suspensión se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido cristalizó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 7.

Método 3E

Se disolvieron en 0,65 mL de cloroformo (CHCl_3), 100 mg de bilastina (0,216 mmol) a 60°C y la solución se enfrió lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente. El sólido precipitó y posteriormente se filtró y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 7 y el análisis de TGA muestra una pérdida de peso de 0.7% entre 33°C y 226°C.

El punto de fusión confirmó que la forma cristalina 3 obtenida mediante los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 3 coincidía con la forma cristalina 3 descrita en la patente europea EP1505066B1 del estado de la técnica.

Ejemplo 1. Preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina

Método 1A

Se suspendieron en 2,0 mL de agua, 20 mg de bilastina forma 1 (0,043 mmol). Se calentó la suspensión obtenida a una temperatura de 90°C y se dejó atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente. La suspensión se dejó agitando durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtró el sólido en suspensión y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 10.

Método 1B

Se suspendieron en 2,0 mL de agua, 100 mg de bilastina forma 1 (0,216 mmol). Se calentó la suspensión obtenida a una temperatura de 90°C y se dejó atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente. La suspensión se dejó agitando durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtró el sólido en suspensión y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 10.

Método 1C

Se suspendieron en 0,6 mL de agua, 100 mg de bilastina forma 1 (0,216 mmol). La suspensión obtenida se dejó agitando durante 72 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se filtró el sólido en suspensión y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 10.

Método 1D

En un reactor se cargaron 250 g de Bilastina, 2,5 L de agua y 1,75 L de EtOH 96° y se calentó a reflujo hasta total disolución. La mezcla resultante se filtró en caliente a un reactor de 5 L, precalentado previamente a T=90°C (si tras la filtración se observa precipitado se vuelve a calentar hasta que los posibles restos de sólido se hayan disuelto).

Una vez que todo sólido estuvo disuelto se enfrió la mezcla a T=68°C y se sembró con 0,25 g de Bilastina Forma Alfa. A continuación, la mezcla se enfrió a T= 20°C a una velocidad aproximada de 0,7°C/min. El sólido precipitado se filtró y se secó al vacío a una temperatura de 35°C hasta que el contenido de agua estuvo alrededor del 7% en peso (calculado mediante el método de Karl Fischer (KFT)). Se obtuvieron 242,93 g de un sólido que correspondía con Bilastina Forma Alfa con un KF: 7,4% en peso. Este producto obtenido se molturó en un molino de martillos Frewitt modelo Hammerwitt-LAB Valve Witt-80 obteniendo dos bilastinas con tamaños de partículas distintos:

Bilastina forma alfa 1D-a: $d_{10}=11,4\mu\text{m}$; $d_{50}=43,7\mu\text{m}$ y $d_{90}=167\mu\text{m}$.

Bilastina forma alfa 1D-b: $d_{10}=10,1\mu\text{m}$; $d_{50}=31,0\mu\text{m}$ y $d_{90}=86,9\mu\text{m}$

Método 1E

En un reactor se mezclaron 510 mL de agua, 510 g de hielo, 25,5 g de hidróxido potásico (KOH) y, sobre esta disolución se adicionaron, 169 g de Bilastina. Se calentó suavemente para disolver todo el sólido, se filtró a un reactor de 2L termostatzado y se lavó con 340 mL de agua. La mezcla se calentó a $T=45^{\circ}\text{C}$ y se adicionó una disolución de HCl 2N hasta ajustar el pH a 7,2. Durante el ajuste de pH precipitó un sólido. Finalizado el ajuste de pH, se mantuvo a $T=45^{\circ}\text{C}$ unos 45 min. Pasado este tiempo, se enfrió a una temperatura entre $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo en agitación a esta temperatura unas 17 horas. El sólido obtenido se centrifugó y se lavó con 440 mL de agua. Se escurrió el sólido durante 30 min y se secó al vacío a $T=35^{\circ}\text{C}$ hasta que el contenido de agua estuvo alrededor del 7% en peso (calculado mediante el método de Karl Fischer (KFT)). El sólido obtenido correspondía con Bilastina Forma Alfa.

Método 1F

En un reactor se mezclaron 459,25 mL de agua, 459,25 g de hielo, 16,5 g de hidróxido potásico (KOH) y, sobre esta disolución se adicionaron 110,16 g de Bilastina. Una vez disuelto el sólido se filtró a un reactor de 2L termostatzado y se lavó con 187 mL de agua y 368,5 mL de isopropanol. Sobre esta mezcla a $T=23^{\circ}\text{C}$ se adicionó una disolución de HCl 2N hasta ajustar el pH a 7,2. Durante el ajuste de pH precipitó un sólido. Finalizado el ajuste de pH, se mantuvo en agitación a $T=20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ durante 21 horas. El sólido obtenido se centrifugó y se lavó con 220 mL de agua, se escurrió y se secó al vacío a $T=35^{\circ}\text{C}$ hasta que el contenido de agua estuvo alrededor del 7% en peso (calculado mediante el método de Karl Fischer (KFT)). El sólido obtenido correspondía con Bilastina Forma Alfa.

Ejemplo 2. Preparación de la forma cristalina Beta de bilastina

Se suspendieron en 1,0 mL de metanol, 20 mg de bilastina forma 1 (0.043 mmol). La suspensión obtenida se dejó agitando a temperatura ambiente y después de 3 horas se filtró el sólido en suspensión y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 13.

Ejemplo 3. Preparación de la forma cristalina Delta de bilastina

Se disolvieron en 2,0 mL de dioxano, 20 mg de bilastina forma 1 (0.043 mmol) a una temperatura de 70°C. La solución obtenida se dejó enfriar en un baño de agua-hielo. Después de 2 horas, la solución se mantuvo a 4°C durante 72 horas. Transcurrido este tiempo, se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 16.

Ejemplo 4. Preparación de la forma cristalina Épsilon de bilastina

Se disolvieron en 0,55 mL de diclorometano, 20 mg de bilastina (0.043mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 2.0 mL de agua y la solución se mantuvo a temperatura ambiente durante una semana. Transcurrido este tiempo se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 19.

Ejemplo 5. Preparación de la forma cristalina Gamma A de bilastina

Se disolvieron en 0,2 mL de CHCl_3 , 50 mg de bilastina (0.106mmol) a una temperatura de 60°C. La solución obtenida se dejó enfriar en un baño de agua-hielo. Después de 2 horas, la solución se mantuvo a 4°C durante 72 horas. Transcurrido este tiempo, se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 22.

Ejemplo 6. Preparación de la forma cristalina Gamma B de bilastina**Método 6A**

Se disolvieron en 0,2 mL de CHCl_3 , 50 mg de bilastina (0,106 mmol) a una temperatura de 60°C. La suspensión obtenida se dejó enfriar en un baño de agua-hielo. Después de 2 horas, la solución se mantuvo a 4°C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 25.

Método 6B

Se disolvieron en 0.5 mL de CHCl_3 , 20 mg de bilastina (0,043mmol) a temperatura ambiente. La solución obtenida se dejó enfriar en un baño de agua-hielo. Después de 2 horas, la solución se mantuvo a 4°C durante 12 días. Transcurrido este tiempo, se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 25.

Ejemplo 7. Preparación de la forma cristalina Zeta de bilastina

Se solubilizaron en 1,0 mL de una mezcla de agua:acetonitrilo (1:1), 50 mg de bilastina (0,107 mmol). La solución obtenida se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente hasta que el sólido cristalizó. Posteriormente, el sólido se filtró y secó al vacío. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 28.

Ejemplo 8. Preparación de la forma cristalina Eta de bilastina

Método 8A

La forma zeta obtenida en el ejemplo 7 se introdujo en un desecador a 40°C y 75% de humedad relativa durante un mes. El análisis de difracción de Rayos-X dio el difractograma mostrado en la Fig. 30.

Método 8B

En un reactor se cargaron 100 g de Bilastina, 587 mL de acetonitrilo y 293 mL de agua. La mezcla se calentó a $T=55-60^\circ\text{C}$ hasta disolución total del sólido. La disolución se filtró a otro reactor con agitación mecánica, previamente calentado a $T=50-55^\circ\text{C}$, y posteriormente se lavó con una mezcla de 100 mL de agua y 200 mL de acetonitrilo a la misma temperatura y se juntó con la mezcla previamente filtrada.

La mezcla de disolución filtrada se enfrió a $T=40^\circ\text{C}$, asegurándose que durante este tiempo no precipitara el sólido, y se sembró con 1,3 g de Bilastina Forma Eta. A continuación, se mantuvo a $T=35-40^\circ\text{C}$ durante 40-45 min y, por último, se enfrió a una temperatura de 5°C y se mantuvo unas 2 horas a esta temperatura con agitación en todo momento.

El sólido precipitado se centrifugó, se lavó con 200 mL de agua fría, se escurrió y se secó al vacío a $T=35^\circ\text{C}$ hasta que el contenido de agua estuvo entre 3,5-4,0% en peso (calculado mediante el método de Karl Fischer (KFT)). Se obtienen 85,60 g de

Bilastina Forma Eta con un tamaño de partícula de $d_{10}=4,5\mu\text{m}$; $d_{50}=15,8\mu\text{m}$ y $d_{90}=37,9\mu\text{m}$.

Método 8C

En un Erlenmeyer de 500 mL equipado con agitación magnética se introdujeron 25 g de Bilastina Forma Alfa y 250 mL de agua. La suspensión se mantuvo en agitación entre 20 y 25 °C durante 4 días.

El sólido obtenido se filtró y se lavó con 50 mL de agua. Se secó en estufa de vacío a $T=35^{\circ}\text{C}$ hasta que el contenido de agua estuvo entre 3,5-4,0% en peso (calculado mediante el método de Karl Fischer (KFT)). Se obtuvieron 21,07 g de Bilastina Forma Eta.

Ejemplo 9. Estudio de estabilidad

El estudio de estabilidad se ha llevado a cabo con las formas cristalinas de bilastina ya conocidas en el estado de la técnica (formas cristalinas 1, 2 y 3) y con las formas cristalinas de bilastina descritas en la presente invención. Las formas cristalinas utilizadas en el estudio de estabilidad se han preparado siguiendo los procedimientos descritos en la presente invención.

El estudio de estabilidad comprende almacenar cada una de las formas cristalinas de bilastina por separado a diferentes condiciones de tiempo, temperatura y humedad relativa. Las condiciones del estudio de estabilidad fueron las siguientes:

Los resultados obtenidos de dicho estudio de estabilidad se describen en la Tabla 1:

Tabla 1

Forma cristalina	Condiciones					
	1 mes		2 meses		3 meses y 6 meses	
	25°C/ 60% HR	40°C/ 75% HR	25°C/ 60% HR	40°C/ 75%HR	25°C/ 60%HR	40°C/ 75%HR
1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2
3	3 + 1	3 + 1	3 + 1	1 + 3	-	-
Alfa	Alfa	Alfa	Alfa	Alfa	Alfa	Alfa

Beta	Beta + 3	-	-	-	-	-
Gamma A	2 + 3 + otras formas cristalinas	3 + 1	-	-	-	-
Gamma B	Gamma B + 3	1+3+ Alfa	-		-	
Delta	1 + Épsilon	1	1	1	-	-
Épsilon	1 + Eta	1 + Eta	-	-	-	-
Zeta	Zeta	Eta	-	-	-	-
Eta	Eta	Eta	Eta	Eta	Eta	Eta

HR representa humedad relativa

De los resultados de la Tabla 1 se desprende que las formas cristalinas Alfa y Eta de la bilastina son estables en las condiciones descritas, como mínimo, hasta 6 meses. Por lo tanto, las formas cristalinas Alfa y Eta de la bilastina son estables y adecuadas para la preparación de una composición farmacéutica de bilastina.

Ejemplo 10. Formulaciones

Composición

Las composiciones cuantitativas de comprimidos que comprenden las formas cristalinas Alfa de bilastina de los ejemplos 1D-a y 1D-b o la forma cristalina Eta de bilastina del ejemplo 8b de la presente invención así como la forma cristalina 2 de bilastina del ejemplo comparativo 2B de la presente invención se describen a continuación.

Las cantidades de los ingredientes expresadas en miligramos por comprimido se describen en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

ingredientes	Composición			
	10A	10B	10C	10D
Forma cristalina bilastina	Alfa Ej. 1D-a	Alfa ej. 1D-b	Eta ej. 8B	2 ej.comp.2B
Bilastina(*)	21,45	21,46	20,76	20,27
Celulosa microcristalina	96,68	96,67	97,37	97,86

Estearato de Magnesio	1,25	1,25	1,25	1,25
Carboximetilalmidón sódico	5,00	5,00	5,00	5,00
Sílice coloidal anhidra	0,63	0,63	0,63	0,63

(*) Equivalente a 20 mg de Bilastina anhidra; cantidad calculada por % agua KF

Procedimiento de preparación

Por un lado, el comprimido 10A se obtuvo mediante granulación vía húmeda; mientras que los comprimidos 10B, 10C y 10D se obtuvieron mediante compresión directa. A continuación se describen los procedimientos utilizados en cada caso.

Granulación vía húmeda

Se añadieron al mezclador la celulosa microcristalina, el carboximetilalmidón sódico y la bilastina en las cantidades especificadas en la Tabla 2. Se homogeneizó la mezcla resultante en un mezclador tipo turbula y se amasó con 135g de agua purificada en agitador planetario y se secó durante dos horas a 50°C. El granulado obtenido se mezcló con la cantidad de sílice coloidal anhidra especificada en la Tabla 2 en un mezclador tipo turbula y, a continuación, se mezcló con la cantidad de estearato de magnesio especificada en la Tabla 2. Finalmente se prepararon los comprimidos mediante compresión de la mezcla obtenida en una máquina de comprimir excéntrica.

Compresión directa

Se añadieron al mezclador la celulosa microcristalina, el carboximetilalmidón sódico, la bilastina y la sílice coloidal anhidra en las cantidades especificadas en la Tabla 2. La mezcla resultante se homogeneizó en un mezclador tipo turbula y, a continuación se añadió la cantidad de estearato de magnesio especificada en la Tabla 2 y se mezcló en un mezclador tipo turbula. Finalmente, se prepararon los comprimidos mediante compresión de la mezcla obtenida en una máquina de comprimir excéntrica.

En todos los comprimidos preparados en la presente invención se mantuvo la forma cristalina de la bilastina utilizada como ingrediente de partida. Los comprimidos obtenidos se acondicionaron en forma de blisters Alu/Alu, PVC/Alu y PVC/PVDC(90 g/m²)/Alu.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina Alfa de bilastina caracterizada porque tiene un difractograma de Rayos-X que comprende picos característicos a 8,7; 11,6; 13,4; 13,8, 14,0 y $17,7 \pm 0,2$ grados 2 theta medido con un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å).
2. Forma cristalina de bilastina según la reivindicación 1, donde el difractograma de rayos X comprende además picos característicos a 18,6; 18,8; 20,1 y $21,1 \pm 0,2$ grados 2 theta.
3. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el difractograma de Rayos-X comprende además picos a 10,9; 12,2; 14,5; 15,0; 16,1; 17,4; 20,7; 21,4; 21,7; 21,9; 22,6; 23,3 y $23,5 \pm 0,2$ grados 2 theta
4. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque tiene un DSC que comprende un primer fenómeno endotérmico amplio a 59°C con un calor asociado de 89,0 J/g; un segundo fenómeno endotérmico amplio a 111°C con un calor asociado de 15,9 J/g seguido por un fenómeno exotérmico a 117°C con un calor asociado de 43,5 J/g; un tercer fenómeno endotérmico a 199°C con un calor asociado de 100,4 J/g y un cuarto fenómeno endotérmico a 204°C con un calor asociado de 9,7 J/g.
5. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada por un análisis de termogravimetría que comprende una pérdida de peso de 5,9% desde 30°C hasta 86°C.
6. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque comprende a) obtener la bilastina de una dispersión de bilastina forma 1 en agua.
7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 6, caracterizado porque la cantidad de agua de la etapa a) está comprendida desde 6 mL/g hasta 100 mL/g de bilastina de partida.

8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6-7, caracterizado porque la etapa a) de obtención de la bilastina comprende las siguientes etapas:

- a') calentar una mezcla de bilastina en agua a una temperatura comprendida desde 40°C hasta 95°C;
- a'') enfriar la dispersión obtenida en la etapa a') hasta temperatura ambiente; y
- a''') agitar la dispersión obtenida en la etapa a'') durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la transformación.

9. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6-7, caracterizado porque la etapa a) de obtención de la bilastina comprende las siguientes etapas:

- e') suspender bilastina en agua a temperatura ambiente; y
- e'') agitar la suspensión obtenida en la etapa e') durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la transformación.

10. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 8-9, caracterizado porque la agitación de la etapa a''') o alternativamente de la etapa e'') se lleva a cabo durante un periodo de tiempo comprendido desde 24 horas hasta 75 horas.

11. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6-10, caracterizado porque la obtención de la bilastina además comprende las siguientes etapas:

- b) Aislar la bilastina cristalina obtenida en la etapa a''') o alternativamente en la etapa e''); y
- c) Separar el agua de la bilastina obtenida en el paso b).

12. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque es un procedimiento de cristalización que comprende las siguientes etapas:

- a1) disolver bilastina en una mezcla de agua y etanol a una temperatura comprendida desde 75°C hasta 100°C;
- a2) enfriar la disolución obtenida en la etapa a1) hasta una temperatura comprendida desde 50°C hasta 75°C;
- a3) sembrar la disolución obtenida en la etapa a2) con la forma cristalina Alfa y enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida desde 0°C hasta 25°C durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la cristalización; y
- a3') secar la forma cristalina obtenida en la etapa a3) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 6% hasta 8% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.

13. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Alfa de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque es un procedimiento de cristalización que comprende las siguientes etapas:

- a4) disolver bilastina en una mezcla de agua, hielo y una base a una temperatura comprendida desde 15°C hasta 35°C;
- a5) añadir a la disolución obtenida en la etapa a4) una disolución ácida acuosa hasta un pH comprendido desde 6 hasta 8 para que ocurra la cristalización; y
- a6) secar la forma cristalina obtenida en la etapa a5) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 6% hasta 8% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.

14. Forma cristalina Eta de bilastina caracterizada porque tiene un difractograma de Rayos-X que comprende picos característicos a 8,4; 9,6; 12,2; 13, 2; 15,1; y $19,2 \pm 0,2$ grados 2 theta medido con un difractómetro de rayos X con radiación de Cu K α (1,5418 Å).

15. Forma cristalina de bilastina según la reivindicación 14, donde el difractograma de rayos X comprende además picos característicos a 19,7; 20,3; 21,5; y $23,4 \pm 0,2$ grados 2 theta.

16. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 14-15, donde el difractograma de Rayos-X comprende además picos a 14,0; 16,8; 17,5; 18,2 y 25,5 \pm 0,2 grados 2 theta.

17. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 14-16, caracterizada porque tiene un DSC que comprende un primer fenómeno endotérmico amplio con un pico a 137°C con un calor asociado de 35,4 J/g seguido de un segundo fenómeno endotérmico a 198°C con un calor asociado de 13,4 J/g solapado con un fenómeno exotérmico con un pico a 200°C y con un calor asociado de 14,0 J/g y seguido de un tercer fenómeno endotérmico a 204°C con un calor asociado de 101,3 J/g.

18. Forma cristalina de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, caracterizada por un análisis de termogravimetría que comprende una pérdida de peso de 4,0% desde 30°C hasta 120°C.

19. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18, caracterizado porque comprende dispersar en agua la forma cristalina Alfa o una mezcla de forma cristalina Alfa y Eta durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de bilastina.

20. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- i) Disolver bilastina en una mezcla de agua y acetonitrilo a una temperatura comprendida desde 40°C hasta 70°C;
- ii) enfriar la disolución obtenida en la etapa i) hasta una temperatura comprendida desde 25°C hasta 50°C;
- iii) sembrar la disolución obtenida en la etapa ii) con la forma cristalina Eta y enfriar la disolución resultante hasta una temperatura comprendida desde 0°C hasta 30°C durante el período de tiempo que sea necesario para que ocurra la cristalización; y
- iv) secar la forma cristalina obtenida en la etapa iii) a presión reducida a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C hasta que el contenido de agua

esté comprendido desde 3,5% hasta 4% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.

21. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en la reivindicación 20, caracterizado porque en la etapa iv) se lleva a cabo a presión reducida a una temperatura comprendida desde 30°C hasta 35°C.
22. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18, caracterizado porque comprende mantener la forma cristalina Zeta a una temperatura comprendida desde 20°C a 50°C durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina .
23. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en la reivindicación 22, caracterizado porque comprende mantener la forma cristalina Zeta a una temperatura comprendida desde 25°C hasta 40°C.
24. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 22-23, caracterizado porque comprende mantener la forma cristalina Zeta a una temperatura comprendida desde 30°C hasta 35°C hasta que el contenido de agua esté comprendido desde 3,5% y 4% en peso calculado mediante el método de Karl Fischer.
25. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18, caracterizado porque comprende mantener la forma cristalina Zeta a una temperatura comprendida desde 35°C hasta 45°C y una humedad relativa comprendida desde 65% hasta 80% durante un período de tiempo necesario para que ocurra la transformación a la forma cristalina Eta de la bilastina.
26. Procedimiento de preparación de la forma cristalina Eta de bilastina definida en la reivindicación 25, caracterizado porque comprende mantener la forma cristalina Zeta durante un período de tiempo superior a 2 semanas.
27. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina Alfa de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-

5, o alternativamente de la forma cristalina Eta de bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18 junto con excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

28. Uso de la forma cristalina Alfa de bilastina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o alternativamente de la forma cristalina Eta de la bilastina definida en cualquiera de las reivindicaciones 14-18, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas y de procesos patológicos mediados por la histamina.

29. Uso según la reivindicación 28, donde el tratamiento de reacciones alérgicas y procesos patológicos mediados por la histamina se selecciona del grupo que consiste en el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica estacional, el tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica perenne y el tratamiento de la urticaria.

