

COMPOSICIÓN DE BILASTINA PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL UNA VEZ AL DÍA

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden bilastina y una β -ciclodextrina adecuadas para para administración parenteral una vez al día y a su uso como composiciones farmacéuticas antihistamínicas y antialérgicas.

10 ANTECEDENTES

- Los antihistamínicos son compuestos que se usan generalmente en el tratamiento sintomático de diferentes enfermedades o trastornos alérgicos dado que muchos de sus síntomas (picor de ojos, rinorrea, picor de piel, etc.) están provocados por la acción de histamina. De hecho, se han conocido desde hace mucho tiempo (algunos de ellos
- 15 incluso desde mediados del siglo veinte) para el tratamiento de numerosas enfermedades y procesos, tales como rinitis y conjuntivitis alérgica y no alérgica; urticaria aguda y crónica; control de picor y rascado de diversas causas dermatológicas (por ejemplo, picaduras, dermatitis) y no dermatológicas (por ejemplo, picor metabólico); tratamiento sintomático de infecciones respiratorias catarrales y tos no específica;
- 20 cinetosis, náuseas y mareo, y para el tratamiento secundario de insomnio y anorexia (falta de apetito).

Los antihistamínicos pueden administrarse normalmente por vía oral (como comprimidos, jarabes o gotas) o tópica (crema, colirios, pulverización nasal o gotas para los oídos).

- 25 Los antihistamínicos orales pueden ofrecer alivio de varios síntomas de alergia, sin embargo tienen un inicio de acción retardado en comparación con agentes oculares tópicos.

- La vía tópica es adecuada para ojos, nariz o enfermedad cutánea (colirios, pulverización nasal, crema, gel). Si los síntomas alérgicos son principalmente oculares, entonces los
- 30 tratamientos tópicos parecen ser los tratamientos de elección ya que tienen un inicio de acción más rápido (dentro del plazo de minutos) que los agentes sistémicos y, por tanto, pueden retrasar fácilmente la respuesta alérgica. Los agentes antihistamínicos tópicos también muestran menos efectos adversos debido a las dosis inferiores requeridas para

penetrar en la conjuntiva y los niveles en suero despreciables a partir del uso tópico. Sin embargo, el uso de agentes antihistamínicos tópicos está bastante limitado a reacciones alérgicas oculares, por tanto tales formulaciones tópicas no pueden aplicarse a un espectro más amplio de enfermedades con sus correspondientes síntomas.

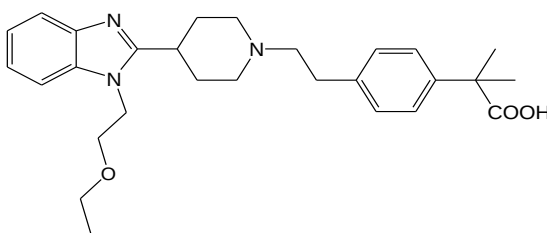
- 5 La vía parenteral se emplea habitualmente para la prevención o el tratamiento de episodios graves y agudos de alergia. Esta vía sólo es posible con algunos antihistamínicos de primera generación, que se sabe que provocan sedación y alteración cognitiva y psicomotora. Actualmente faltan opciones eficaces y bien toleradas para tratamiento parenteral, especialmente formulaciones adecuadas para el
- 10 tratamiento a corto plazo como monoterapia, o para casos intensos de reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina, cuando se requiere acción inmediata o cuando se prefiere una formulación parenteral.

Los documentos EP 0818454 A1 y EP 0580541 A1 dan a conocer compuestos de bencimidazol con actividad antihistamínica H_1 selectiva y libres de efectos

15 arritmogénicos. La solicitud de patente EP 3040334 A1 también da a conocer compuestos de bencimidazol que tienen una potente actividad antihistamínica H_1 selectiva, libres de actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.

Un compuesto particular con las propiedades anteriores es ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil}etil)fenil]-2-metilpropanoico,

20 conocido como bilastina, que tiene la fórmula:



y desarrollado por Faes Farma, España. Bilastina es un compuesto de bencimidazol antagonista de H_1 de segunda generación sin efectos secundarios sedantes, sin efectos

25 cardiotóxicos y sin metabolismo hepático. Además, bilastina ha demostrado ser eficaz para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica y urticaria.

El documento WO 2019/141563 da a conocer composiciones farmacéuticas oftálmicas que contienen bilastina. Estas composiciones requieren la presencia de un agente

gelificante para que la composición proporcione una acción prolongada en el ojo y, por tanto, no serán adecuadas para administración parenteral.

En caso de urgencia por alergia, concretamente un acontecimiento intenso de reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por histamina, se requiere una acción inmediata ya que las formulaciones tópicas pueden no ser suficientemente eficaces mientras que los agentes antihistamínicos orales pueden no actuar dentro de un intervalo de tiempo razonable. La administración parenteral de antihistamínicos puede proporcionar una solución a la falta de agentes para urgencia por alergia, en particular, las formulaciones intravenosas e intramusculares parecen adecuadas para un tratamiento rápido y eficaz de episodios agudos de alergia. Hasta ahora, sólo se conocen tres agentes antihistamínicos inyectables: dexclorfeniramina (nombre comercial Polaramine®), clorhidrato de cetirizina (nombre comercial Quzyttir®) y difenhidramina (nombre comercial Benadryl®, retirado del mercado estadounidense, y varias formulaciones genéricas).

Dexclorfeniramina es un agente antihistamínico convencional para acontecimientos de urgencia por alergia. Es el único antihistamínico inyectable regulado en Europa, sin embargo, como otros agentes antihistamínicos H₁ de primera generación, puede inducir cansancio extremo, mareo o somnolencia. En algunos casos, pueden necesitarse hasta cuatro dosis de dexclorfeniramina al día.

Cetirizina es un compuesto antihistamínico de segunda generación que se aprobó por la FDA para administración intravenosa en octubre de 2019.

Difenhidramina es un antihistamínico H₁ de primera generación y se ha aprobado por la FDA como formulación inyectable en una concentración de 50 mg de clorhidrato de difenhidramina por ml, sin embargo, como otros agentes antihistamínicos H₁ de primera generación, puede inducir cansancio extremo, mareo o somnolencia. En algunos casos, pueden necesitarse hasta ocho dosis de dexclorfeniramina al día.

Otras divulgaciones en la técnica que abordan el tratamiento de síntomas alérgicos de urgencia mediante administración de formulaciones antihistamínicas parenterales son bastante poco frecuentes.

El documento EP1005865B1 da a conocer un procedimiento para producir una composición antihistamínica y antialérgica que comprende 1) producir una combinación en polvo fino de nimesulida y cetirizina y 2) disolver la combinación uniforme en

disolvente adecuado para administración parenteral a una temperatura de entre 25 y 35 °C.

R. Corcóstegui *et al.* (Drugs R D 2006, 7(4), 219-231) compara las propiedades antihistamínicas y antialérgicas *in vivo* de bilastina, cetirizina y fexofenadina por diferentes vías de administraciones (oral e intravenosa) en diversos modelos de animales. Se administró bilastina a ratas por vía intravenosa en una disolución en ácido tartárico cinco minutos antes de inducir pápulas mediante inyección intradérmica de histamina y se determinó el aumento resultante de la permeabilidad capilar como medida de la intensidad de la reacción alérgica mediada por histamina. Debido a la baja solubilidad en agua de bilastina (aproximadamente 0,5 mg/ml a pH 5-8), se requerirá un gran volumen de la composición de bilastina dada a conocer en este documento para administrar una dosis terapéuticamente eficaz, lo cual evitará su administración parenteral eficiente y el desarrollo de una formulación parenteral farmacéuticamente aceptable. Evidentemente, una composición de este tipo no será adecuada para una administración una vez al día.

En la técnica no se conoce una composición parenteral con un pH óptimo que contenga una alta concentración de bilastina adecuada para tratamiento/prevenición una vez al día como monoterapia o para tratamiento/prevenición de casos intensos de reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina de tipo I (tales como urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, anafilaxia o angioedema).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que las formulaciones parenterales de la invención dan como resultado un rápido inicio de acción farmacológica, eficacia muy alta y sin efectos secundarios (las formulaciones son prácticamente tan seguras como el placebo y no generan cansancio ni somnolencia a diferencia de formulaciones comercializadas conocidas).

Estas composiciones permiten una concentración muy alta de bilastina y a un pH adecuado para administración parenteral.