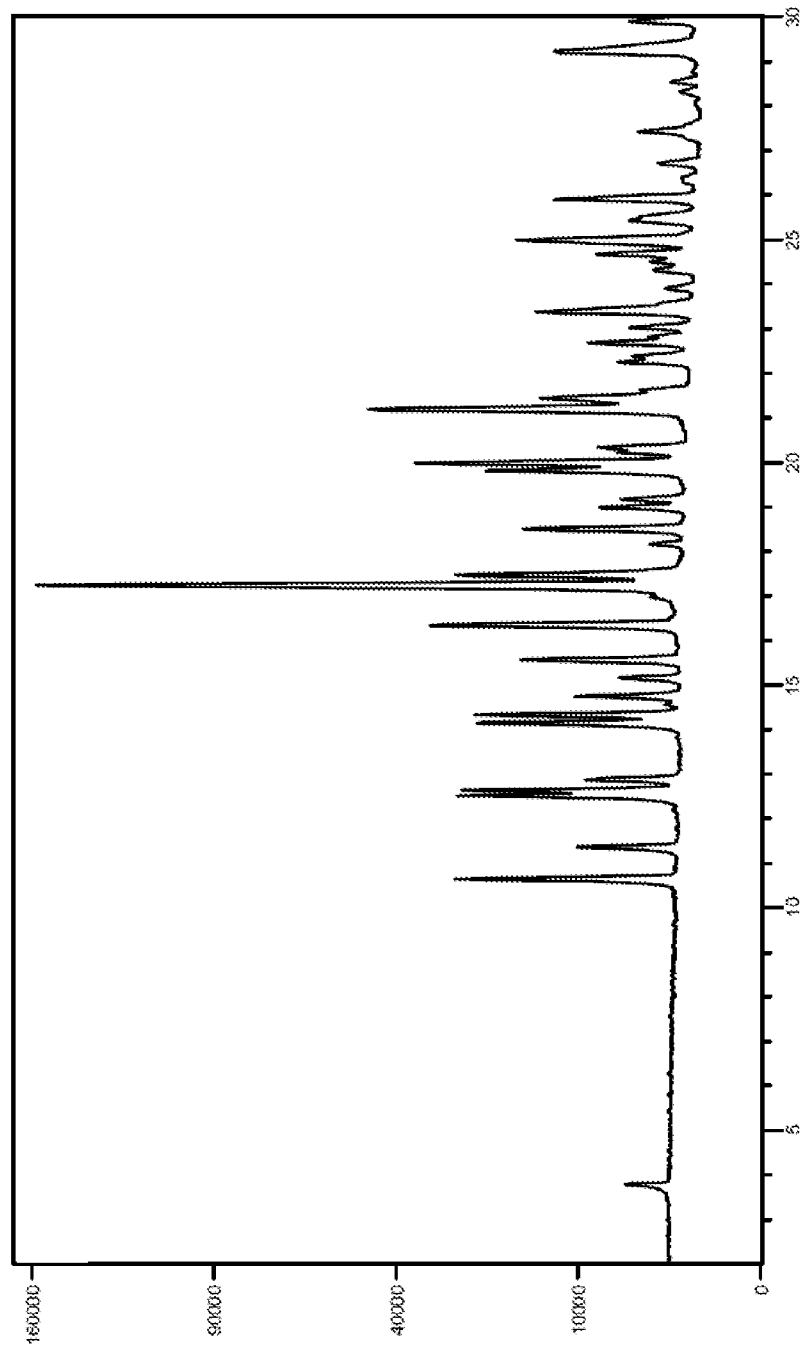


FIG. 1

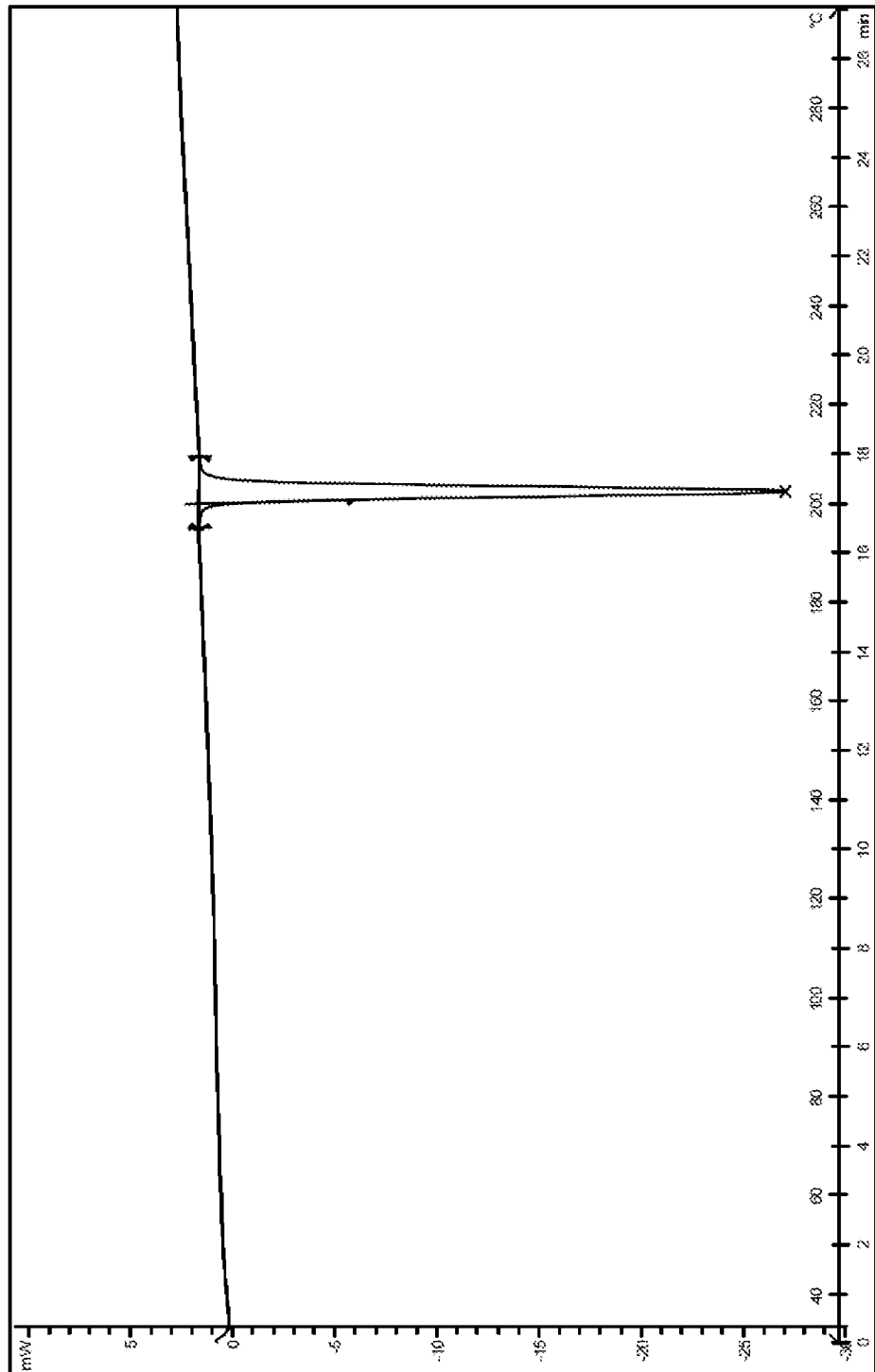


FIG. 2

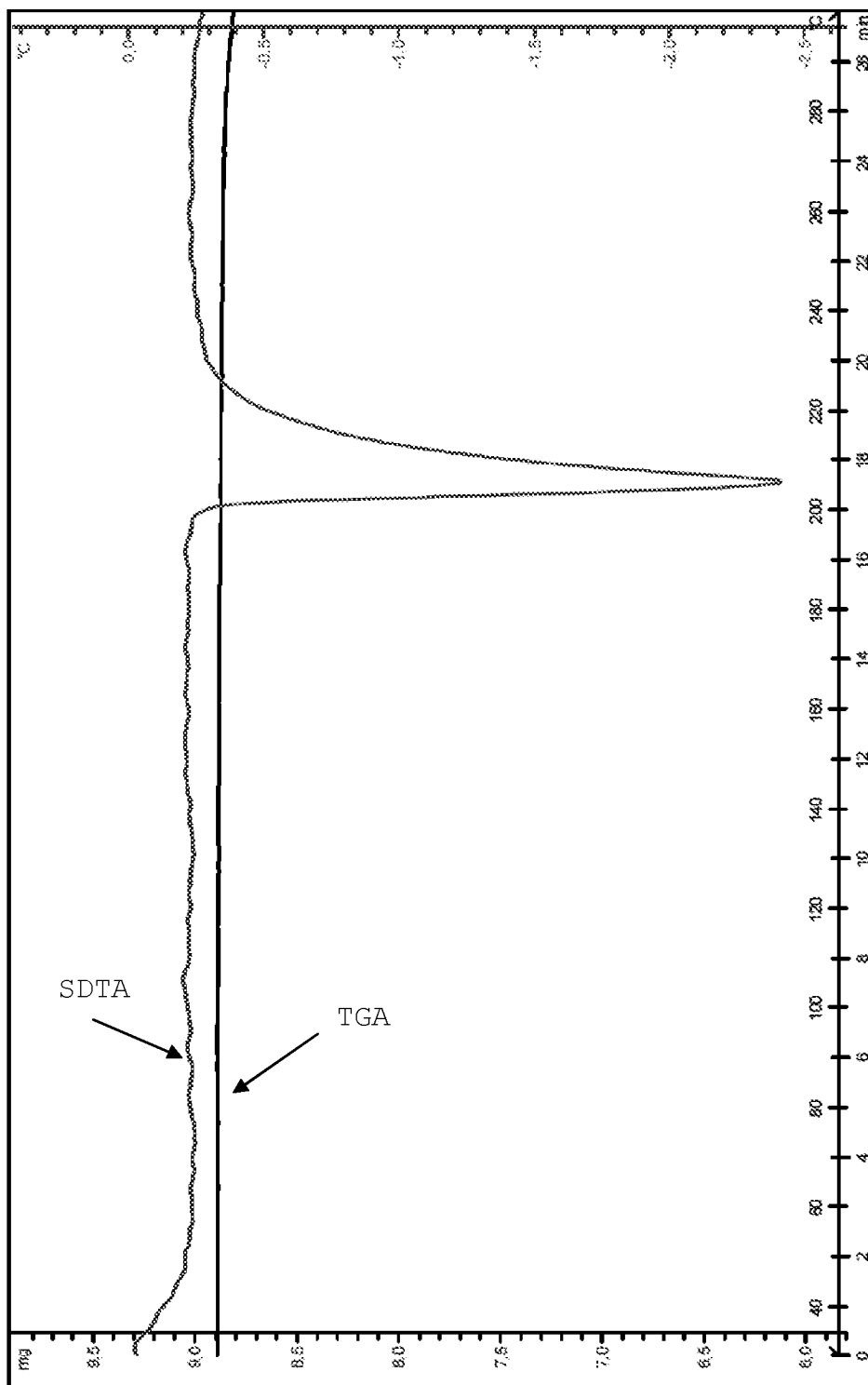


FIG. 3

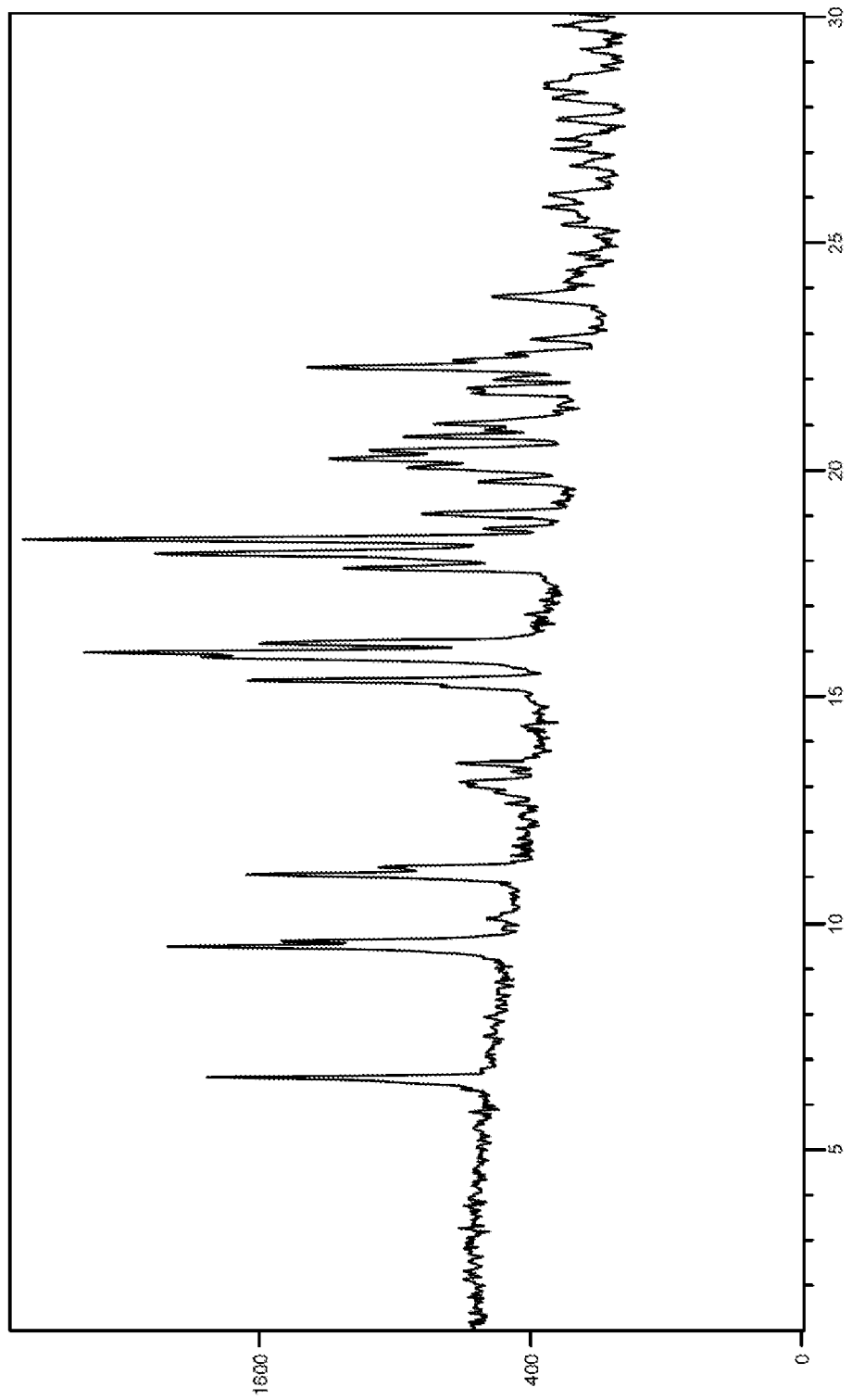


FIG. 4

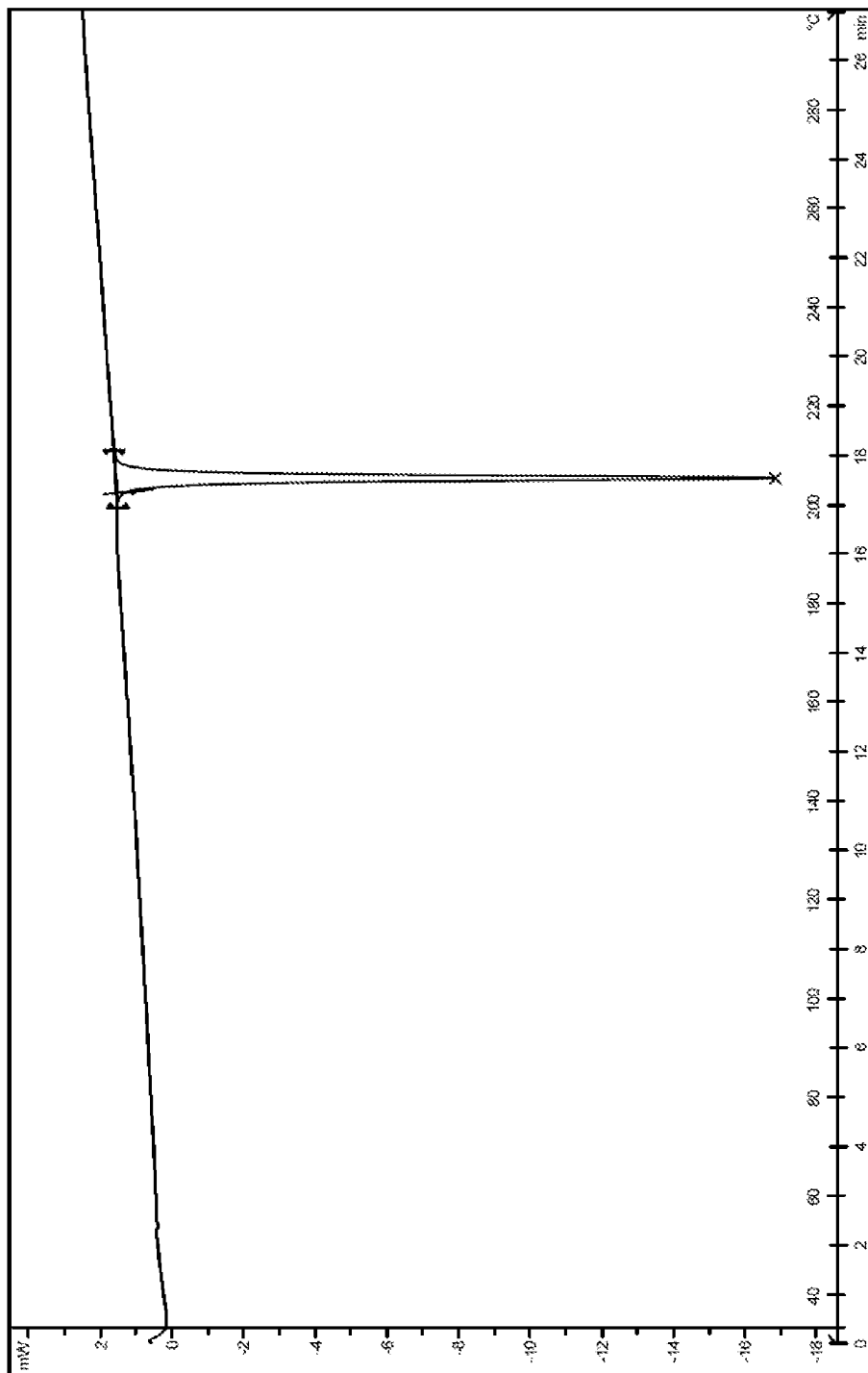


FIG. 5

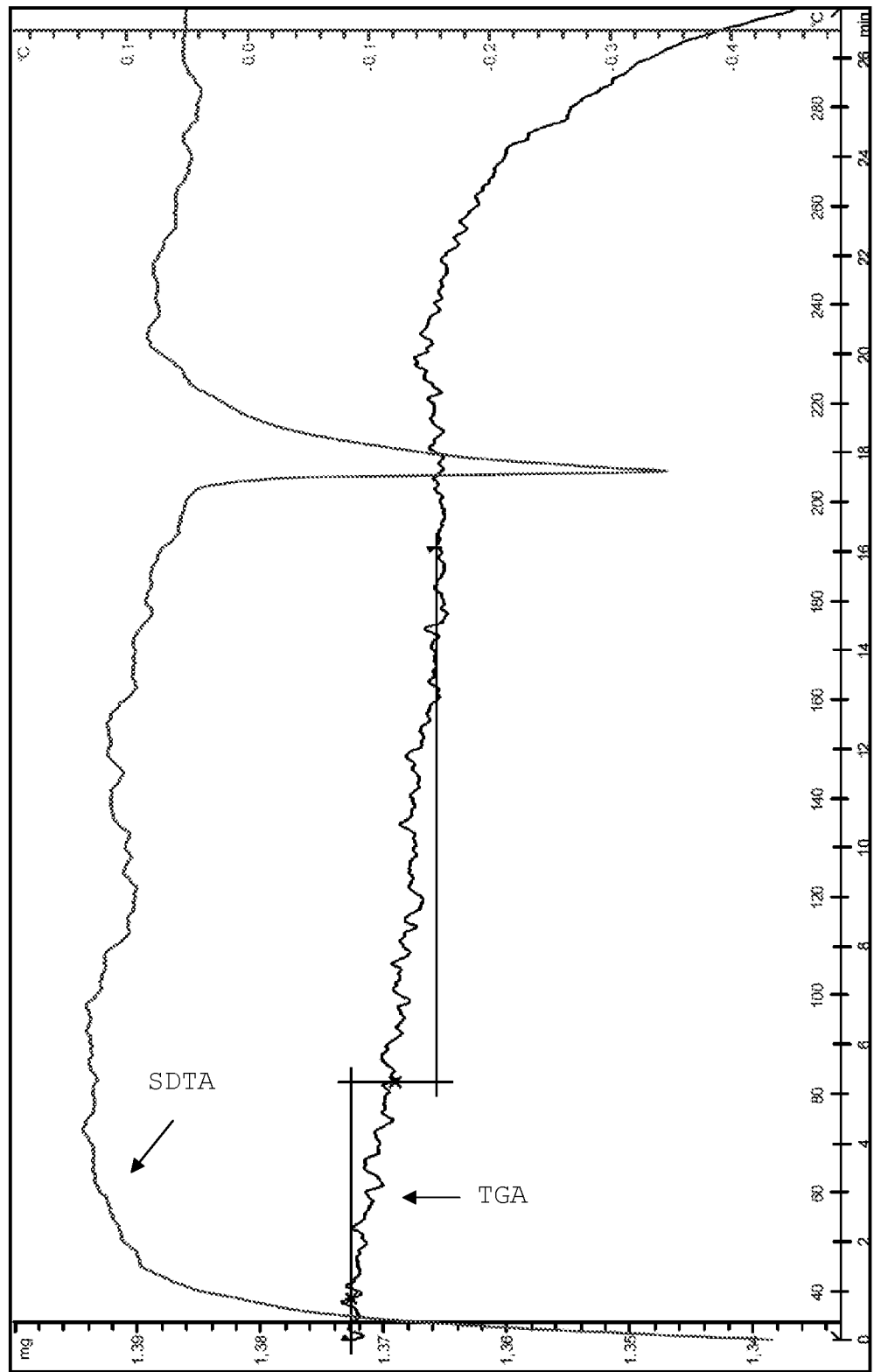


FIG. 6

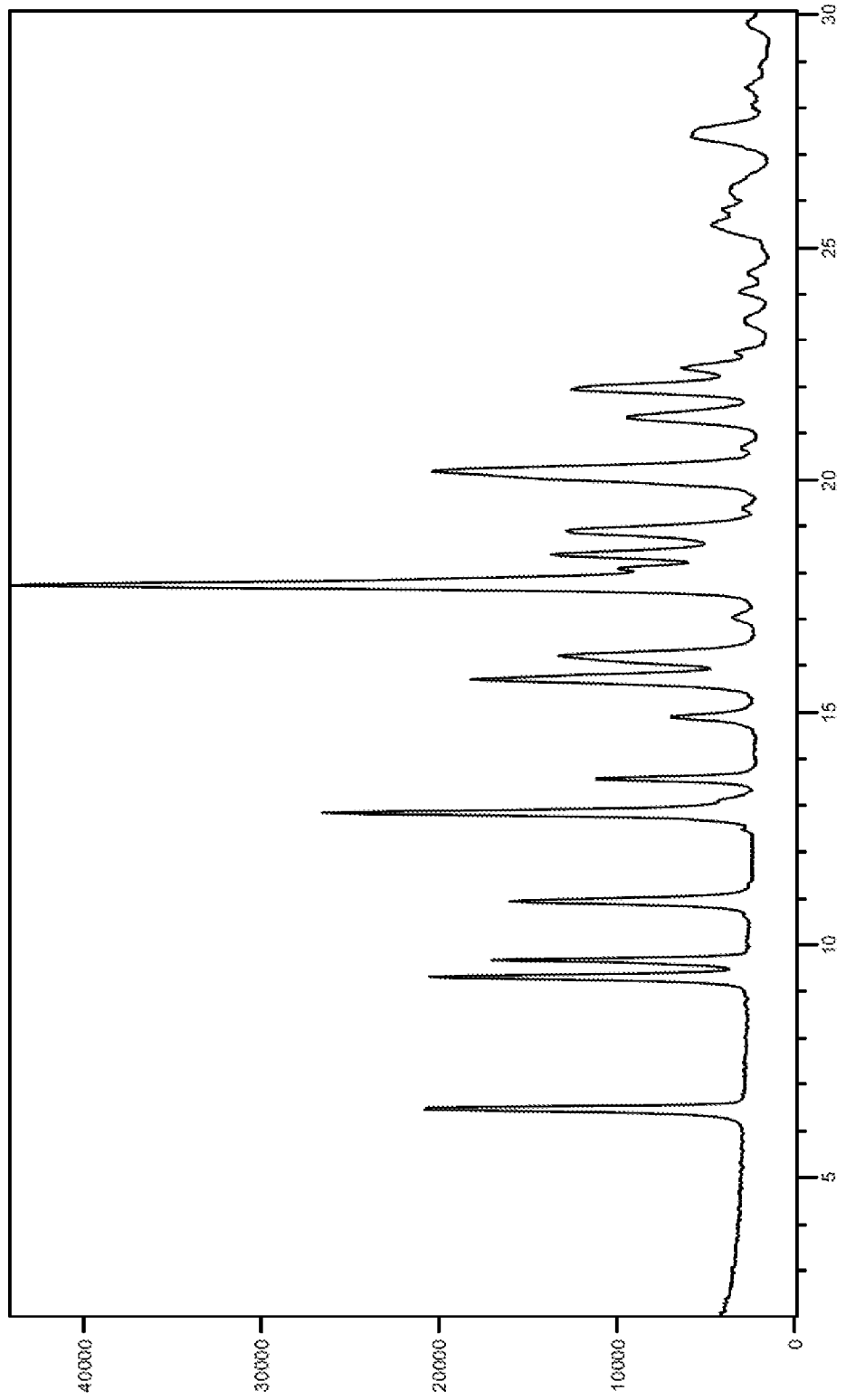


FIG. 7

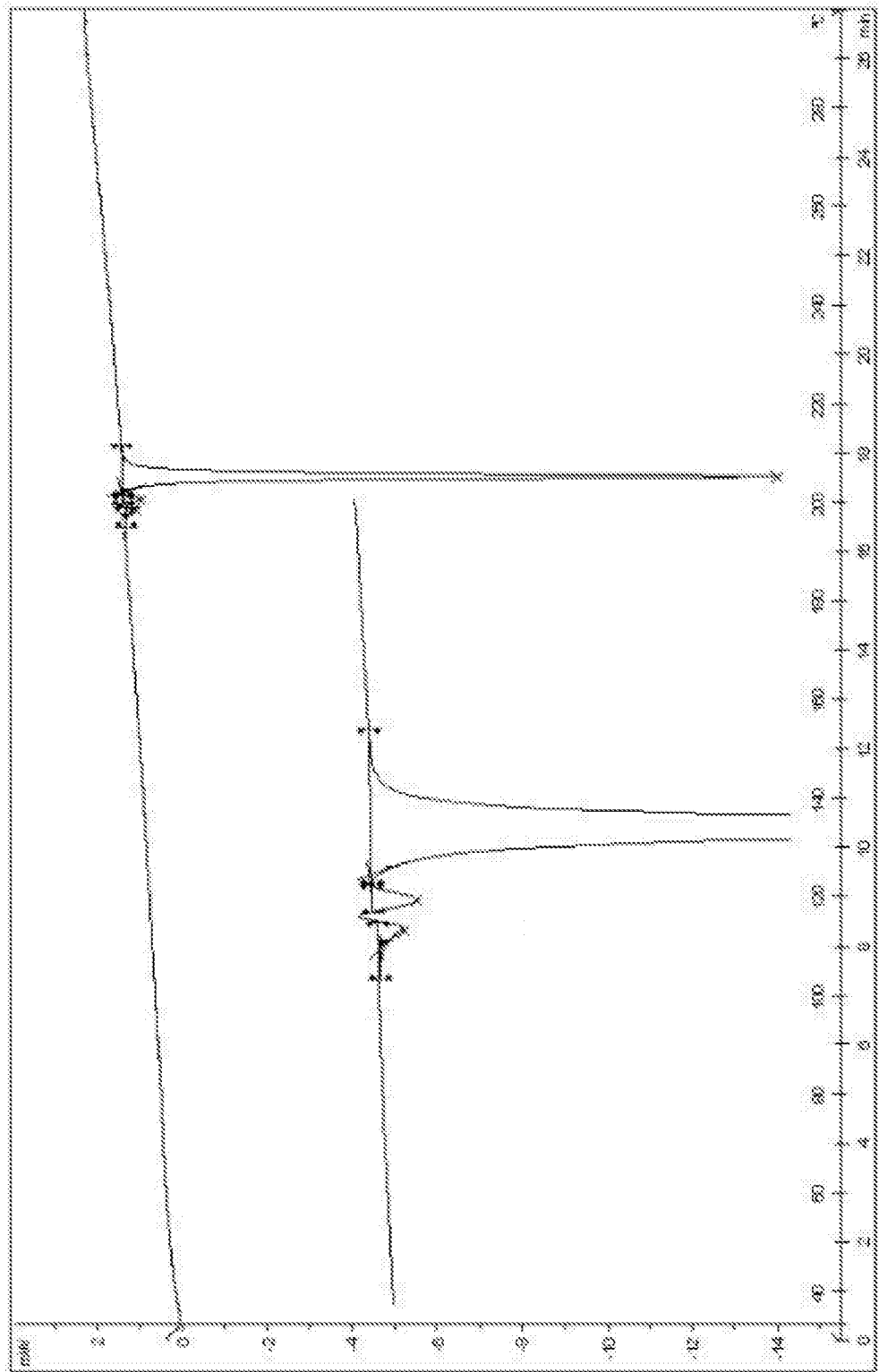


FIG. 8

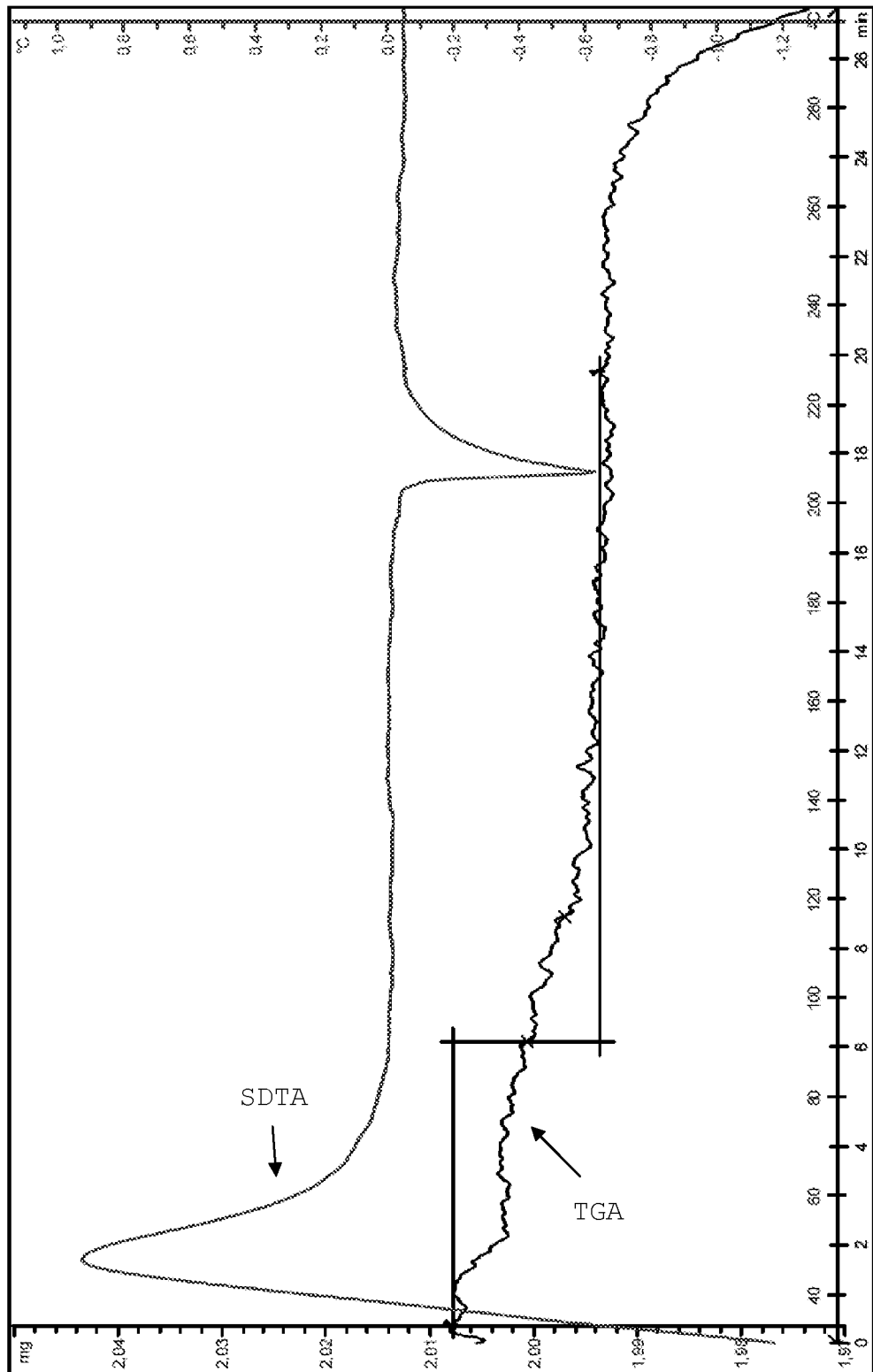


FIG. 9

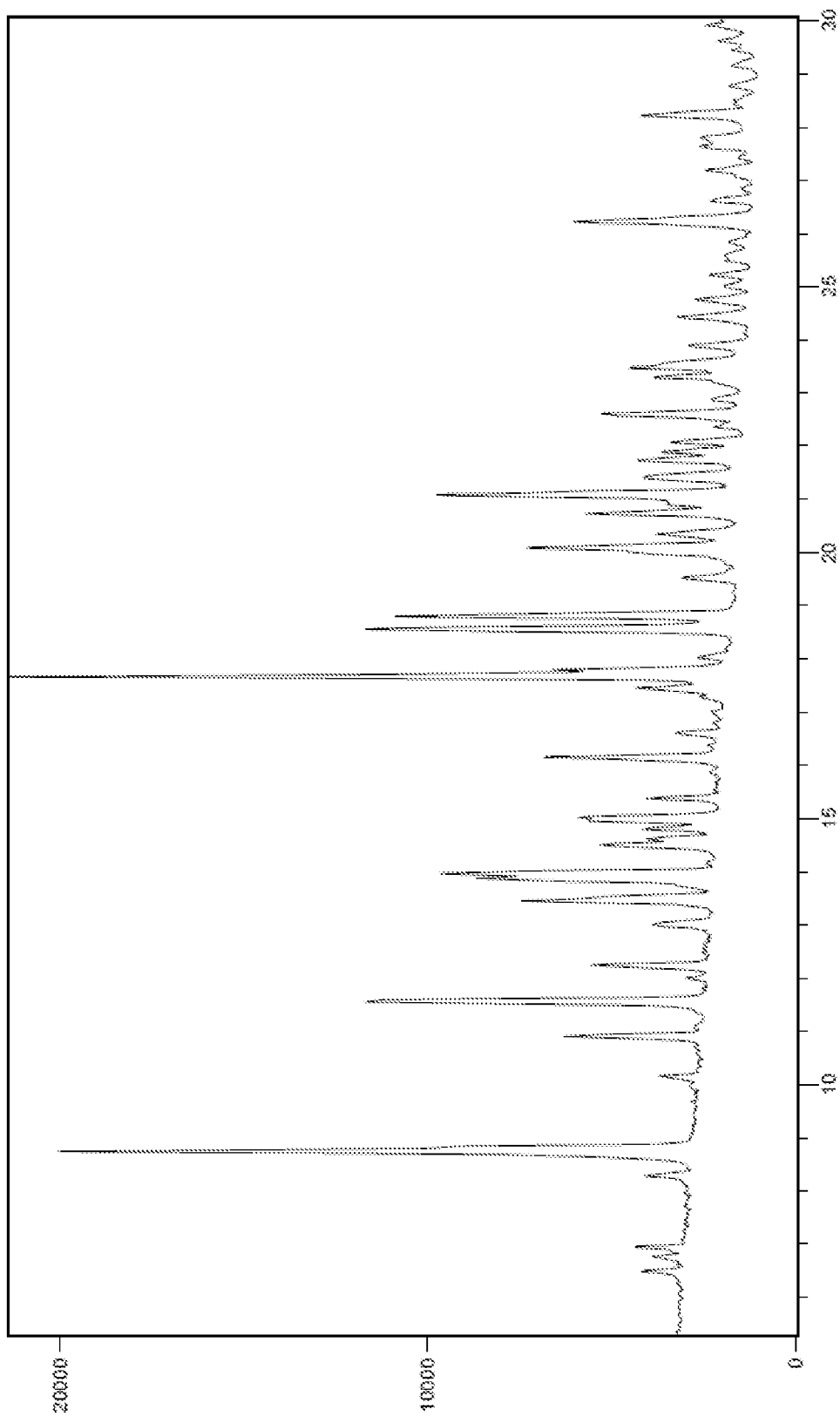


FIG. 10

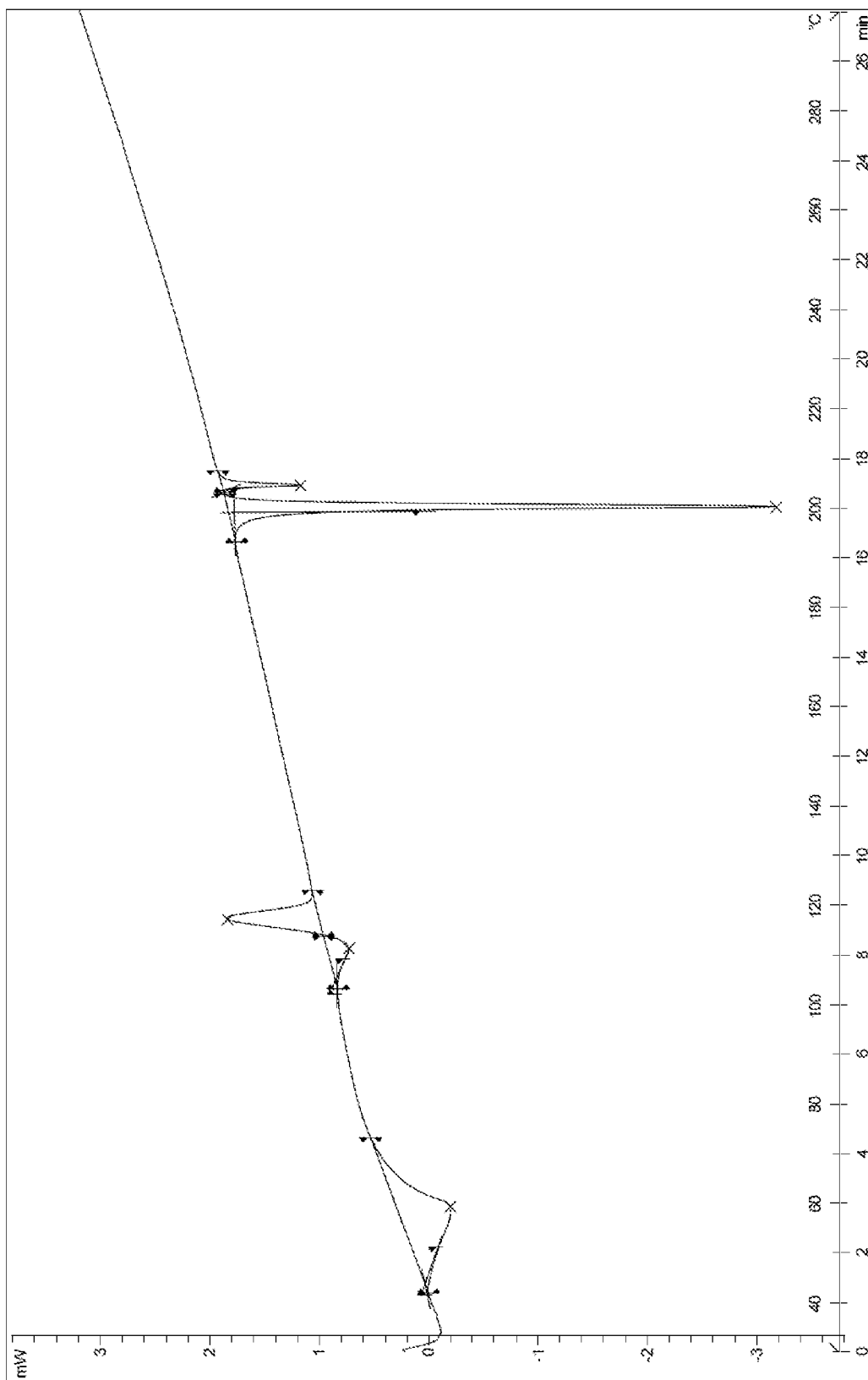


FIG. 11

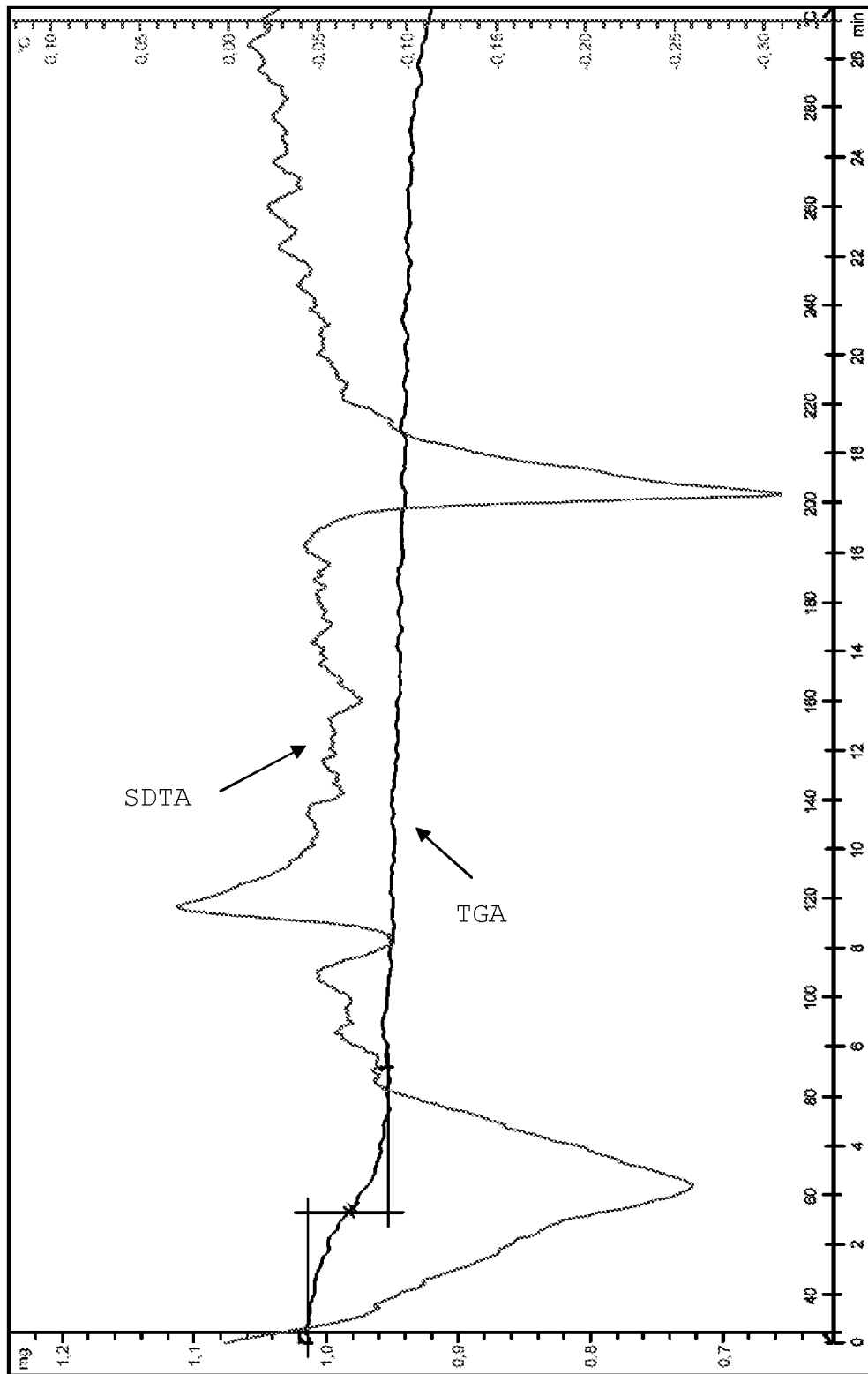


FIG. 12

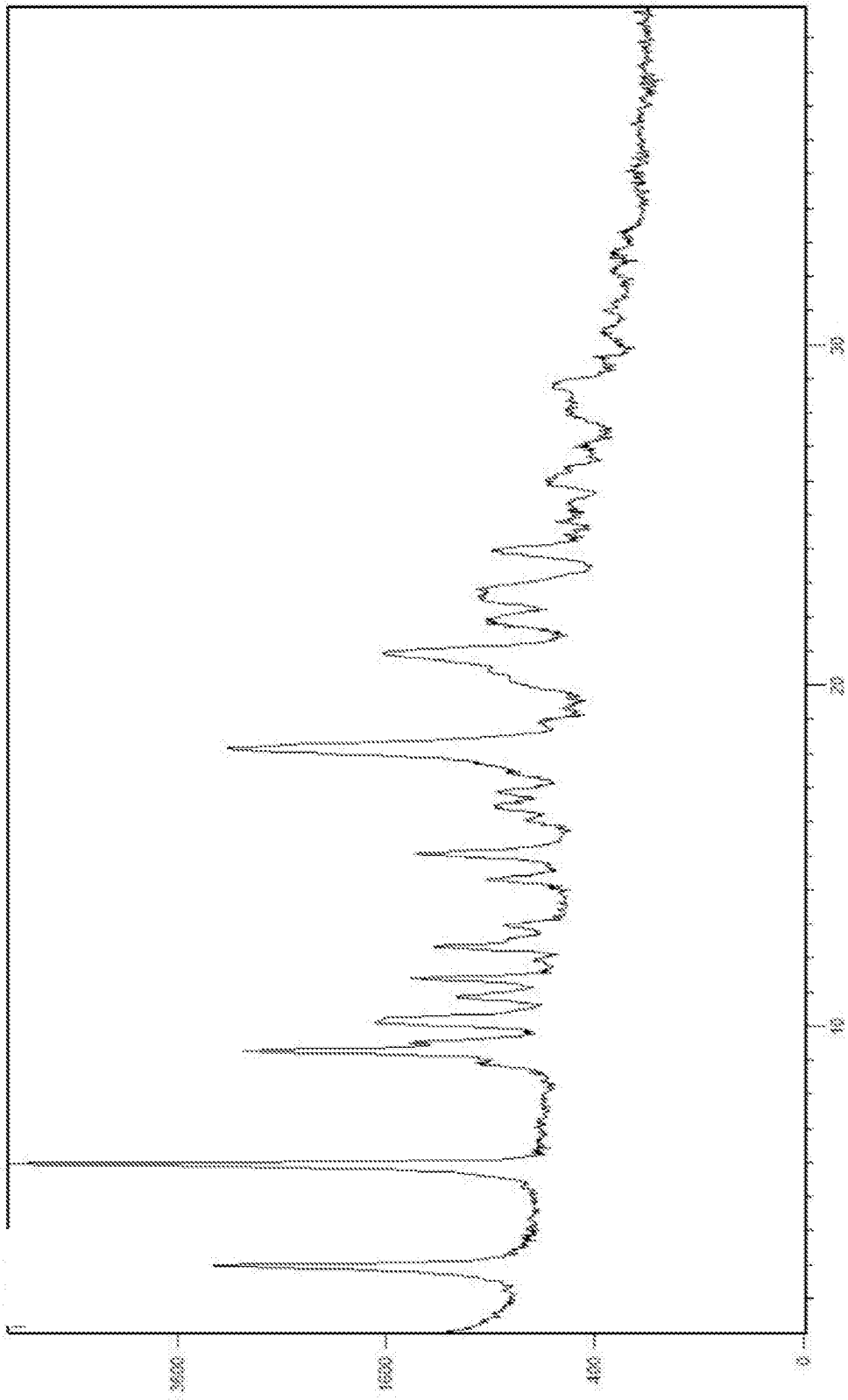


FIG. 13

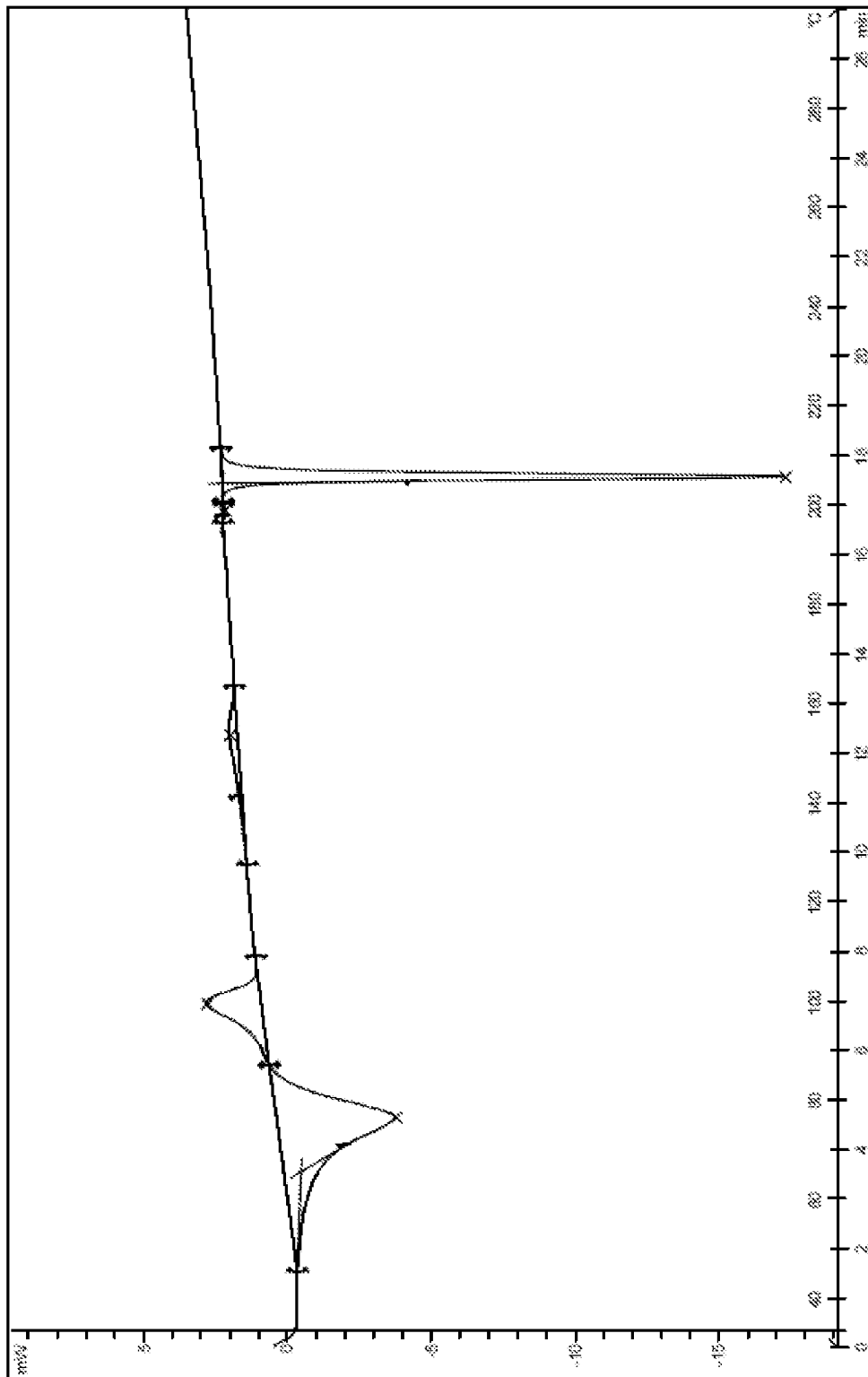


FIG. 14

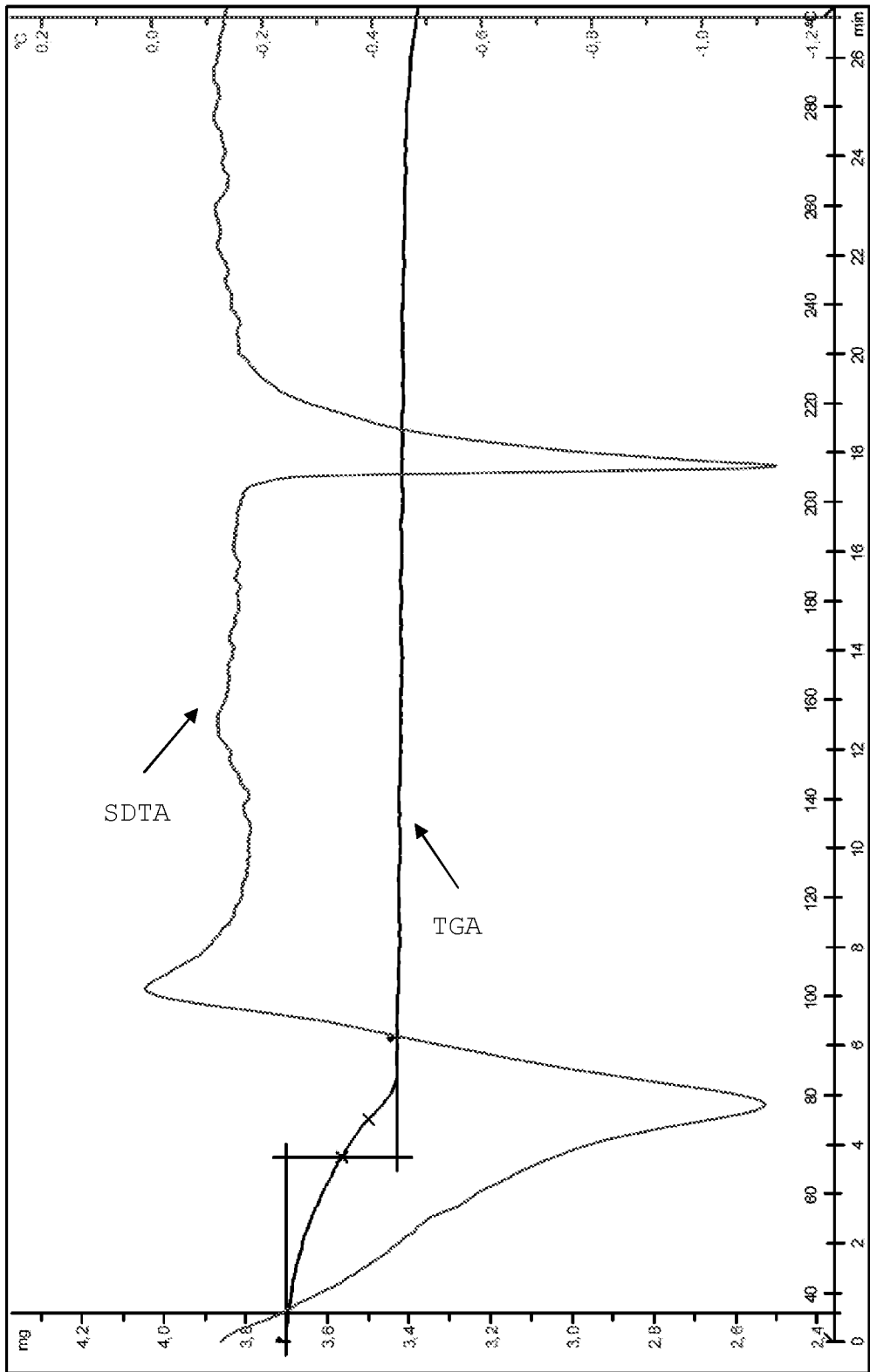


FIG. 15

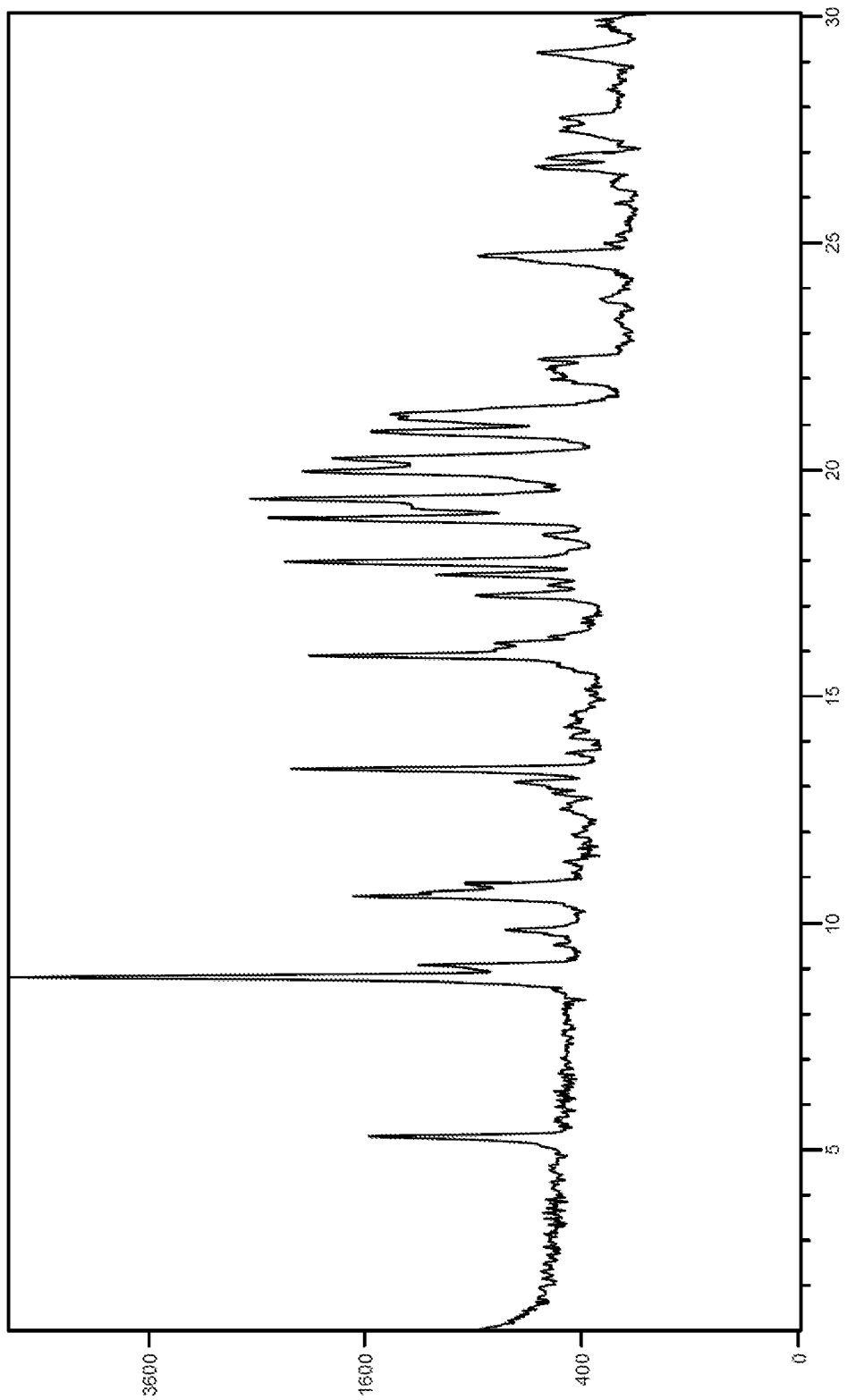


FIG. 16

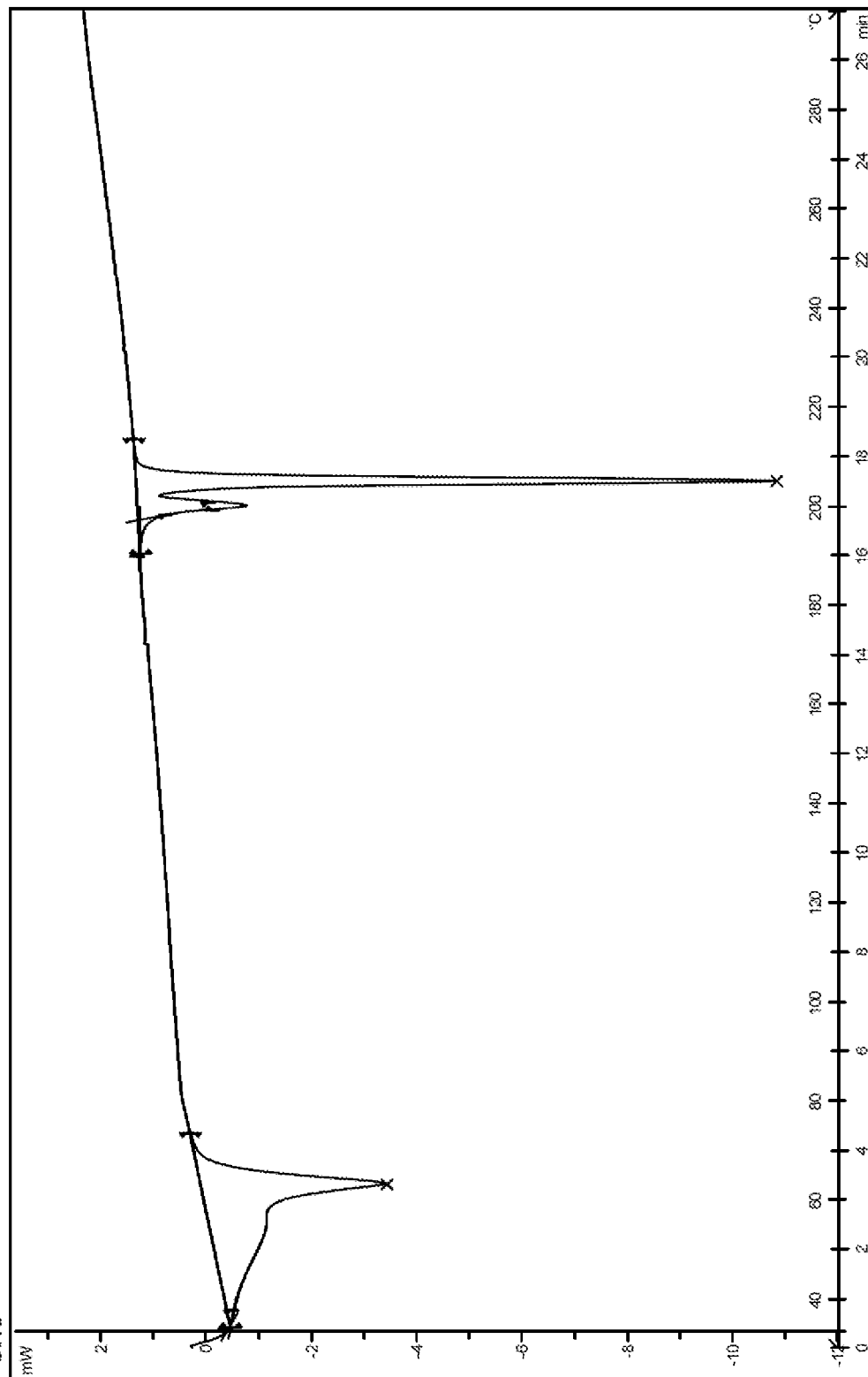


FIG. 17

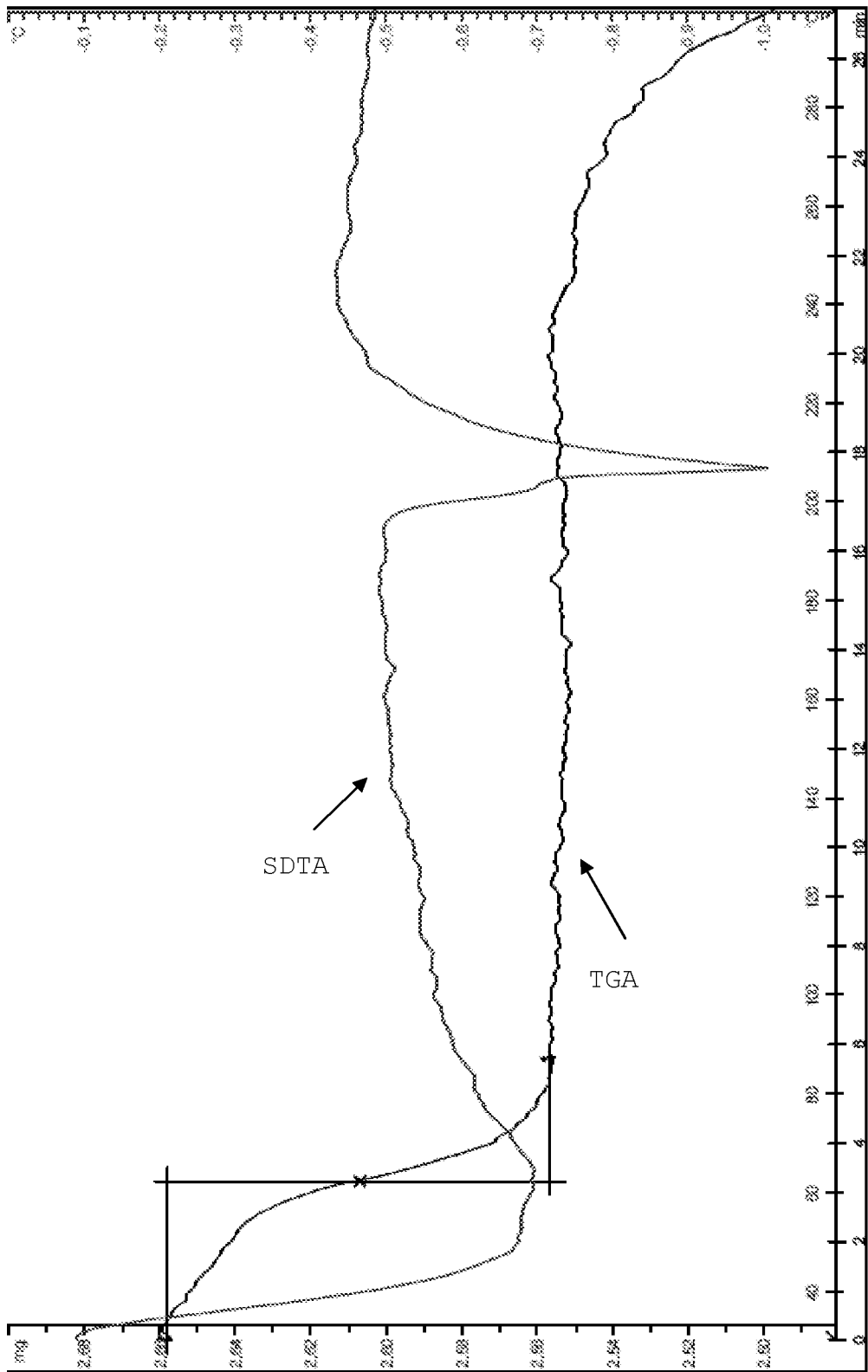


FIG. 18

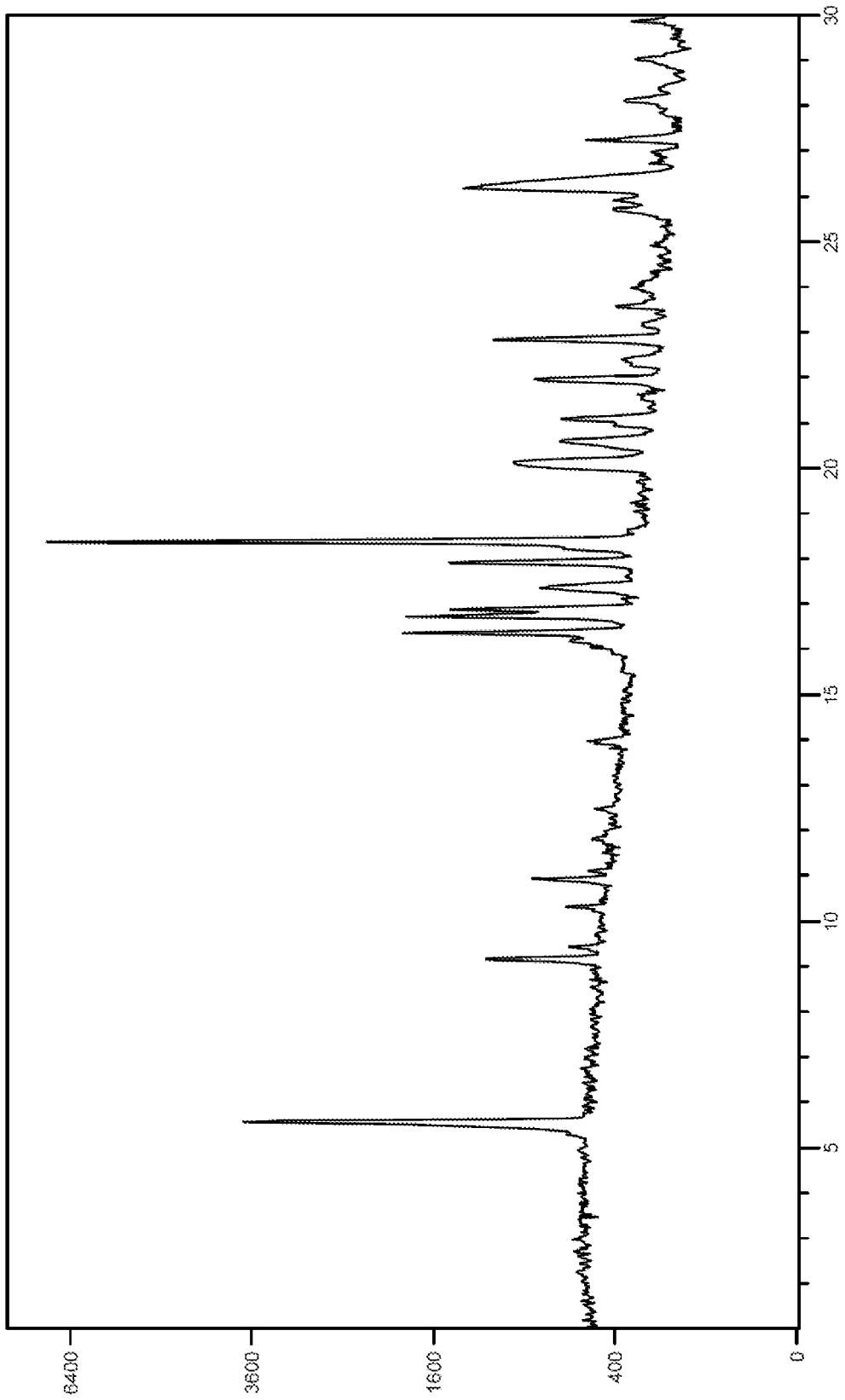


FIG. 19

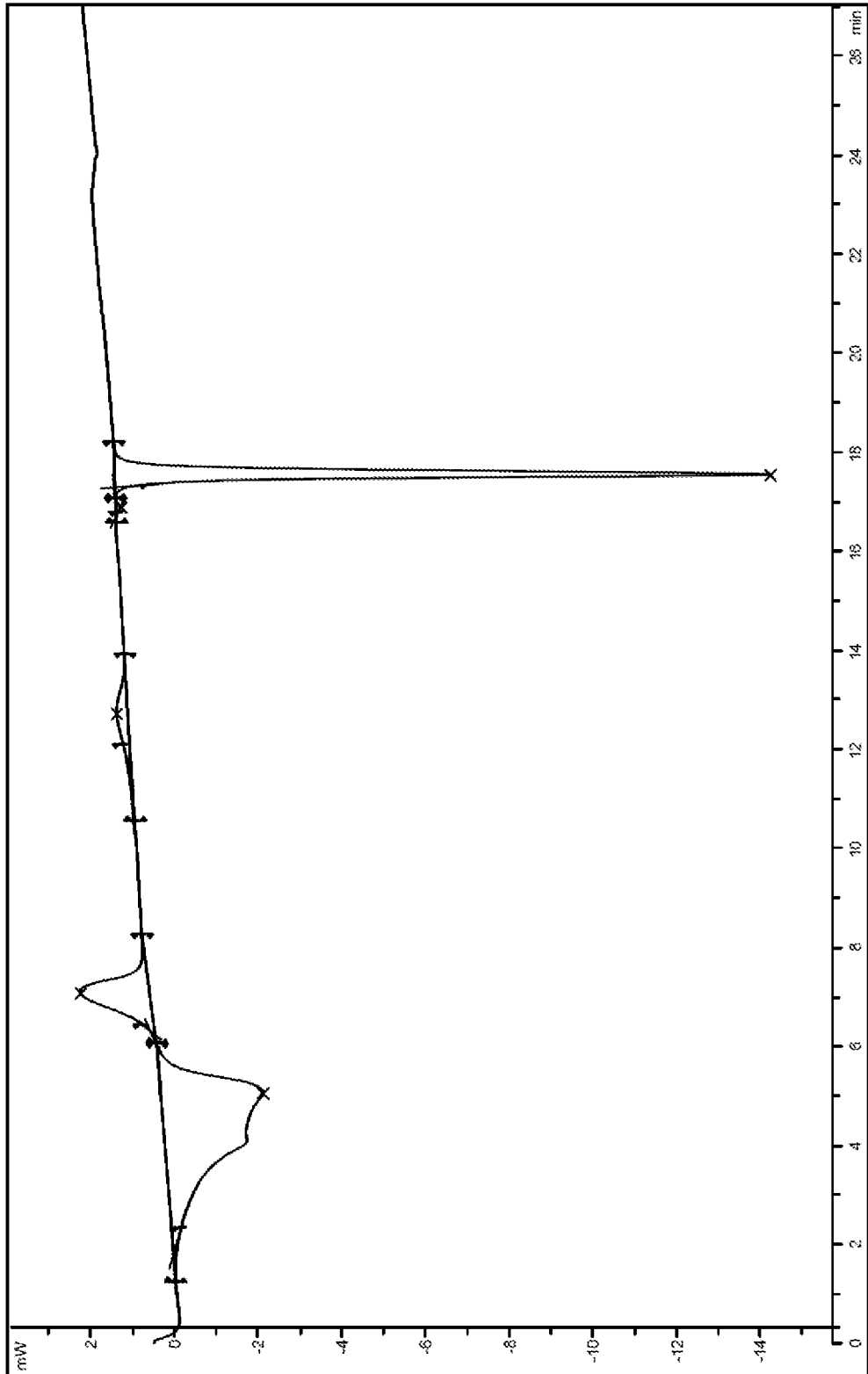


FIG. 20

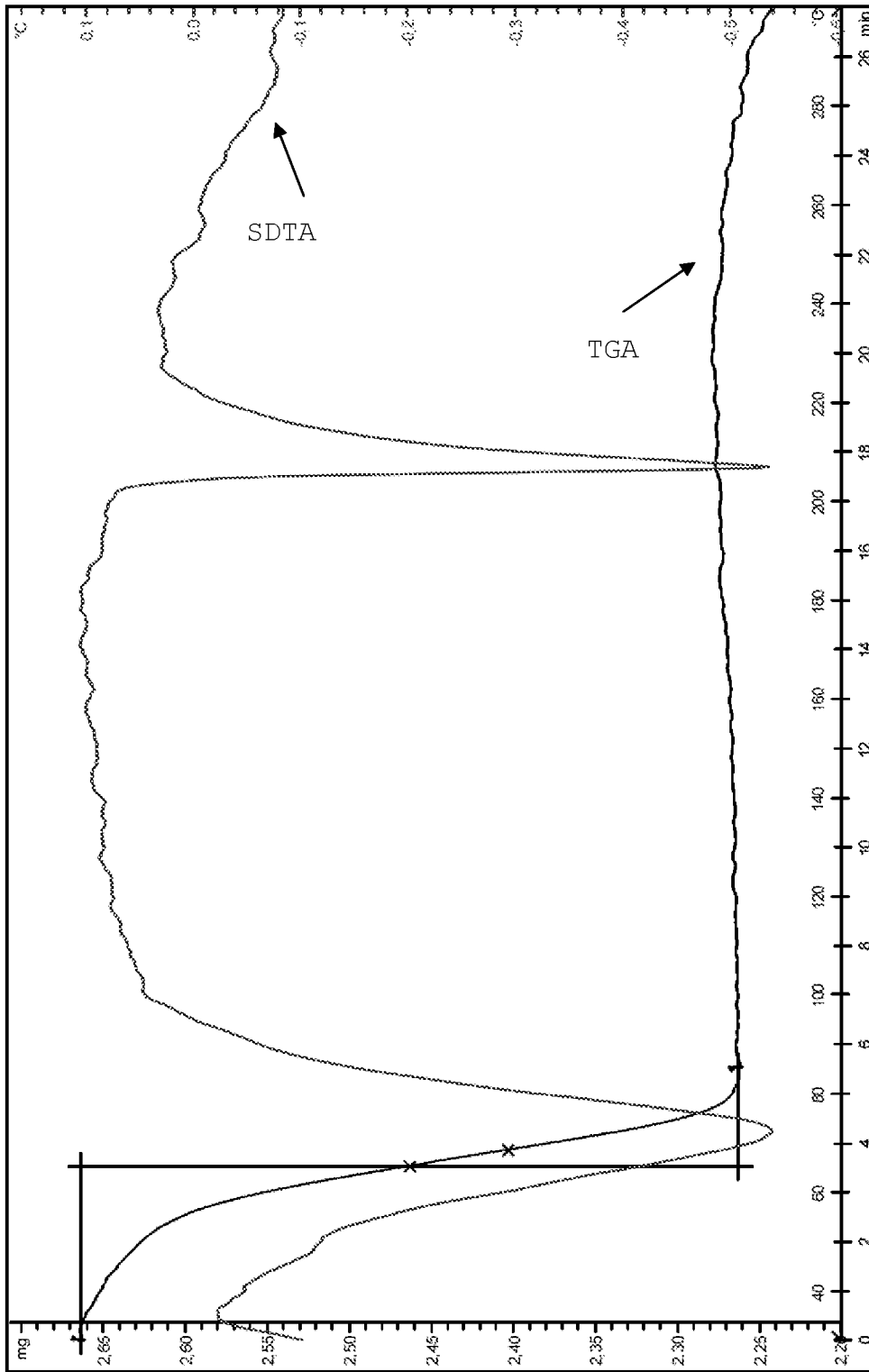


FIG. 21

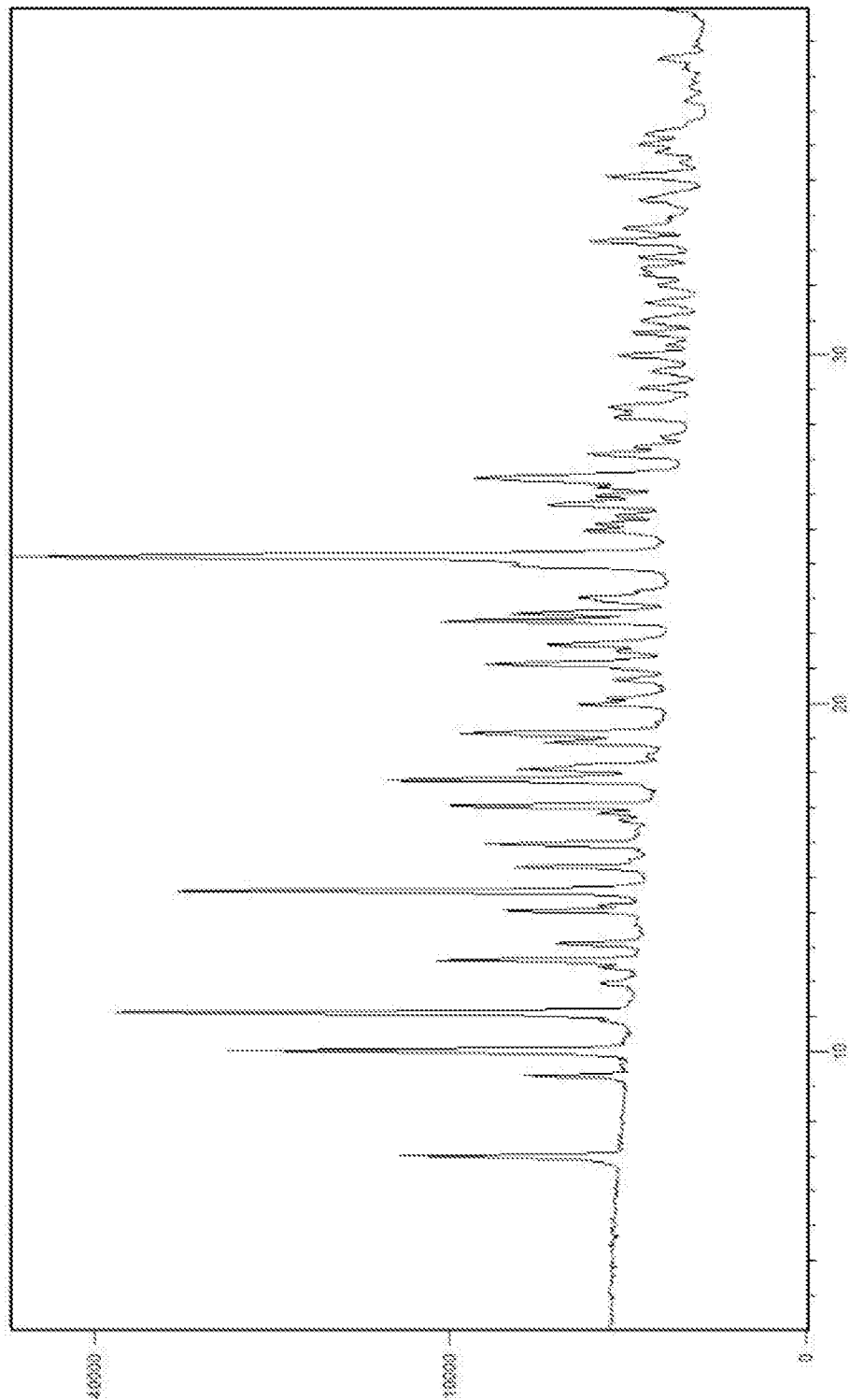


FIG. 22

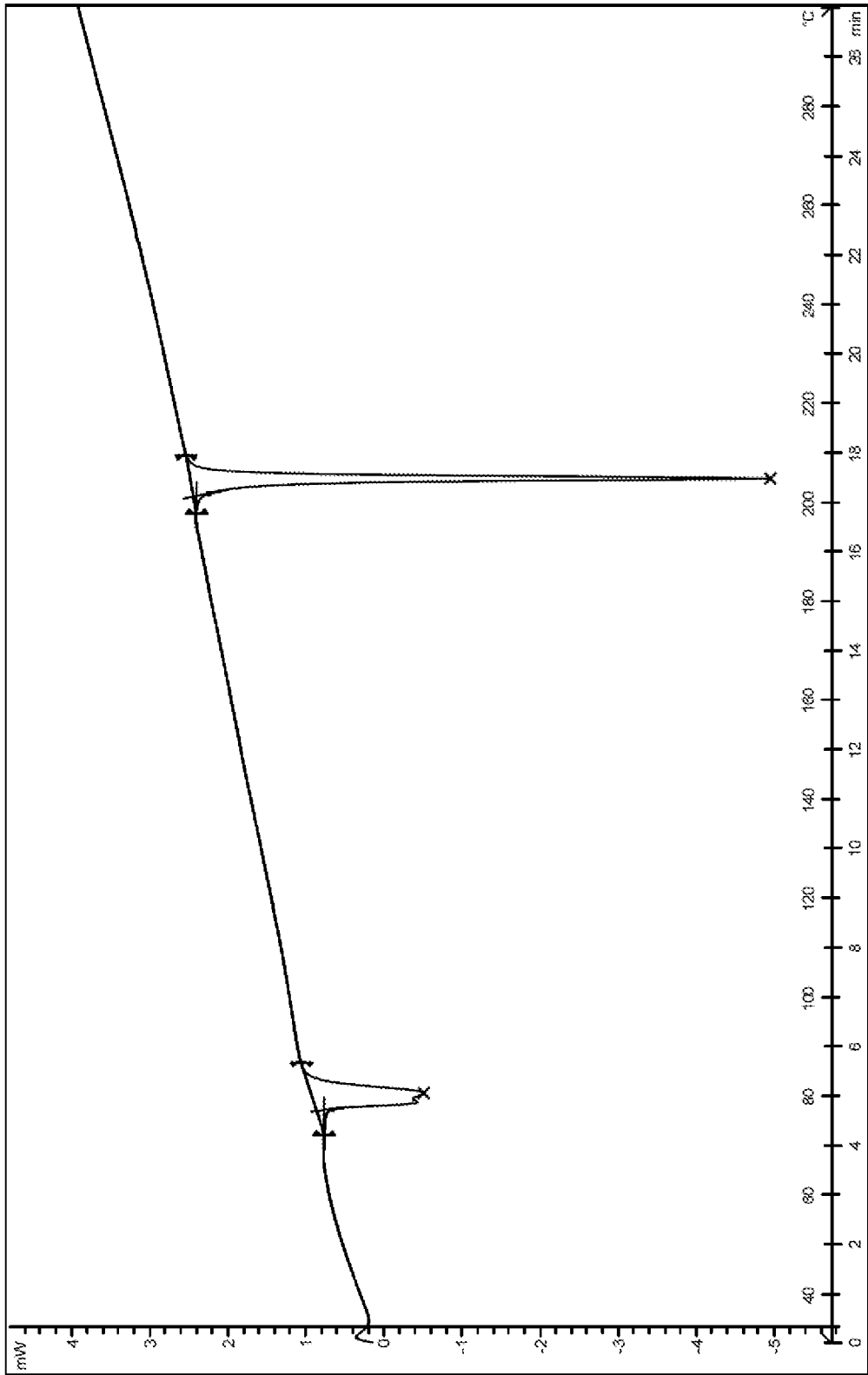


FIG. 23