De manera inesperada, se encontró que la formulación de la invención era más eficiente que las formulaciones comercializadas conocidas. En particular, la formulación de la invención mostró resultados de eficacia mejores que la administración intramuscular de

Polaramine®, un fuerte agente antihistamínico para acontecimientos de urgencia por alergia que puede inducir cansancio extremo, mareo o somnolencia. De manera notable, la formulación de la invención no induce cansancio, mareo ni somnolencia.

5 También de manera inesperada, cuando se administra por vías intravenosa o intramuscular, la formulación de la invención da como resultado al menos uno de inicio de acción farmacológica mejorado, eficacia mejorada o menos efectos secundarios, en comparación con otras composiciones de bilastina, en comparación con otras vías de administración o en comparación con otras composiciones antihistamínicas administradas por vías de administración similares.

10 Adicionalmente, se ha encontrado que la composición de la invención es eficaz dentro del plazo de 15 minutos tras la administración y se mantiene durante 24 horas, lo cual hace que sea particularmente útil cuando se requiere una acción inmediata, por ejemplo en la prevención/tratamiento de reacciones de hipersensibilidad de tipo I agudas o bien sola o bien como terapia complementaria.

15 Además, debido a la eficacia mantenida durante hasta 24 horas, la composición de la invención puede usarse para administración una vez al día a diferencia de los tratamientos antihistamínicos inyectables actuales.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica parenteral acuosa que comprende:

- 20 a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina,
- 25 (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, y
- en la que el valor de pH de la composición es de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo, y en la que parenteral se selecciona de intravenosa o intramuscular.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso como medicamento.

30

En un aspecto adicional, la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos.

Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención.
- 10 Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se describen adicionalmente a continuación en la descripción y se definen en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La figura 1 muestra las curvas de concentración media en plasma/tiempo (0 – 24 h) para: a) bilastina oral (Bilaxten®), b) bilastina intramuscular (i.m.), c) Polaramine® intramuscular (i.m.) y d) bilastina intravenosa (i.v.).

- La figura 2 es un gráfico que muestra la comparación de bilastina i.m., bilastina i.v., Polaramine® i.m., bilastina oral y placebo en la reducción en % del área de roncha provocada por inyección de histamina con respecto al nivel inicial. Curva de bilastina i.m.: $P \leq 0,001$ frente a Polaramine® i.m. (puntos de datos de tiempo $\geq 30'$) y ns a 15' (ns: no significativo, $P > 0,05$); $P \leq 0,001$ frente a bilastina i.v. (15', 30' y 12 h), $P > 0,05$ para el resto de los puntos de datos; $P \leq 0,001$ frente a placebo (todos los datos de tiempo). Curva de bilastina i.v.: $P \leq 0,001$ frente a Polaramine® i.m. (15'-12 h), $P \leq 0,05$ (24 h); $P \leq 0,001$ (15'-12 h), $P = 0,002$ (24 h) frente a placebo. Curva de bilastina oral: $P \leq 0,001$ (30', 45'), $P \leq 0,05$ (15', 1 h), ns (resto) frente a bilastina i.m.; $P \leq 0,001$ (15'-1 h), $P \leq 0,05$ (12 h), ns (resto) frente a bilastina i.v.; $P \leq 0,001$ (1 h-12 h), $P \leq 0,05$ (24 h), ns (resto) frente a Polaramine® i.m.; $P \leq 0,001$ (45'-24 h), $P \leq 0,05$ (15', 30') frente a placebo. Curva de Polaramine® i.m.: $P \leq 0,001$ (15'-4 h, 9 h), $P \leq 0,05$ (12 h, 24 h), ns (6 h) frente a placebo.

- La figura 3 es un gráfico que muestra la comparación de bilastina i.m., bilastina i.v., Polaramine® i.m., bilastina oral y placebo en la reducción en % del área de eritema provocado por la inyección de histamina con respecto al nivel inicial. Curva de bilastina i.m.: $P \leq 0,001$ frente a Polaramine® i.m. (45'-24 h) y ns a 15' y 30'; $P \leq$

0,001 (15', 30' y 45'), $P \leq 0,05$ (1 h), ns para el resto de los puntos de datos frente a bilastina i.v.; $P \leq 0,001$ frente a placebo (todos los datos de tiempo). Curva de bilastina i.v.: $P \leq 0,001$ frente a Polaramine® i.m. (15'-24 h); $P \leq 0,001$ (15'-24 h) frente a placebo. Curva de bilastina oral: $P \leq 0,001$ (45', 1 h), $P \leq 0,05$ (15', 30', 24 h), ns (resto) frente a bilastina i.m.; $P \leq 0,001$ (15'-1 h), $P \leq 0,05$ (2 h, 24 h), ns (resto) frente a bilastina i.v.; $P \leq 0,001$ (2 h-24 h), $P \leq 0,05$ (15', 30', 1 h), ns (45') frente a Polaramine® i.m.; $P \leq 0,001$ (45'-24 h), $P \leq 0,05$ (30'), ns (15') frente a placebo. Curva de Polaramine® i.m.: $P \leq 0,001$ (30', 45'), $P \leq 0,05$ (15', 1 h, 4 h - 24 h), ns (2 h) frente a placebo.

- 10 La figura 4 es un gráfico que muestra la comparación de bilastina i.m., bilastina i.v., Polaramine® i.m., bilastina oral y placebo en la reducción en % de los valores de EVA (escala visual analógica) relacionados con la sensación de picor provocada por la inyección de histamina con respecto al nivel inicial. Curva de bilastina i.m.: $P \leq 0,001$ (2 h-9 h) y ns (resto) frente a Polaramine® i.m.; ns frente a bilastina i.v. para todos los puntos de datos de tiempo; $P \leq 0,001$ (2 h, 4 h), $P \leq 0,05$ (1 h, 6 h, 9 h), ns (resto) frente a placebo. Curva de bilastina i.v.: $P \leq 0,05$ (2 h, 4 h, 6 h), ns (resto) frente a Polaramine® i.m.; $P \leq 0,001$ (2 h), $P \leq 0,05$ (1 h, 4 h), ns (resto) frente a placebo. Curva de bilastina oral: ns frente a bilastina i.m. (todos los puntos de datos); ns frente a bilastina i.v. (todos los puntos de datos); $P \leq 0,001$ (9 h), $P \leq 0,05$ (2 h, 4 h, 6 h, 12 h), ns (resto) frente a Polaramine® i.m.; $P \leq 0,05$ (2 h-24 h), ns (15'-1 h) frente a placebo. Curva de Polaramine® i.m.: $P \leq 0,05$ (15'), ns (resto) frente a placebo.

- La figura 5 muestra el aumento de valores absolutos de percepción de somnolencia con respecto al nivel inicial cuando se usa bilastina i.m., bilastina i.v., Polaramine® i.m., bilastina oral y placebo. Curva de bilastina i.m.: $P \leq 0,05$ frente a Polaramine® i.m.; ns frente a bilastina i.v. y placebo. Curva de bilastina i.v.: ns frente a Polaramine® i.m.; ns frente a placebo. Curva de bilastina oral: ns frente a bilastina i.m., bilastina i.v. y placebo (3 h y 1,5 h); $P \leq 0,05$ frente a Polaramine® i.m. (1,5 h y 3 h). Curva de Polaramine® i.m.: $P \leq 0,05$ (1,5 h), ns (3 h) frente a placebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 30 El término "alquilo" se refiere a un derivado de alcano lineal o ramificado que contiene desde 1 hasta 6 ("alquilo C₁-C₆"), preferiblemente desde 1 hasta 3 ("alquilo C₁-C₃"), átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace

sencillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una
5 reacción alérgica o una reacción desfavorable similar tal como trastornos gástricos, mareo y similares, cuando se administran a un ser humano o animal. Preferiblemente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por una agencia reguladora de un gobierno estatal o federal o está incluido en la farmacopea de los EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más
10 particularmente en seres humanos.

En la presente solicitud, todos los porcentajes dados a conocer se refieren a porcentaje en p/v a menos que se mencione lo contrario.

Cuando se indica un intervalo en el presente documento, los límites tanto inferior como superior están incluidos en dicho intervalo.

15 Todas las realizaciones dadas a conocer en relación con un aspecto de la invención pueden aplicarse a los otros aspectos.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que la combinación de bilastina con al menos una β -ciclodextrina resulta óptima para la administración parenteral, mostrando un rápido inicio de acción, prácticamente ningún efecto secundario
20 (especialmente en cuanto a somnolencia que caracteriza a otras formulaciones antihistamínicas inyectables actualmente aprobadas por agencias reguladoras) y una excelente acción prolongada a nivel sistémico que permite por primera vez proporcionar una formulación parenteral de una vez al día que comprende bilastina. Por tanto, cuando se administra por vías intravenosa o intramuscular, la formulación de la invención da
25 como resultado al menos uno de inicio de acción farmacológica mejorado, eficacia mejorada o menos efectos secundarios, en comparación con otras composiciones de bilastina, en comparación con otras vías de administración o en comparación con otras composiciones antihistamínicas administradas por vías de administración similares.

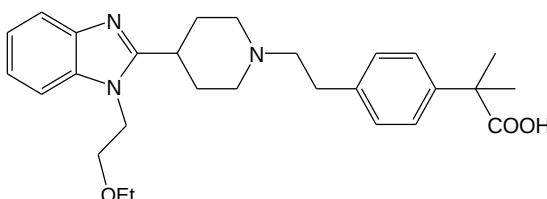
Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición
30 farmacéutica parenteral acuosa que comprende:

- a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y

- b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, y
- 5 en la que el valor de pH de la composición es de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo, y en la que parenteral se selecciona de intravenosa o intramuscular.

Bilastina

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



10

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Este compuesto es ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil}etil)fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como as bilastina. La síntesis de bilastina se ha descrito, por ejemplo, en los documentos EP 0818454 A1, EP 0580541 A1 y EP 3040334 A1.

- 15 La bilastina puede estar en forma de una sal o solvato, preferiblemente una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

A modo de ilustración, dichas sales pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales de metal, y pueden sintetizarse a partir del compuesto original por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto libre con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, canforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de base incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo,

20

25

30

etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

5 Debe entenderse que el término “solvato”, según esta invención, significa cualquier forma del compuesto activo que tiene otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) unida al mismo mediante enlaces no covalentes. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos. En el estado de la técnica se conocen de manera general métodos de solvatación.

10 También se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en cuanto a la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por un nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del alcance de esta invención.

15 En una realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 0,96 % y el 2,60 % p/v. Una concentración de entre el 0,96 % y el 2,60 % p/v significa que hay entre 9,6 mg y 26,0 mg de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en 1 ml de composición acuosa. En una
20 realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 1 % y el 2,6 % p/v. En una realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 1,00 % y el 2,60 % p/v.

25 En una realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 0,96 % y el 1,5 % p/v. En una realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 0,96 % y el 1,50 % p/v. En
30 otra realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 1,0 % y el 1,4 % p/v. En otra realización, bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la composición farmacéutica de la invención a una concentración de entre el 1,00 % y el 1,40 % p/v. En

una realización, la composición comprende entre el 1,05 % p/v y el 1,35 % p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización adicional, comprende entre el 1,1 % p/v y el 1,3 % p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como, por ejemplo, entre el 1,14 % p/v y el 1,26 % p/v, o incluso el 1,2 % p/v. En una realización adicional, comprende entre el 1,10 % p/v y el 1,30 % p/v de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como, por ejemplo, entre el 1,14 % p/v y el 1,26 % p/v, o incluso el 1,20 % p/v.

En la presente invención, a menos que se mencione lo contrario o no resulte viable, debe considerarse que un valor está redondeado al último decimal indicado. Por ejemplo, un número tal como “1,10” comprende el intervalo de 1,095 a 1,104. Asimismo, un valor tal como “1,5” comprende el intervalo de 1,45 a 1,54 o un valor tal como “1,0” comprende el intervalo de 0,95 a 1,04.

La masa de bilastina puede calcularse a partir de los valores de % p/v en consecuencia. En una realización particular, la composición farmacéutica es una dosis unitaria. En una realización, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende desde 9,6 mg hasta 28,0 mg, o incluso desde 9,6 mg hasta 22,0 mg, de bilastina. En otra realización, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende desde 10 mg hasta 18 mg de bilastina, o desde 11 mg hasta 15 mg de bilastina.

En una realización, el volumen de la dosis unitaria de la composición de la invención es de desde 0,5 hasta 1,5 ml. En otra realización, el volumen de la dosis unitaria de la composición de la invención es de 0,8-1,5 ml o incluso de 0,8-1,2 ml.

El término “dosis unitaria” se refiere a la cantidad administrada a un sujeto o paciente en una única dosis.

Se ha encontrado que la β -ciclodextrina aumenta la solubilidad de bilastina, de modo que puede obtenerse una composición con una alta concentración de bilastina. La bilastina, o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, se disuelve completamente en la composición farmacéutica de la invención, es decir, sin ningún signo significativo de precipitación.

La concentración de bilastina puede determinarse, por ejemplo, mediante espectrofotometría UV a 254 nm.

En una realización, la bilastina o una sal o solvato de la misma es el único principio farmacéutico activo en la composición de la invención.

Ciclodextrinas

Una ciclodextrina (CD) es una estructura cíclica compuesta por 5 o más unidades de β -D-glucopiranosas unidas en las posiciones 1,4, que tiene normalmente 6 (α -ciclodextrina), 7 (β -ciclodextrina), 8 (γ -ciclodextrina) o 9 (δ -ciclodextrina) unidades de
 5 azúcar en una molécula de ciclodextrina.

El valor de MS (grado de sustitución molar promedio) es el número promedio de moles de grupos sustituyentes por mol de glucopiranosas. Por ejemplo, en el caso de β -ciclodextrinas, el grado de sustitución/modificación (DS) es el número promedio de sustituyentes por núcleo de β -ciclodextrina y puede calcularse multiplicando el valor de
 10 MS por 7 (la β -ciclodextrina comprende 7 unidades de azúcar por molécula de ciclodextrina).

Tanto las ciclodextrinas amorfas como las cristalinas están dentro del alcance de la presente solicitud. Tal como se usa en el presente documento, el término "ciclodextrina" puede referirse a una ciclodextrina o a un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas
 15 están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de ciclodextrinas incluyen, pero no se limitan a, α , β , γ y δ -ciclodextrinas modificadas o sin modificar.

Las ciclodextrinas de la presente invención son β -ciclodextrinas. Los derivados de ciclodextrinas y particularmente de las β -ciclodextrinas de la invención incluyen aquellos
 20 en los que algunos o la totalidad de los grupos OH se convierten en grupos OR. Dichos derivados incluyen aquellos con grupos alquilo C_{1-6} tales como, por ejemplo, ciclodextrinas metiladas, etiladas, propiladas y butiladas, en las que R es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo; y aquellos con grupos sustituidos con hidroxialquilo C_1-C_6 tales como, por ejemplo, hidroxipropil-ciclodextrinas o hidroxietil-ciclodextrinas, en los
 25 que R es un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, ciclodextrinas ramificadas tales como ciclodextrinas unidas a maltosa; ciclodextrinas catiónicas; amonio cuaternario; ciclodextrinas aniónicas tales como carboximetil-ciclodextrinas, sulfatos de ciclodextrina y succinatos de ciclodextrina; ciclodextrinas anfóteras tales como carboximetil/(amonio cuaternario)-ciclodextrinas. Otras modificaciones específicas incluyen uno o más restos
 30 hidroxialquil éter (por ejemplo, R es alquilenhidroxilo C_{1-6}); restos (sulfoalquil C_{1-6}) éter (por ejemplo, R es (alquilen C_{2-6}) SO_3^-); restos carboxialquilo C_1-C_6 (por ejemplo, R es $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } C_{1-6}$); restos fenoxilo sustituidos; restos triptófano; o mezclas de los mismos. El número total de grupos OR por molécula de ciclodextrina se define como el grado de sustitución/modificación.

En la presente invención, la β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas.

- 5 En una realización, la β -ciclodextrina es una alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina. Las alquil- β -ciclodextrinas preferidas incluyen metil- β -ciclodextrina; dimetil- β -ciclodextrina; trimetil- β -ciclodextrina; etil- β -ciclodextrina; dietil- β -ciclodextrina; propil- β -ciclodextrina; y butil- β -ciclodextrina. En una realización más preferida, la β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en metil- β -ciclodextrina o dimetil- β -ciclodextrina. En el contexto de
10 la presente invención, cuando se usa el término “alquil- β -ciclodextrina”, se pretende que incluya β -ciclodextrinas en las que el resto alquilo está opcionalmente sustituido, pero excluyendo las hidroxialquil- β -ciclodextrinas.

La alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina tiene preferiblemente un grado de sustitución/modificación de desde 1 hasta 18, desde 3 hasta 16, desde 4 hasta 14,
15 desde 4 hasta 12,6 y más preferiblemente desde 4 hasta 6.