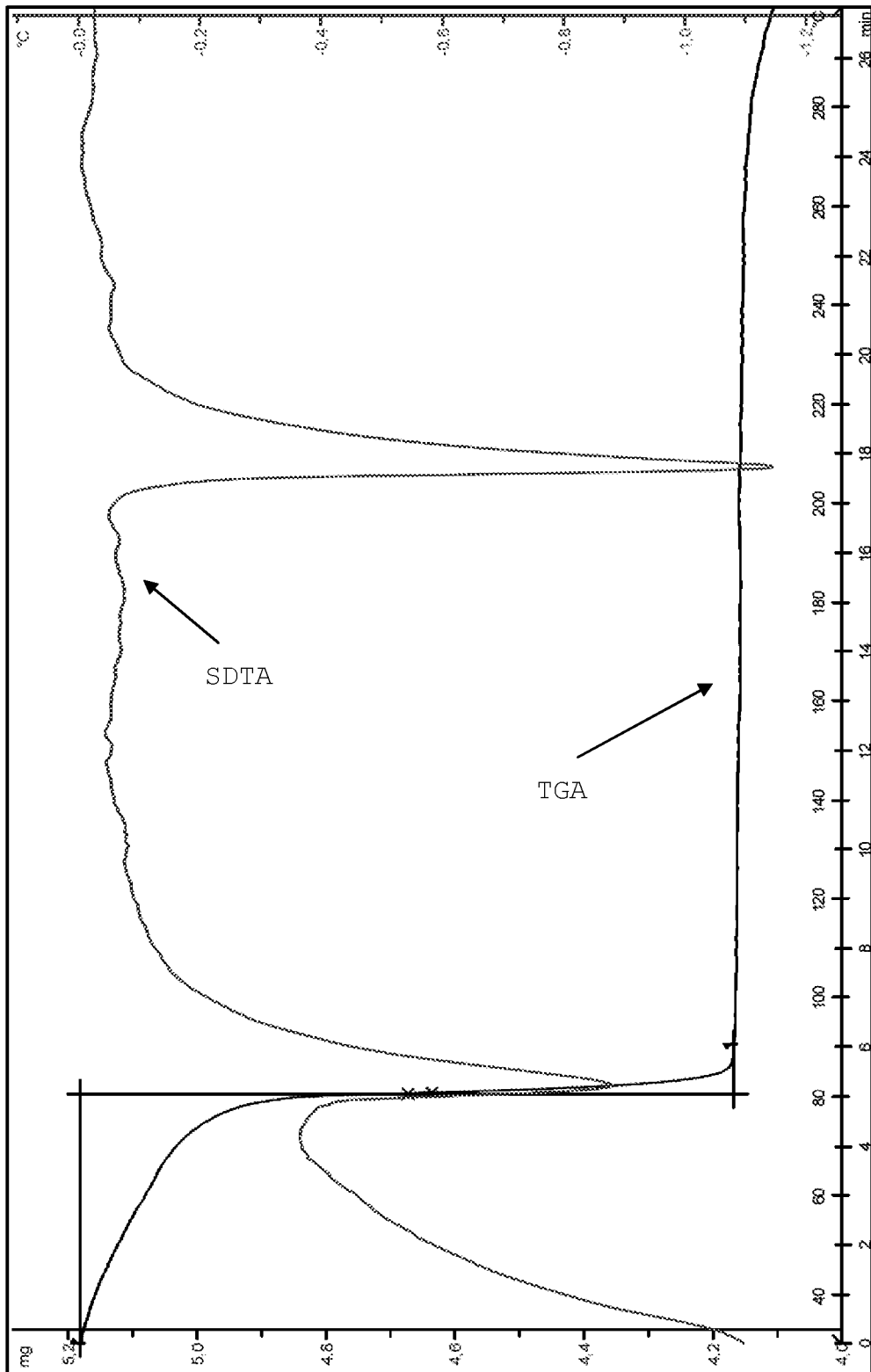


FIG. 24

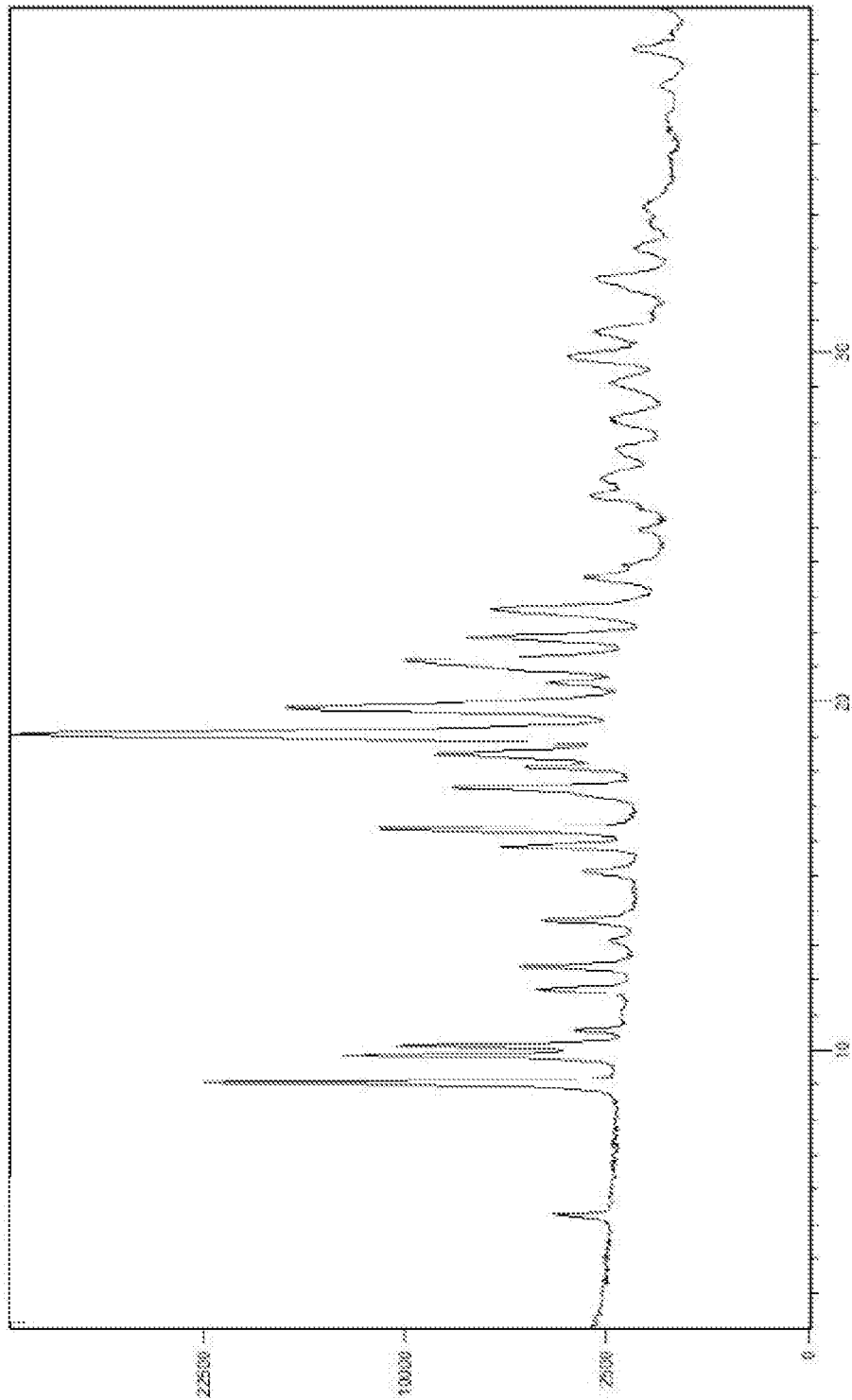


FIG. 25

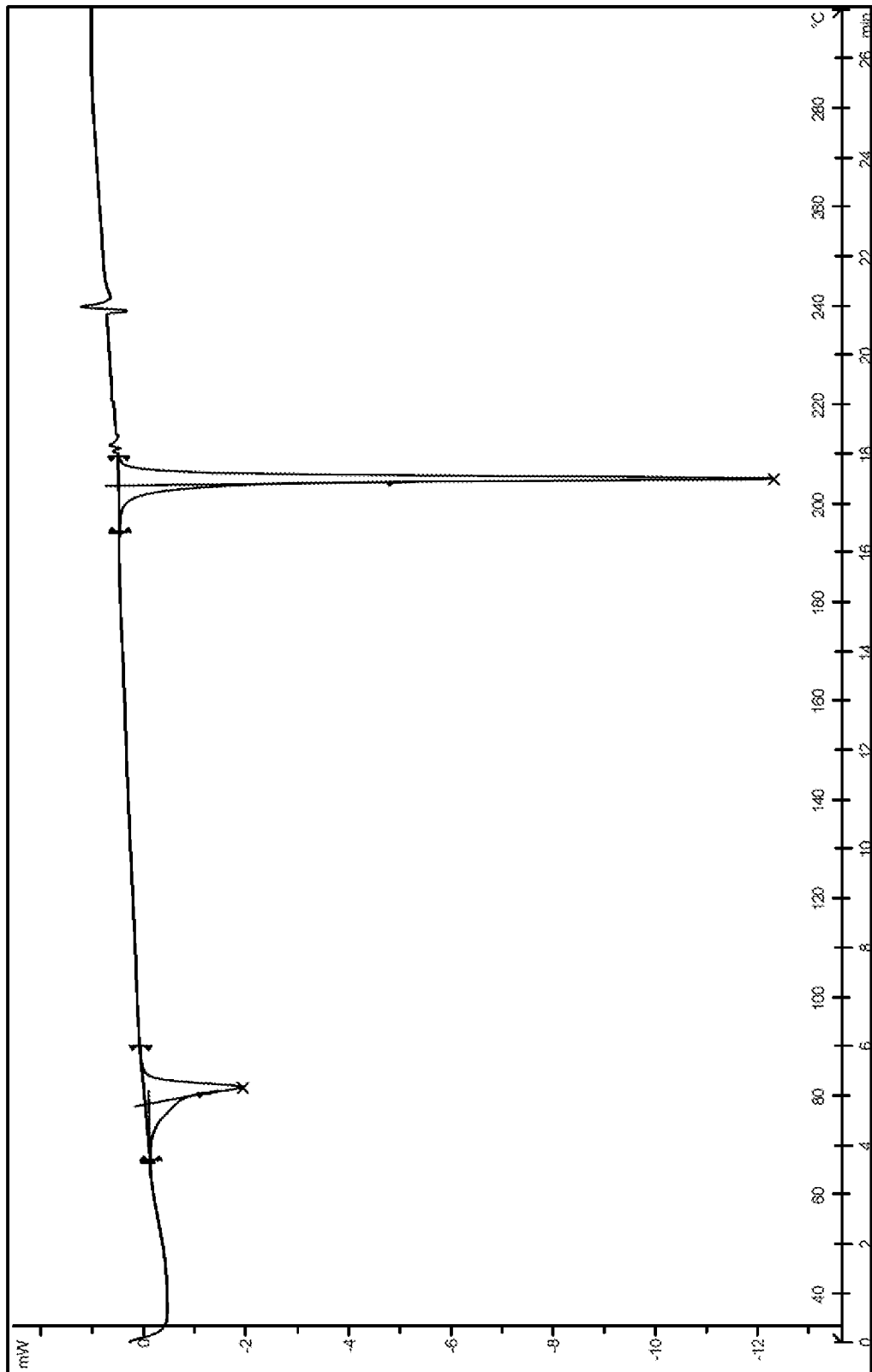


FIG. 26

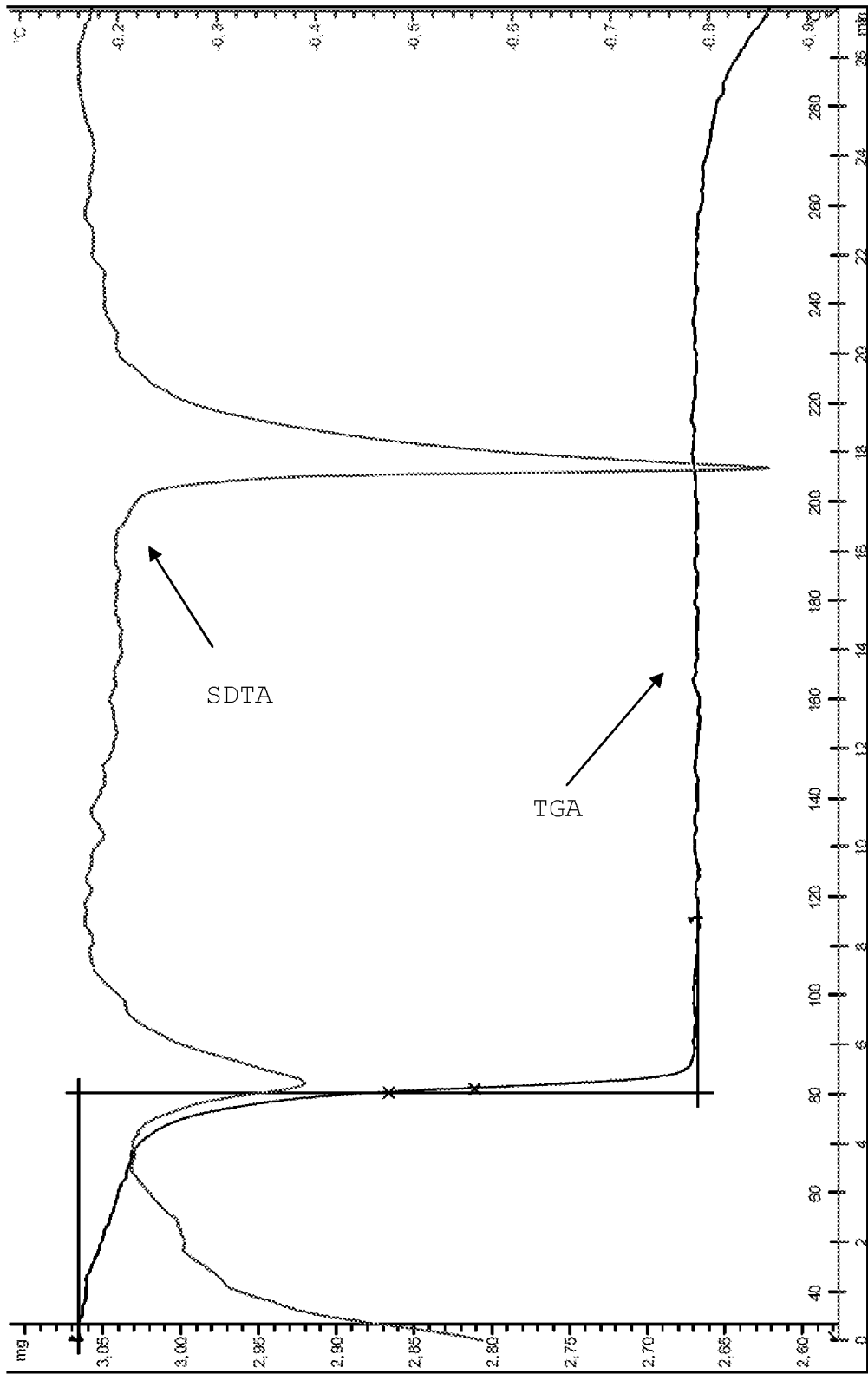


FIG. 27

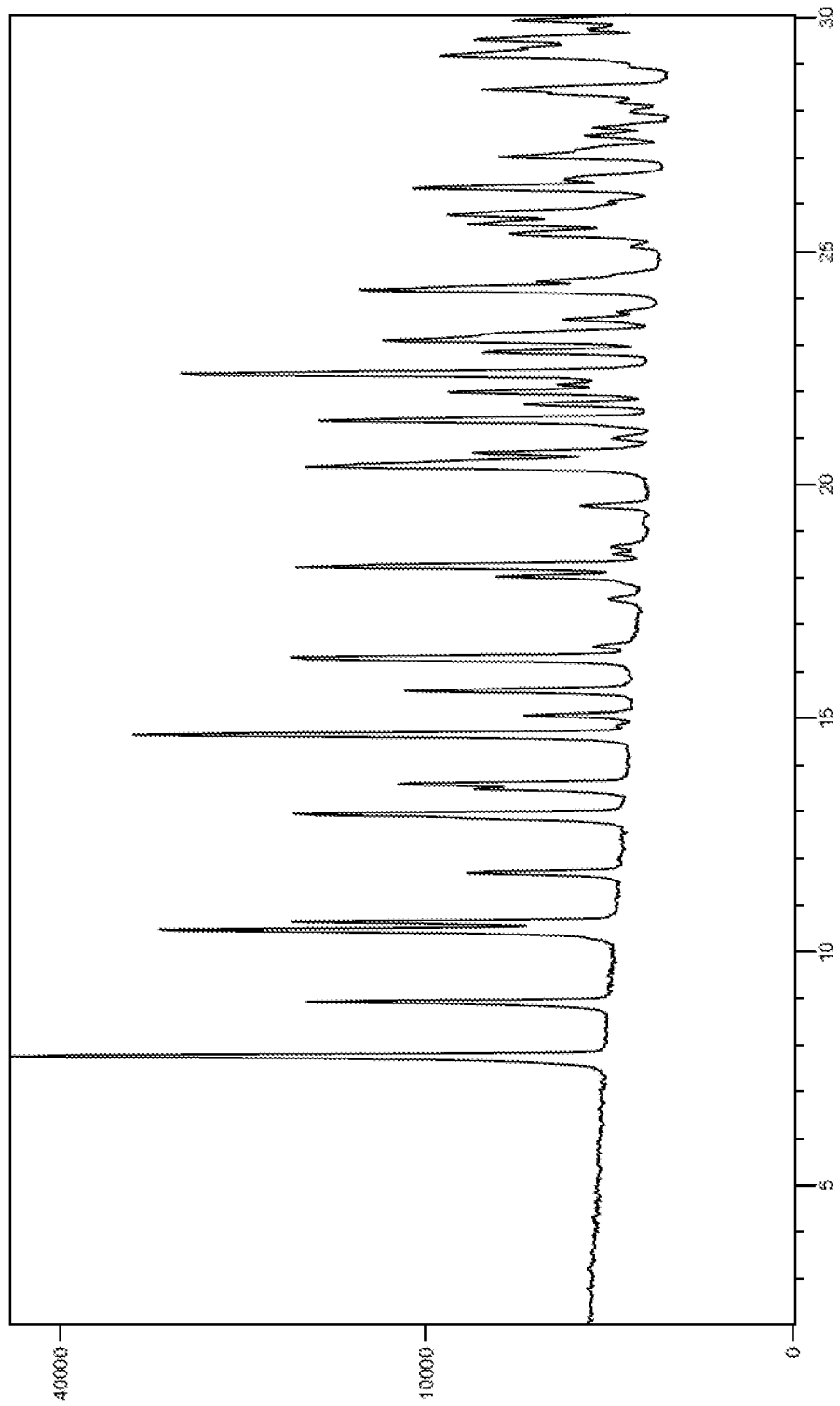


FIG. 28

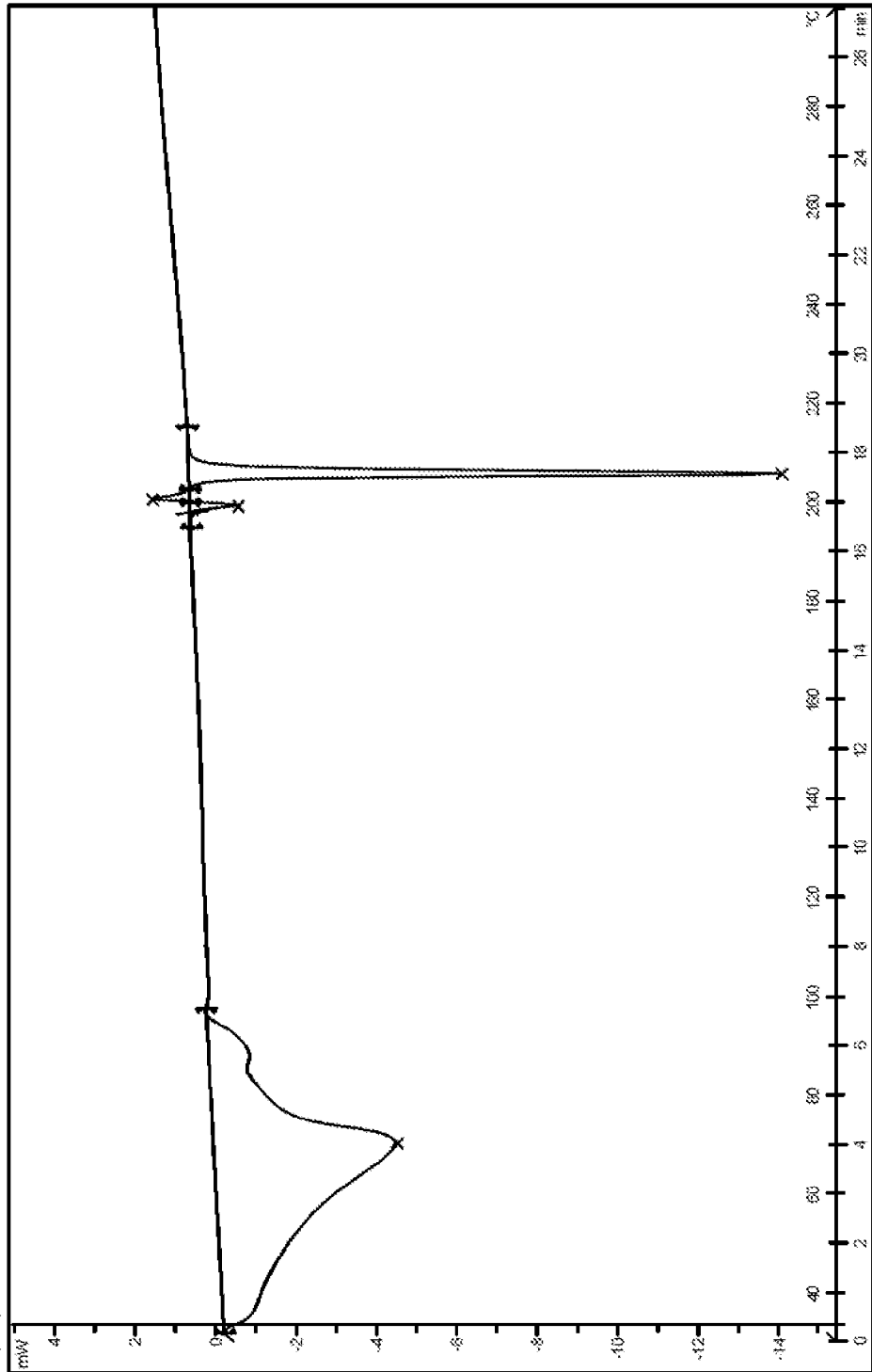


FIG. 29

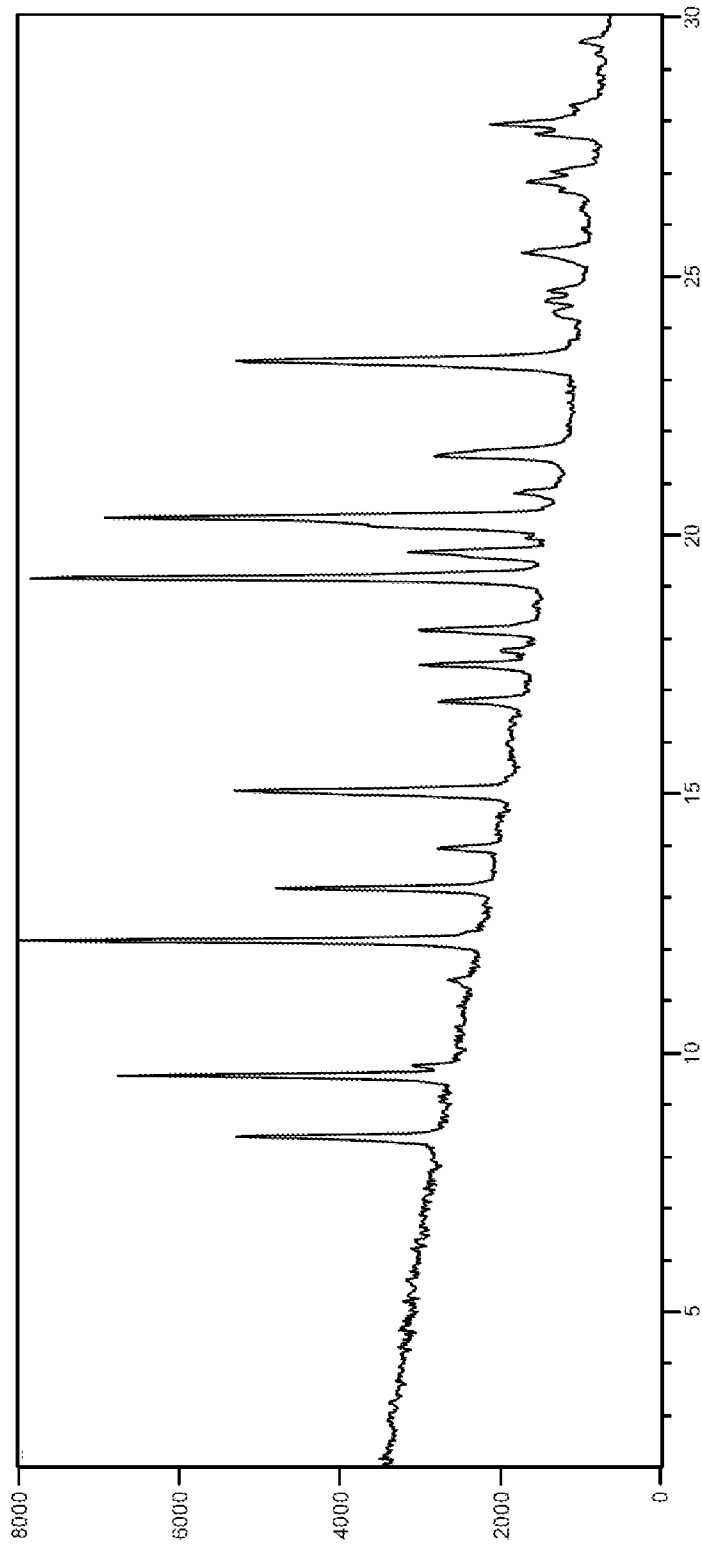


FIG. 30

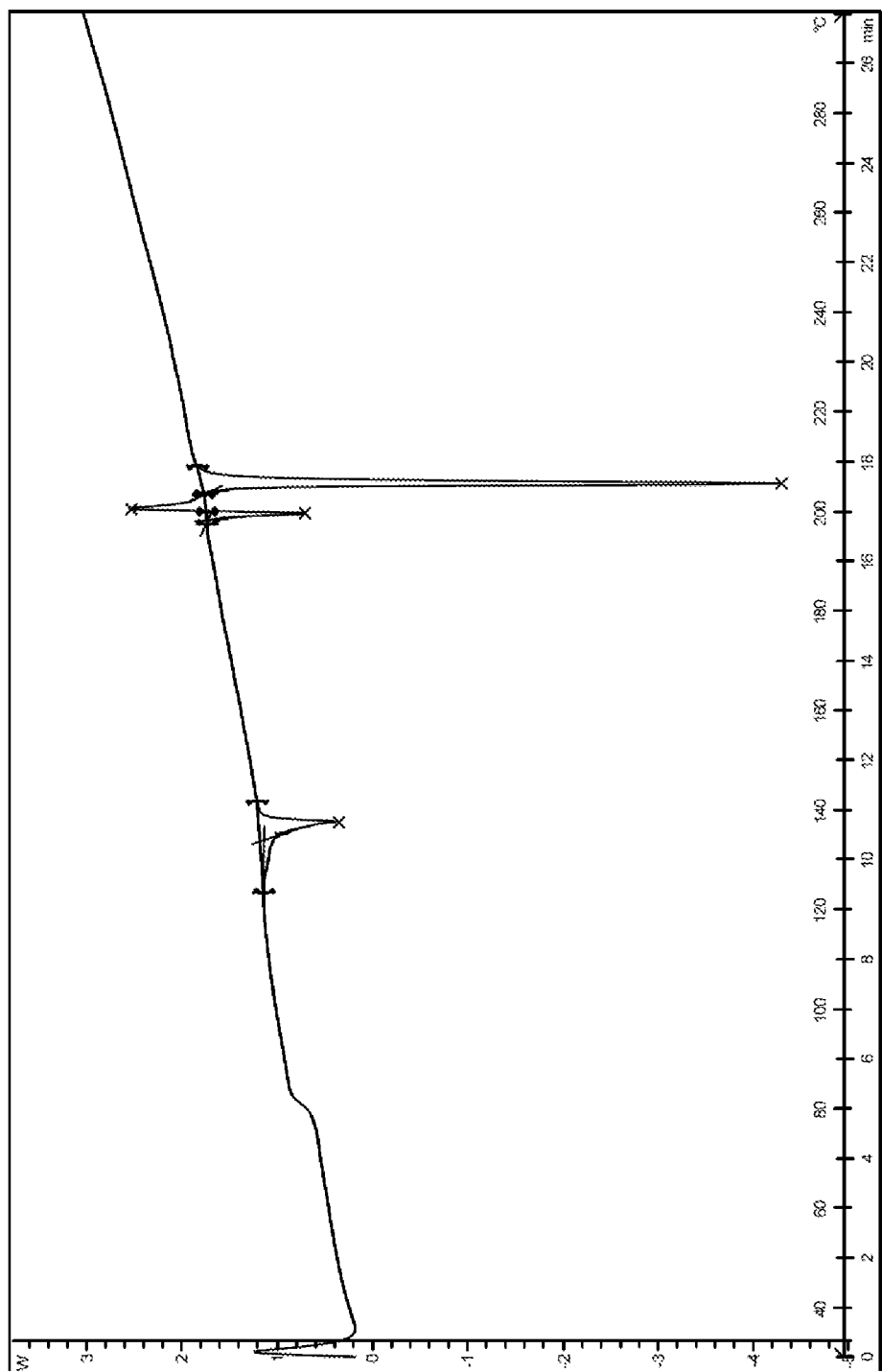


FIG. 31

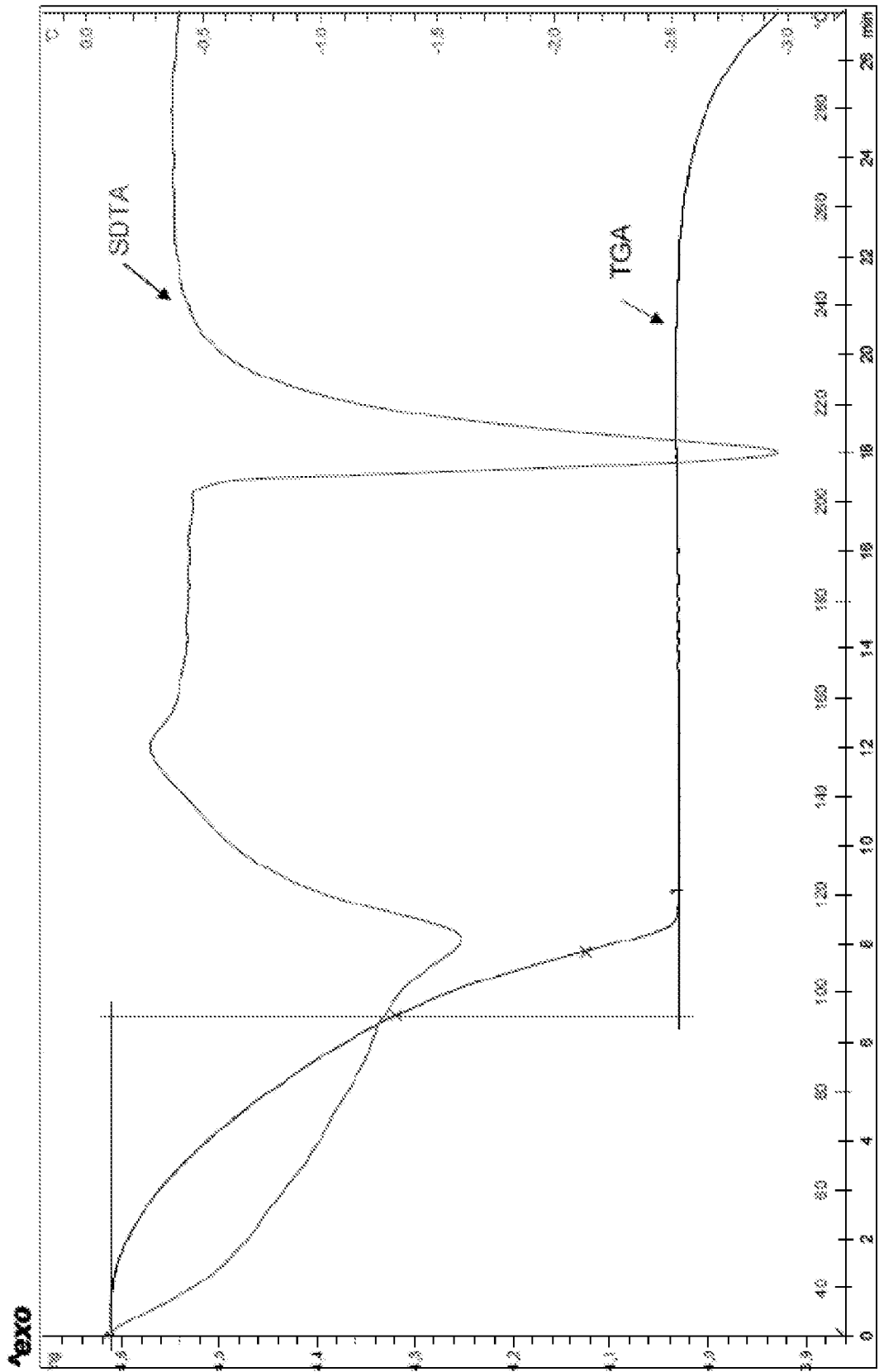


FIG. 32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2016/070560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D, A61K, C07B, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC,WPI,REGISTRY,HCAPLUS,BIOSIS,MEDLINE,EMBASE,XPESP,CHEMSPIDER,PUBMED

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/089425 A1 (FAES FARMA, S.A.) 30.10.2003, page 4, lines 13-15, 21-27; page 4, line 34-page 5, line 16; page 7, lines 4-24; examples 1-5.	1-29
X	WO 2014/026657 A2 (ZENTIVA, K.S.) 20.02.2014, pages 23-24, example 12.	1-29
A	SK 50032014 U (ZENTIVA, K.S.) 03.10.2014, (abstract) [online] [retrieved 03.09.2015]. Retrieved from: Database EPODOC/EPO.	1-29