En otra realización, la β -ciclodextrina es una hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina. Las hidroxialquil- β -ciclodextrinas preferidas incluyen hidroxietil- β -ciclodextrina; hidroxipropil- β -ciclodextrina (que es equivalente a 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina) y 2-hidroxibutil- β -ciclodextrina. En una realización más preferida, la β -ciclodextrina es hidroxipropil- β -
20 ciclodextrina (2-hidroxipropil- β -ciclodextrina; HPBCD o HP- β -CD).

La hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, y particularmente la hidroxipropil- β -ciclodextrina, tiene preferiblemente un grado de sustitución/modificación de desde 1 hasta 14, más preferiblemente desde 2 hasta 8. En una realización adicional, tiene un grado de sustitución de desde 3 hasta 7, preferiblemente desde 3 hasta 6.

- 25 En una realización, la hidroxialquil- β -ciclodextrina, y particularmente la hidroxipropil- β -ciclodextrina, tiene preferiblemente un grado de sustitución molar promedio de desde 0,42 hasta 0,86, o desde 0,50 hasta 0,75.

En una realización adicional, la β -ciclodextrina es una carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina. Las carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrinas preferidas para su uso en el
30 presente documento incluyen carboximetil- β -ciclodextrina y (2-carboxietil)- β -ciclodextrina.

En una realización adicional, la β -ciclodextrina es una (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina. Una (sulfoalquil éter)- β -ciclodextrina preferida para su uso en el presente documento es (sulfobutil éter)- β -ciclodextrina.

La (sulfoalquil éter)- β -ciclodextrina tiene preferiblemente un grado de
5 sustitución/modificación de desde 1 hasta 14, preferiblemente desde 1 hasta 7.

En una realización, la β -ciclodextrina se selecciona del grupo que consiste en alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas.

En una realización preferida, la β -ciclodextrina es una β -ciclodextrina
10 farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la β -ciclodextrina está presente en la composición en una cantidad de desde el 10 % hasta el 30 % p/v. En este caso, p/v significa concentración en porcentaje en peso/volumen (g/100 ml), por ejemplo cuando la β -ciclodextrina está presente en la composición en una cantidad de desde el 10 % hasta el 30 % p/v,
15 significa que hay entre 100 mg y 300 mg de β -ciclodextrina por 1 ml de composición acuosa.

En realizaciones específicas, la β -ciclodextrina está presente en una cantidad de entre el 10 % y el 25 % p/v. En otra realización, la β -ciclodextrina está presente en una cantidad de entre el 12 % p/v y el 22 % p/v, o entre el 15 % p/v y el 20 % p/v. En una
20 realización adicional, la β -ciclodextrina está presente en una cantidad de entre el 16 % y el 18 % p/v, tal como, por ejemplo, el 17 % p/v.

En una realización adicional, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende 100-330 mg de la β -ciclodextrina. En otra realización, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende 100-200 mg de la β -ciclodextrina, o
25 incluso 150-200 mg de la β -ciclodextrina.

En una realización adicional, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende 9,6-28 mg de bilastina y 100-330 mg de la β -ciclodextrina. En otra realización, la composición farmacéutica es una dosis unitaria que comprende 10-18 mg de bilastina, o 11-15 mg de bilastina, y 100-200 mg de la β -ciclodextrina, o incluso 150-
30 200 mg de la β -ciclodextrina.

pH

- La composición farmacéutica acuosa de la invención se ha desarrollado para usos y/o administración parenterales, es decir la composición farmacéutica parenteral acuosa está adaptada para estos fines. El pH es un aspecto importante de las preparaciones parenterales que debe tener un pH próximo al fisiológico. Sin embargo, puede
- 5 encontrarse un compromiso entre el pH que garantiza la estabilidad del principio activo y el fisiológico, ya que el pH puede tener una influencia sobre la estabilidad de la preparación. El intervalo aceptable es pH 3 - 9 para inyección intravenosa e intramuscular debido a un posible problema de irritación. Un pH no adecuado puede fomentar irritación local y un aumento del dolor durante la administración.
- 10 En una realización, la composición farmacéutica tiene un valor de pH comprendido entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior. En una realización, la composición farmacéutica tiene un valor de pH comprendido entre 4,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior. En otra realización, la composición farmacéutica tiene un valor de pH comprendido entre 4,0 y 7,0, incluyéndose los límites
- 15 tanto inferior como superior. En una realización adicional, la composición de la invención tiene un valor de pH de entre 4,0 y 6,0, incluyéndose los límites tanto inferior como superior, tal como, por ejemplo, entre 4,5 y 5,5. En algunas realizaciones, el pH de la composición de la invención es de 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1,
- 20 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1 ó 7,2.
- En una realización, el pH de la composición es de 5. En el contexto de valores de pH, debe entenderse fácilmente que un valor de pH de 5 también puede identificarse como que corresponde a un intervalo de pH de desde 4,5 hasta 5,4.
- La composición puede comprender un agente de ajuste del pH para obtener el valor de
- 25 pH deseado de la composición.
- En una realización, la composición comprende un agente de ajuste del pH seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente de ajuste del pH se selecciona de ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido acético,
- 30 y mezclas de los mismos; más preferiblemente es ácido clorhídrico, tal como ácido clorhídrico concentrado (al 37 % p/p).

El pH puede determinarse midiendo el pH directamente en la composición usando métodos convencionales, por ejemplo usando un electrodo de pH, preferiblemente a 23 °C.

Realizaciones adicionales

- 5 La composición de la invención comprende además el resto de agua. Es decir, comprende agua hasta alcanzar el volumen final deseado de la composición.

El agua en la composición de la invención es preferiblemente agua para inyección, tal como agua para inyección destilada y/o estéril.

- 10 El término “agua para inyección” se refiere a agua que está purificada de tal manera que es adecuada para su administración parenteral; tal como agua que cumple con los requisitos de la USP (o equivalente extranjero) para agua para inyección.

- La composición de la invención puede comprender portadores o excipientes parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales. Los excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, a modo de ejemplos
15 no limitativos, conservantes, incluyendo conservantes antimicrobianos y conservantes químicos, agentes de tonicidad, agentes tamponantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes de carga, agentes solubilizantes, tensioactivos, codisolventes y combinaciones de los mismos. Se describen portadores o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 21^a
20 edición, 2005.

Los conservantes pueden incluir cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, ácido benzoico, clorobutanol, m-cresol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenol, 2-fenoxietanol, nitrato fenil-mercúrico, acetato fenil-mercúrico, borato fenil-mercúrico, timerosal y mezclas de los mismos.

- 25 Los agentes de tonicidad normalmente usados son cloruro de sodio, dextrosa, glicerol, glicerina, manitol, cloruro de potasio, propilenglicol y mezclas de los mismos.

- Los agentes tamponantes pueden incluir citrato ácido/de sodio/ de disodio/ de trisodio, fosfato ácido/de sodio/de potasio, sodio/ácido acético/ácido acético glacial/acetato de amonio, hidróxido de sodio, trisacetato, sulfato de amonio, hidróxido de amonio,
30 arginina, ácido bencenosulfónico, benzoato de sodio/ácido, bicarbonato de sodio, ácido bórico/sodio, carbonato de sodio, dióxido de carbono, dietanolamina, glucono-delta-lactona, glicina/glicina HCl, histidina/histidina HCl, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

lisina, ácido maleico, meglumina, ácido metanosulfónico, monoetanolamina, succinato de sodio/disodio, ácido sulfúrico, tartrato de sodio/ácido, trometamina y mezclas de los mismos.

Los antioxidantes pueden incluir ácido ascórbico, acetilcisteína, palmitato de ascorbilo,
 5 ascorbato de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido cítrico, monotioglicerol, sales de ácido sulfuroso (bisulfito, metabisulfito), metionina, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, acetona-metabisulfito, clorhidrato de cisteína, ditionito de sodio, ácido gentísico, glutamato de sodio, glutatión, tioglicerol, galato de propilo, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio,
 10 tiourea, alfa-tocoferol y mezclas de los mismos.

Los agentes quelantes pueden incluir edetato de disodio, edetato de sodio, edetato de calcio y disodio, DTPA, ácido cítrico monohidratado, versetamida de calcio, calteridol, ácido etilendiaminatetraacético y mezclas de los mismos.

Los agentes de carga pueden incluir manitol, sacarosa, lactosa, dextrano, trehalosa,
 15 sorbitol, glucosa, rafinosa, glicina, histidina y mezclas de los mismos.

Los agentes solubilizantes, tensioactivos y codisolventes pueden incluir tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80), monooleato de sorbitano, monolaurato de polioxietilensorbitano (Tween 20), lecitina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic), y alcoholes tales como etanol, benzoato de
 20 bencilo, dimetilacetamida, glicerina, sorbitol, polietilenglicol, pirrolidona, propilenglicol, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, acetite de cártamo, acetite de sésamo, acetite de cacahuete, acetite de semilla de amapola, acetite vegetal y mezclas de los mismos.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención puede comprender
 25 portadores o excipientes parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales en una cantidad de desde el 0 hasta el 50 % p/v, desde el 0 hasta el 40 % p/v o incluso desde el 0 hasta el 30 % p/v. Es decir, la composición puede no incluir portadores o excipientes parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales (0 % p/v) o puede incluir portadores o excipientes parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales
 30 en una cantidad máxima del 50 % p/v, el 40 % p/v o el 30 % p/v, respectivamente. En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención puede comprender portadores o excipientes parenterales farmacéuticamente aceptables

adicionales en una cantidad de desde el 0 hasta el 20 % p/v o incluso desde el 0 hasta el 10 % p/v.

La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo, diluyente o adyuvante que se administra con el principio activo.

- 5 En una realización, la composición de la invención no comprende un agente gelificante, tal como ácido hialurónico, goma gelana, goma guar, goma de semilla de algarrobo, ácido algínico, povidona, kappa-carragenanos, goma de alginato, dextrano, sulfato de dextrano, quitosano o una sal de los mismos.

En una realización particular, la composición de la invención no comprende ácido hialurónico o una sal del mismo.

En una realización, la composición de la invención consiste en:

- a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
- b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas,
- c) un agente de ajuste del pH para proporcionar un valor de pH de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo,
- d) agua para inyección, y
- e) opcionalmente, uno o más excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables seleccionados de conservantes, incluyendo conservantes antimicrobianos y conservantes químicos, agentes de tonicidad, agentes tamponantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes de carga, agentes solubilizantes, tensioactivos, codisolventes y mezclas de los mismos.

En una realización, los excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en la composición en una cantidad de desde el 0 hasta el 50 % p/v, o en una cantidad de desde el 0 hasta el 40 % p/v, o en una cantidad de desde el 0 hasta el 30 % p/v. En una realización, los excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en la composición en una cantidad de desde el 0 hasta el 20 % p/v, o en una cantidad de desde el 0 hasta el 10 % p/v.

Preferiblemente, el término uno o más se refiere a desde 1 hasta 5 o desde 1 hasta 4. En una realización, se refiere a 1, 2 ó 3.

Según una realización particular, la composición de la invención consiste en:

- a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
- b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas,
- c) un agente de ajuste del pH para proporcionar un valor de pH de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo, y
- d) agua para inyección.

En una realización, la composición farmacéutica de la invención es una composición farmacéutica de una vez al día.

- La composición farmacéutica de la invención es adecuada para administración parenteral. En particular, es adecuada para administración intramuscular o intravenosa; preferiblemente intramuscular.

El término “parenteral” se refiere a cualquier método de administrar un medicamento a un paciente que no implica el tracto digestivo. El término “parenteral” procede de las palabras griegas “para”, que significa junto a o además de, y “enteron”, que significa intestino.

En la presente invención, el término “parenteral” se selecciona del grupo que consiste en administración intramuscular y administración intravenosa.

- La presente invención se refiere a una composición antihistamínica que muestra un rápido inicio de acción. En este sentido, una vía de administración tal como intradérmica conducirá a un inicio de acción lento. En tal caso, los inventores creen que la presencia de excipientes tales como agentes gelificantes producirá un inicio de acción incluso más lento.

- En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención no es adecuada para administración subcutánea o administración intradérmica. En otra realización particular, la composición farmacéutica de la invención no es adecuada para al menos una de las siguientes: administración subcutánea, administración intratecal,

administración intraarterial, administración intradérmica, administración intraocular o administración subconjuntival.

Las vías de administración tanto subcutánea como intradérmica se administran por medio de inyecciones en la piel entre las capas epidérmica y dérmica. La subcutánea se administra generalmente a un ángulo de 45°, mientras que la intradérmica se administra habitualmente a un ángulo de desde 10° hasta 15°. En las vías de administración tanto subcutánea como intradérmica, los volúmenes inyectados son inferiores a 0,5 ml, habitualmente inferiores a 0,3 ml, preferiblemente inferiores a 0,2 ml. A diferencia de las vías de administración subcutánea o intradérmica, los volúmenes inyectados en las administraciones intramusculares o intravenosas son habitualmente iguales o superiores a 0,3 ml, 0,5 ml, 0,75 ml o 1 ml.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención es una administración parenteral, en la que los volúmenes inyectados están comprendidos entre 0,5 y 5 ml, entre 0,5 y 4 ml, entre 0,5 y 3 ml, entre 0,5 y 2 ml, entre 0,5 y 1,5 ml, preferiblemente entre 0,7 y 1,5 ml, más preferiblemente entre 0,8 y 1,2 ml, e incluso más preferiblemente entre 0,9 y 1,1 ml.

La presente invención se refiere a administración parenteral, que consiste en administración intramuscular o intravenosa. A diferencia de las vías de administración subcutánea o intradérmica, la administración intramuscular se administra a un ángulo de más de 45°, preferiblemente desde 70 hasta 90°, más preferiblemente desde 80 hasta 90°, lo más preferiblemente a un ángulo de 90°, con respecto a la piel. El experto conocerá fácilmente el ángulo requerido para administrar una composición de una manera intramuscular. La administración intravenosa se administra habitualmente a un ángulo de 25°.

Los sitios musculares habitualmente usados para administración intramuscular son los músculos de los glúteos, muslo u hombro.

Usos

Se ha encontrado que la bilastina es un antagonista del receptor de histamina H₁ y, por tanto, es útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejorar mediante antagonismo del receptor de histamina H₁.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, trastorno o estado susceptible de mejorar mediante antagonismo del receptor de histamina H_1 . Tales enfermedades, trastornos o estados son, por ejemplo, enfermedades alérgicas, trastornos alérgicos y síntomas derivados de alergias.

En una realización preferida, la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas, trastornos alérgicos o síntomas alérgicos. Preferiblemente, la enfermedad alérgica, trastorno alérgico o síntoma alérgico se selecciona de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica estacional, dermatitis, eccema, eritema, prurito, picazón, urticaria, urticaria crónica, asma, anafilaxia, urticaria aguda, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, angioedema, alergia alimentaria o alergia a medicamentos.

En una realización, la composición de la invención se usa en la prevención y/o el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina de tipo I, tales como rinitis alérgica, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, asma, dermatitis, urticaria, urticaria aguda, urticaria crónica, anafilaxia, angioedema, alergia alimentaria, alergia a medicamentos, rinitis alérgica estacional, eccema, eritema, prurito o picazón. En una realización preferida, la composición se usa en la prevención y/o el tratamiento de urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, anafilaxia o angioedema.

En la presente invención, la vía parenteral (i.m. o i.v.) puede emplearse para la prevención o el tratamiento de episodios graves y agudos de alergia. En una realización preferida, la composición de la invención se usa en el tratamiento a corto plazo de reacciones de hipersensibilidad mediadas por histamina de tipo I, preferiblemente, seleccionadas de urticaria aguda. También puede usarse en casos intensos como terapia adicional.

El concepto de tratamiento a corto plazo, asociado con un rápido inicio de acción, debe entenderse como un tratamiento cuyo efecto es perceptible dentro del plazo de los primeros 20 minutos tras el inicio de la administración, preferiblemente dentro del plazo de los primeros 15 minutos.

Debido al rápido inicio de acción de la composición de la invención y la eficacia muy alta, puede usarse en casos intensos o agudos y/o casos en los que se requiere una acción inmediata. La composición también es útil cuando se necesita o se prefiere administración parenteral, por ejemplo, en pacientes que no colaboran, con náuseas o
5 inconscientes. Además, debido a la duración de acción prolongada de la composición de la invención, puede administrarse como composición una vez al día.

El término “una vez al día” lo conocen bien los expertos en la técnica y se pretende que signifique la administración de una dosis a un sujeto una única vez al día, es decir, una vez aproximadamente cada 24 horas. Dicho de otro modo, una vez al día significa que
10 dos inyecciones intravenosas, o intramusculares, de la composición farmacéutica deben estar separadas en el tiempo al menos 24 horas.

Por tanto, en una realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas, trastornos alérgicos o síntomas alérgicos, en la que la
15 composición se administra una vez al día.