A	CN 104447683 A (TIANJIN HANKANG PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY CO., LT) 25.03.2015 (abstract) [online] [retrieved 03.09.2015]. Retrieved from: Database EPODOC/EPO.	1-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
31/10/2016

Date of mailing of the international search report
(03.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
G. Esteban García

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2016/070560

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

C07B63/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

A61P5/04 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2016/070560

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2003/089425 A1	30.10.2003	KR20050005448 A	13.01.2005
		KR100673140B B1	22.01.2007
		CY1107564T T1	13.03.2013
		PE00862004 A1	27.04.2004
		PT1505066E E	30.03.2007
		AR039423 A1	16.02.2005
		US2010004285 A1	07.01.2010
		PA8571201 A1	10.12.2003
		UY27762 A1	30.09.2003
		US2005203141 A1	15.09.2005
		US7612095 B2	03.11.2009
		UA76866 C2	15.12.2005
		SK50202004 A3	05.05.2005
		SK288052B B6	01.03.2013
		SI1505066T T1	30.04.2007
		NZ536551 A	31.08.2006
		NO329327B B1	14.01.2005
		NO20044999 A	14.01.2005
		MXPA04010313 A	08.06.2005
		JP2005529120 A	29.09.2005
		JP5142448B B2	13.02.2013
		IL164645 A	30.11.2010