Generalmente, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención dependerá de la intensidad del trastorno que esté tratándose y/o previniéndose y del peso del enfermo. Sin embargo, una dosis diaria total típica puede estar en el intervalo de desde 9,6 mg hasta 15,0 mg de bilastina.

20 Por tanto, en una realización, la invención se refiere a la composición farmacéutica parenteral acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades alérgicas, trastornos alérgicos o síntomas alérgicos, en la que se administra una cantidad total de bilastina que oscila entre 9,6 mg y 15,0 mg al día; preferiblemente en la que se administra una cantidad total de bilastina que oscila entre
25 9,6 mg y 15,0 mg una vez al día.

En otra realización, la dosis diaria total de bilastina puede estar en el intervalo de desde 10,0 mg hasta 14,0 mg o desde 11,0 mg hasta 13,0 mg.

La composición farmacéutica parenteral de la invención puede usarse en la prevención y/o el tratamiento de un sujeto o paciente, en la que el sujeto o paciente es un mamífero,
30 preferiblemente un ser humano, incluyendo un ser humano de cualquier edad, raza y sexo. En una realización, la composición de la invención se usa como monoterapia para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades, trastornos o estados

anteriormente mencionados. Es decir, se usa bilastina como único principio farmacéutico activo en la prevención y/o el tratamiento.

En otra realización, la composición de la invención se usa como tratamiento complementario, es decir en combinación con otro principio farmacéutico activo. En una
5 realización, la composición de la invención se usa en combinación con epinefrina, agonistas β_2 (tales como salbutamol o albuterol), antihistamínicos H_2 (tales como cimetidina o famotidina), glucocorticoides (tales como dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona), vasopresores (tales como norepinefrina (noradrenalina), fenilefrina, dopamina, dobutamina o vasopresina) o glucagón, por ejemplo para el tratamiento de
10 enfermedades, trastornos o estados intensos, tales como anafilaxia.

La composición farmacéutica de la invención puede administrarse mediante administración parenteral. En una realización particular, se administra mediante administración intramuscular o intravenosa; preferiblemente intramuscular.

El término “tratamiento” o “tratar” en el contexto de esta memoria descriptiva significa la
15 administración de una composición según la invención para mejorar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. “Tratamiento” también abarca mejorar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

Se entiende que el término “mejorar” en el contexto de esta invención significa cualquier mejora en la situación del paciente tratado.

20 El término “prevención” o “prevenir” en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de una composición según la invención para reducir el riesgo de adquirir o desarrollar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad.

La expresión “composición farmacéutica parenteral acuosa” se refiere a una
25 composición farmacéutica líquida que comprende agua y adecuada para administración parenteral.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un medicamento que, cuando se administra, suministra una cantidad de uno o más agentes farmacéuticamente activos contenidos en el mismo para proporcionar un beneficio
30 terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o estado.

En una realización particular, la composición farmacéutica de la invención no es adecuada para usos cosméticos, es decir, no es adecuada para un uso no terapéutico.

Realizaciones particulares

5 Realización particular 1. Composición farmacéutica parenteral acuosa que comprende:

- a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - 10 b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, y
- en la que el valor de pH de la composición es de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo.

15 Realización particular 2. Composición farmacéutica según la realización particular 1, en la que la composición no comprende un agente gelificante.

Realización particular 3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 2, en la que la composición consiste en:

- 20 a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
- b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas,
- 25 c) un agente de ajuste del pH para proporcionar un valor de pH de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo,
- d) agua, y
- e) opcionalmente, uno o más excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables seleccionados de conservantes, incluyendo
- 30 conservantes antimicrobianos y conservantes químicos, agentes de tonicidad, agentes tamponantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes de carga, agentes solubilizantes, tensioactivos, codisolventes y mezclas de los mismos.

Realización particular 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 3, en la que la composición comprende entre el 1,0 % p/v y el 1,4 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Realización particular 5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 4, en la que la composición comprende entre el 1,05 % p/v y el 1,35 % p/v de bilastina, o entre el 1,10 % p/v y el 1,30 % p/v, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

Realización particular 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 5, en la que la composición comprende entre el 10 % p/v y el 25 % p/v de la β -ciclodextrina.

Realización particular 7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 6, en la que la composición comprende entre el 12 % p/v y el 22 % p/v, o entre el 15 % p/v y el 20 % p/v, de la β -ciclodextrina.

Realización particular 8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 7, en la que la β -ciclodextrina es una hidroxialquil C₁-C₆- β -ciclodextrina, preferiblemente hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Realización particular 9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 8, en la que el valor de pH de la composición es de entre 4,0 y 7,0, preferiblemente entre 4,0 y 6,0.

Realización particular 10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 9, en la que la composición comprende:

- a) entre el 1,0 % p/v y el 1,4 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - b) entre el 10 % p/v y el 25 % p/v de una hidroxialquil C₁-C₆- β -ciclodextrina, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina, y
- en la que el valor de pH de la composición es de entre 4 y 6, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo.

Realización particular 11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 10 para su uso como medicamento.

Realización particular 12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones particulares 1 a 10, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos.

5 Realización particular 13. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las realizaciones particulares 11 a 12, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica estacional, dermatitis, eccema, eritema, prurito, picazón, urticaria, asma, anafilaxia, urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, angioedema, alergia alimentaria o alergia a medicamentos.

10 Realización particular 14. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las realizaciones particulares 11 a 13, en la que la composición se administra mediante administración intravenosa o intramuscular.

15 Realización particular 15. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las realizaciones particulares 11 a 14, en la que la composición se administra una vez al día.

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no pueden considerarse como limitativos de ninguna manera.

EJEMPLOS

20 **Materiales y métodos**

Se han usado los siguientes materiales: bilastina (Faes Farma, n.º de lote 5000015521); hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD, Kleptose parenteral Roquette Pharma, grado de sustitución molar de 0,65, peso molecular de 1399, n.º de lote 1605157); HCl al 37 % (VWR Prolabo; n.º de lote 11E230022); filtros de membrana de 0,22 μ m (Millex[®]-GS, membrana MCE, diámetro de 33 mm) y filtros esterilizados de 0,45 μ m (Biofil[®], membrana de nailon, 13 mm Ø); ampollas de vidrio de tipo II transparentes de 2 ml.

El agua usada en los siguientes ejemplos era agua purificada obtenida usando un sistema de purificación de agua Elix[®] de Merck-Millipore. Se usó un agitador magnético de múltiples puntos WiseStir[®] para la agitación de las disoluciones.

El pH de las disoluciones se determinó mediante un pH-metro Hanna HI5222 con un microelectrodo de pH HI1330B.

La concentración de bilastina en las pruebas de solubilidad se determinó mediante espectrofotómetro UV/vis, que fue un instrumento Cary® 60 UV-VIS.

- 5 La concentración de bilastina en las pruebas de estabilidad se determinó mediante HPLC (Merck Hitachi, Alemania) equipada con un detector de red de diodos (L-4500, Merck Hitachi), una bomba compatible (L6200 A, Merck Hitachi) y un inyector automático (AS4000 A, Merck Hitachi) equipado con un sistema de inyección con una capacidad de 100 µl, un módulo de control (modelo D-6500, Hitachi) y software
- 10 de procesamiento de datos modelo D-7000 HMS versión 4.0 (Merck Hitachi). El análisis cromatográfico se llevó a cabo con una columna de Waters Symmetry C18 (3,9 x 150 mm, tamaño de partícula de 5 µm) mantenida a 30 °C con un termostato de columna (L-5025, Merck).

- 15 Se usó un autoclave de Raypa Steam Sterilizer (Terrassa, España) para determinar la termoestabilidad de las formulaciones.

Se sometió a prueba la estabilidad de la formulación en cámaras climáticas a 5 °C ± 3 (marca: ERATIS, modelo: ICH2000), a 40 °C / HR del 75 %, (marca: INELTEC, modelo: CCLR-0/1360) y a 25 °C / HR del 60 % (código CAM027).

Ejemplo 1. Solubilidad de bilastina frente a concentración de HPβCD y pH

- 20 Se determinó la solubilidad de bilastina a diferentes concentraciones de HPβCD y valores de pH.

- 25 Se dispersó la cantidad deseada de HPβCD en 40 ml de agua purificada en un matraz de 50 ml hasta que se completó la disolución y se diluyó adicionalmente con agua hasta un volumen final de 50 ml. Se dividió cada disolución en tres disoluciones (15 ml cada una) y se ajustó el pH con HCl al 37 % hasta los valores deseados (3, 5 ó 7, respectivamente). Se transfirió de nuevo cada disolución a tres viales (5 ml de disolución cada uno) con el fin de tener varias repeticiones para cada muestra. Se añadió bilastina en exceso a cada vial y se mantuvieron las disoluciones con agitación magnética durante 24 horas. Después de ese tiempo, se ajustó de nuevo
- 30 el pH y se mantuvieron con agitación durante otras 24 horas. Finalmente, se filtraron las muestras a través de filtros de 0,45 µm (Biofil®, membrana de nailon, 13 mm Ø), se comprobó el pH final y se determinó la concentración mediante espectrofotometría UV a una longitud de onda de 254 nm. El análisis estadístico de los resultados se

llevó a cabo usando el programa Centurion XVI Statgraphics versión 16.1.15. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Entrada	HP β CD (% p/v)	Bilastina (mg/ml)	pH final
1	10	18,27	4,70
2	20	35,11	4,60
3	30	37,77	4,14
4	20	18,38	5,16
5	30	27,22	5,13
6	30	16,93	7,15

- 5 Se obtuvo una concentración muy alta de bilastina para las composiciones sometidas a ensayo.

Ejemplo 2. Estabilidad de formulaciones de bilastina

- Se prepararon ocho lotes (denominados formulaciones A-I) con diferentes concentraciones de HP β CD y ajustes de pH con el fin de realizar un estudio de
10 estabilidad preliminar en tres condiciones diferentes (5 °C $\pm$ 3 °C; 25 °C / HR del 60 %; y 40 °C / HR del 75 %) durante seis meses.

- Se preparó el lote A de la siguiente manera. Se colocaron 40 ml de agua purificada en el matraz de mezclado y se añadieron 10 g de HP β CD con agitación continua hasta que se completó la disolución. Se diluyó la disolución con agua purificada hasta un
15 volumen final de 50 ml. A esta disolución, se le añadieron 1,2 g de bilastina y se agitó la disolución durante 1 hora. Se añadió HCl al 37 % hasta completarse la solubilización de la bilastina. Finalmente, se ajustó el pH a 4 con HCl al 37 %.

- Se filtraron las muestras a través de filtros de membrana de 0,22 μ m (esterilización por filtración, filtros Millex[®]-GS, membrana de MCE, 33 mm Ø) y se colocaron directamente
20 en la ampolla final (volumen de 2 ml). Se llevó a cabo el procedimiento en una campana de flujo laminar usando material estéril. Finalmente, se tomaron muestras para su análisis.

Se usó el mismo método para preparar los lotes B-I con la composición mostrada en la siguiente tabla.

Formulación	Bilastina (mg/ml)	HP β CD (% p/v)	pH	Agua purificada
A	24	20	4	c.s. para 50 ml
B	24	20	4,5	c.s. para 50 ml
C	24	25	4	c.s. para 50 ml
D	24	25	4,5	c.s. para 50 ml
E	24	30	4	c.s. para 50 ml
F	24	30	4,5	c.s. para 50 ml
G	12	15	5,10	c.s. para 50 ml
H	12	17	5,13	c.s. para 50 ml
I	12	19	5,5	c.s. para 50 ml

El estudio de estabilidad preliminar se realizó durante 6 meses, pero las formulaciones se analizaron a 0, 1, 2, 3 y 6 meses para comprobar los siguientes parámetros: examen macroscópico del envase, aspecto y color de la disolución, presencia/ausencia de partículas visibles, pH y concentración de bilastina.

- Para el análisis de pH y concentración de bilastina, se abrieron las ampollas y se filtró el contenido a través de filtros de 0,45 μ m esterilizados (Biofil®, membrana de nailon, 13 mm $\varnothing$). Se determinó la concentración de bilastina (mg/ml) mediante HPLC (el 58 % de fase A: acetonitrilo/metanol; el 42 % de fase B: tampón de bicarbonato 10 mM).

Los resultados de la concentración de bilastina y el pH se muestran en la siguiente tabla

- (sólo se muestran los resultados a 0, 3 y 6 meses).

Form.	Inicial			3 meses			6 meses		
	Concentración de bilastina (mg/ml)			Concentración de bilastina (mg/ml)			Concentración de bilastina (mg/ml)		
	$\bar{X}$	SD	pH	$\bar{X}$	SD	pH	$\bar{X}$	SD	pH
A, 5 °C	25,631	0,42	4,01	25,532	0,239	4,04	22,978	1,141	3,90
A, 25 °C	*	*	*	25,880	0,246	4,02	23,587	0,198	3,89
A, 40 °C	*	*	*	25,746	0,169	4,01	23,766	0,287	3,91
B, 5 °C	25,204	1,06	4,53	27,114	0,831	4,53	24,396	0,627	4,38
B, 25 °C	*	*	*	26,824	0,830	4,53	23,646	1,026	4,33
B, 40 °C	*	*	*	26,026	0,081	4,52	24,914	1,225	4,42
C, 5 °C	24,489	1,37	4,02	26,557	0,153	3,99	24,644	0,790	3,86
C, 25 °C	*	*	*	26,438	0,619	3,97	24,087	0,302	3,87

C, 40 °C	*	*	*	26,460	0,279	3,97	24,230	0,193	3,86
D, 5 °C	25,472	1,03	4,52	27,056	0,646	4,42	25,147	0,193	4,44
D, 25 °C	*	*	*	26,182	0,134	4,54	25,560	0,251	4,43
D, 40 °C	*	*	*	26,621	0,931	4,54	25,362	0,199	4,42
E, 5 °C	24,542	1,67	4,02	25,122	1,216	4,07	24,718	0,250	3,93
E, 25 °C	*	*	*	25,999	0,222	4,02	24,144	0,174	3,93
E, 40 °C	*	*	*	26,778	0,543	4,01	25,341	0,584	3,93
F, 5 °C	25,064	0,87	4,5	25,886	0,435	4,42	25,095	0,017	4,48
F, 25 °C	*	*	*	25,608	0,106	4,50	24,505	0,376	4,42
F, 40 °C	*	*	*	26,791	0,78	4,51	25,045	1,126	4,43
G, 5 °C	13,01	*	5,10	*	*	*	12,256	0,268	5,18
G, 25 °C	*	*	*	*	*	*	12,131	0,045	5,09
G, 40 °C	*	*	*	*	*	*	12,311	0,187	5,06
H, 5 °C	12,44	*	4,96	*	*	*	12,057	0,253	5,12
H, 25 °C	*	*	*	*	*	*	11,983	0,283	5,11
H, 40 °C	*	*	*	*	*	*	12,509	0,094	5,10
I, 5 °C	13,21	*	5,54	*	*	*	12,514	0,268	5,53
I, 25 °C	*	*	*	*	*	*	12,225	0,053	5,54
I, 40 °C	*	*	*	*	*	*	12,266	0,150	5,53

Se encontró que todas las formulaciones eran estables. Los mejores resultados de estabilidad después de 6 meses se encontraron para la formulación H (bilastina 12 mg/ml, HPβCD al 17 %, pH 5,1) y la formulación D (bilastina 24 mg/ml, HPβCD al 25 %, pH 4,5).

Ejemplo 3. Estudio de termoestabilidad

Para verificar que la esterilización de las muestras puede llevarse a cabo con el procedimiento de esterilización terminal mediante autoclave, se fabricó un nuevo lote de formulación H (bilastina 12 mg/ml, HPβCD al 17 %, pH 5,1) y su placebo (misma composición sin bilastina). Se envasaron ambas formulaciones en ampollas transparentes de vidrio de tipo I de 2 ml y se esterilizaron mediante autoclave a 121 °C durante 15 min. Se analizaron las muestras mediante HPLC. Después, se compararon la formulación H y su placebo con y sin procedimiento de esterilización terminal.

No se encontró ninguna diferencia entre la formulación H y la formulación de placebo antes y después del procedimiento de esterilización mediante autoclave. Por tanto, el estudio de termoestabilidad muestra que la esterilización terminal mediante autoclave no afecta a la estabilidad de las formulaciones.

5 **Ejemplo 4. Preparación de composiciones farmacéuticas**

La composición farmacéutica que comprende bilastina usada en los siguientes ejemplos se preparó de la siguiente manera.

Se fabricaron lotes con concentración de bilastina de 12 mg/ml (1,2 % p/v) y bilastina 0 mg/ml (placebo) en condiciones de BPF para productos medicinales en investigación.

El tamaño de lote clínico de disolución parenteral de bilastina 12 mg/ml y placebo fue de 80 l para cada uno.