		HU0500241 A2	28.06.2005
		HU230032 B1	28.05.2015
		HRP20041048 A2	28.02.2005
		HRP20041048 A9	31.01.2013
		HK1072772 A1	09.03.2007
		ES2278018T T3	01.08.2007
		EP1505066 A1	09.02.2005
		EP1505066 B1	06.12.2006
		DK1505066T T3	19.03.2007
		DE60216641T T2	27.09.2007
		CZ20041122 A3	16.03.2005
CZ305162 B6	27.05.2015		
CN1628112 A	15.06.2005		
CN1290843C C	20.12.2006		
CA2484460 A1	30.10.2003		
CA2484460 C	29.09.2009		
BR0215703 A	01.02.2005		
BG108941 A	30.12.2005		
BG66302B B1	29.03.2013		
AU2002255017 A1	03.11.2003		
AU2002255017B B2	13.11.2008		
AT347550T T	15.12.2006		
-----	-----	-----	-----
WO 2014/026657 A2	20.02.2014	CZ20120551 A3	26.02.2014
-----	-----	-----	-----
SK 50032014U U1	03.10.2014	SK7066Y Y1	03.03.2015
-----	-----	-----	-----
CN 104447683 A	25.03.2015	NONE	-----
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2016/070560

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07D, A61K, C07B, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, REGISTRY, HCAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, CHEMSPIDER, PUBMED

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2003/089425 A1 (FAES FARMA, S.A.) 30.10.2003, página 4, líneas 13-15, 21-27; página 4, línea 34-página 5, línea 16; página 7, líneas 4-24; ejemplos 1-5.	1-29
X	WO 2014/026657 A2 (ZENTIVA, K.S.) 20.02.2014, páginas 23-24, ejemplo 12.	1-29
A	SK 50032014 U (ZENTIVA, K.S.) 03.10.2014, (resumen) [en línea] [recuperado el 03.09.2015]. Recuperado de: Base de datos EPODOC/EPO.	1-29
A	CN 104447683 A (TIANJIN HANKANG PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY CO., LT) 25.03.2015 (resumen) [en línea] [recuperado el 03.09.2015]. Recuperado de: Base de datos EPODOC/EPO.	1-29

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
31/10/2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
03 Noviembre 2016 (03.11.2016)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
G. Esteban García
Nº de teléfono 91 3495425

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

C07B63/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

A61P5/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2016/070560

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 2003/089425 A1	30.10.2003	KR20050005448 A	13.01.2005
		KR100673140B B1	22.01.2007
		CY1107564T T1	13.03.2013
		PE00862004 A1	27.04.2004
		PT1505066E E	30.03.2007
		AR039423 A1	16.02.2005
		US2010004285 A1	07.01.2010
		PA8571201 A1	10.12.2003
		UY27762 A1	30.09.2003
		US2005203141 A1	15.09.2005
		US7612095 B2	03.11.2009
		UA76866 C2	15.12.2005
		SK50202004 A3	05.05.2005
		SK288052B B6	01.03.2013
		SI1505066T T1	30.04.2007
		NZ536551 A	31.08.2006
		NO329327B B1	14.01.2005
		NO20044999 A	14.01.2005
		MXPA04010313 A	08.06.2005
		JP2005529120 A	29.09.2005
		JP5142448B B2	13.02.2013
		IL164645 A	30.11.2010
		HU0500241 A2	28.06.2005
		HU230032 B1	28.05.2015
		HRP20041048 A2	28.02.2005
		HRP20041048 A9	31.01.2013
		HK1072772 A1	09.03.2007
		ES2278018T T3	01.08.2007
		EP1505066 A1	09.02.2005
		EP1505066 B1	06.12.2006
		DK1505066T T3	19.03.2007
		DE60216641T T2	27.09.2007
		CZ20041122 A3	16.03.2005
CZ305162 B6	27.05.2015		
CN1628112 A	15.06.2005		
CN1290843C C	20.12.2006		
CA2484460 A1	30.10.2003		
CA2484460 C	29.09.2009		
BR0215703 A	01.02.2005		
BG108941 A	30.12.2005		
BG66302B B1	29.03.2013		
AU2002255017 A1	03.11.2003		
AU2002255017B B2	13.11.2008		
AT347550T T	15.12.2006		
-----	-----	-----	-----
WO 2014/026657 A2	20.02.2014	CZ20120551 A3	26.02.2014
-----	-----	-----	-----
SK 50032014U U1	03.10.2014	SK7066Y Y1	03.03.2015
-----	-----	-----	-----
CN 104447683 A	25.03.2015	NINGUNO	-----
-----	-----	-----	-----