La fórmula de fabricación para producto terminado y placebo se describen en la siguiente tabla.

15 **Producto terminado**

Materia prima	Fórmula unitaria (mg/ml)	Lote industrial (kg/ 80 l)
Bilastina	12	0,96
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	170	13,6
Ácido clorhídrico concentrado	c.s. para ajustar el pH a 4,96	c.s. para ajustar el pH a 4,96
Agua para inyección estéril	c.s. para 1 ml	c.s. para 80 l

Fórmula de placebo

Materia prima	Fórmula unitaria (mg/ml)	Lote industrial (kg/ 80 l)
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	170	13,6
Ácido clorhídrico concentrado	c.s. para ajustar el pH a 4,96	c.s. para ajustar el pH a 4,96
Agua para inyección estéril	c.s. para 1 ml	c.s. para 80 l

Se prepararon las formulaciones añadiendo las materias primas al reactor previamente limpiado y esterilizado en la siguiente secuencia. Se añadió el 75 % de agua para inyección (WFI) con agitación y una corriente constante de nitrógeno. Se añadió lentamente hidroxipropil- β -ciclodextrina con agitación durante

5 aproximadamente 10 minutos hasta completarse la disolución. Se añadió lentamente bilastina con agitación y corriente constante de nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos hasta completarse la disolución. Se preparó una disolución de ácido clorhídrico concentrado con agua para inyección (WFI) y se añadió la cantidad necesaria para ajustar el pH de la disolución entre 4,92-5,00 con agitación durante

10 aproximadamente 5-10 minutos hasta completarse la disolución. Se verificó el pH de la disolución (4,92-5,00). Se añadió el resto del agua para inyección con una corriente constante de nitrógeno y agitación durante aproximadamente 20 minutos.

Se filtró la composición parenteral que comprendía bilastina bajo flujo laminar y corriente de nitrógeno (0,20 μ m).

15 Se envasó la composición parenteral de bilastina en ampollas abiertas transparentes de vidrio de tipo I de 2 ml. En primer lugar se sometieron las ampollas a un procedimiento de limpieza y despirogenización.

Se llenaron las ampollas con la composición de bilastina filtrada (18-22 °C), después se cerraron y se esterilizaron mediante autoclave (121 °C, 20 min).

20 **Ejemplo 5. Eficacia clínica de formulaciones acuosas**

Este ejemplo, junto con la tabla 1 y las figuras 1-5, muestran los resultados de un estudio de una única dosis, de cruce de cinco ramas, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo para evaluar la actividad anti-H₁ periférica de formulación intravenosa (i.v.) e intramuscular (i.m.) de 12 mg de bilastina en comparación con formulación intramuscular

25 de 5 mg de Polaramine® y formulación oral de 20 mg de bilastina en voluntarios sanos.

Veinticinco sujetos (10 hombres y 15 mujeres) de entre 18 y 45 años de edad en el momento de la inclusión se distribuyeron aleatoriamente para recibir:

- Placebo (intramuscular) + Bilaxten® (oral) + placebo (intravenoso)
- Bilastina (intramuscular) + placebo (oral) + placebo (intravenoso)

30

- Placebo (intramuscular) + placebo (oral) + bilastina (intravenosa)
- Polaramine® (intramuscular) + placebo (oral) + placebo (intravenoso)
- Placebo (intramuscular) + placebo (oral) + placebo (intravenoso)

El ensayo comprendió cinco periodos experimentales de tratamiento separados por un periodo de lavado mínimo de 7 días. Todos los voluntarios recibieron todos los tratamientos. Finalmente, 23 sujetos (9 hombres y 14 mujeres) completaron su participación en el estudio.

- 5 El objetivo primario de este estudio era comparar la actividad anti-H₁ periférica de formulación i.v. de 12 mg de bilastina, formulación i.m. de 12 mg de bilastina, formulación oral de 20 mg de bilastina y formulación i.m. de 5 mg de Polaramine® entre ellas y frente a placebo.

Los objetivos secundarios del estudio eran:

- 10 · evaluar la actividad anti-H₁ periférica (inicio de acción, efecto máximo y tiempo hasta el efecto máximo) de los tratamientos;
- evaluar la sensación subjetiva de picor tras la inoculación de histamina;
- definir el perfil farmacocinético de los diferentes fármacos estudiados;
- evaluar los posibles efectos de somnolencia/cansancio de los tratamientos;
- 15 · evaluar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos.

Las composiciones farmacéuticas acuosas de bilastina se prepararon a una concentración de bilastina del 1,2 % p/v y una concentración de hidroxipropil-β-ciclodextrina del 17 % p/v. Se ajustó el pH a 4,96 con HCl concentrado. La disolución de placebo no contenía bilastina.

20 **Actividad anti-H₁ periférica**

- Se sometieron los sujetos a una prueba de roncha y eritema, la herramienta más común usada en investigación farmacodinámica de antihistamínicos en seres humanos. La prueba de roncha y eritema mide los efectos del fármaco en la reactividad cutánea inducida por inyección intradérmica de histamina. Se considera que la capacidad de
- 25 supresión de la roncha y eritema inducidos por histamina en la piel es un indicador de la potencia antihistamínica y, por consiguiente, un indicador de posible eficacia. Esta prueba se basa en la capacidad de histamina inyectada de manera epicutánea para provocar la roncha y el eritema, una respuesta neurovascular que implica vasodilatación refleja (eritema) e hinchamiento local provocado por extravasación de plasma (roncha).
- 30 La primera fase, denominada roncha, se controla mediante sustancias denominadas mediadores de fase aguda. La segunda fase, denominada eritema, se controla mediante sustancias denominadas mediadores de fase tardía. La respuesta de roncha y eritema

es un descriptor típico para caracterizar una respuesta alérgica en dos fases observada en hipersensibilidad de tipo 1.

En este estudio, se evaluó la actividad antihistamínica mediante medición del área de roncha y eritema inducida mediante una prueba de reacción cutánea a histamina realizada antes y después de una única administración de dosis de bilastina diaria. Se realizaron pruebas de reacción cutánea a histamina en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis (nivel inicial), +15 min, +30 min, +45 min, +1 h, +2 h, +4 h, +6 h, +9 h, +12 h y +24 h tras la administración de fármaco.

Esta prueba de reacción cutánea a histamina consiste en la inoculación de 0,05 ml de una disolución de histamina de 100 mg/ml en la parte ventral del antebrazo. Cada inoculación de histamina se realizó en una de seis zonas asignadas aleatoriamente en la parte ventral del antebrazo, alternando brazos cada vez y dejando una distancia mínima de 2,0 cm entre aplicaciones. Se cuantificaron las áreas de superficie usando un sistema Visitrak (o similar) que completa automáticamente los cálculos de área en cm².

Con el fin de evaluar la actividad anti-H₁ periférica, se determinaron los siguientes parámetros:

- Inicio de acción: el primer punto de tiempo (h) en el que las áreas de superficie de roncha y eritema muestran diferencias estadísticamente significativas, en comparación con sus valores de nivel inicial.
- Efecto máximo: el porcentaje máximo de reducción de áreas de superficie de roncha y eritema.
- Tiempo hasta el efecto máximo: punto de tiempo (h) en el que se alcanza el porcentaje máximo de reducción de áreas de superficie de roncha y eritema.

En primer lugar, se estudió la reducción en % del área de roncha con respecto al nivel inicial en 23 sujetos sanos y se monitorizó con el tiempo desde 15 min hasta 24 h (figura 2). La bilastina tanto intravenosa como intramuscular ya mostró una reducción significativa del área de roncha en comparación con Polaramine[®] intramuscular y placebo después de 15 ó 30 min, respectivamente, desde la inyección. La reducción en % alcanzó un pico a aproximadamente 2 horas y presentó una meseta hasta 12 horas, tras lo cual la respuesta empezó a disminuir. Es importante observar que el efecto de bilastina i.m. e i.v. es al menos 3 veces superior a times Polaramine[®] en la reducción del área de roncha.

A continuación, también se examinó la reducción en % del área de eritema en comparación con el nivel inicial y se observó una reducción en % significativa en tan sólo 15 min desde la inyección de formulaciones de Polaramine®, bilastina intramuscular y bilastina intravenosa (figura 3). La reducción en % alcanzó un pico a aproximadamente 2 horas desde la inyección de bilastina intravenosa e intramuscular y empezó a disminuir de nuevo después de 12 horas. Por otro lado, Polaramine® intramuscular permaneció estacionario a lo largo de todo el intervalo de tiempo. Es importante observar que la bilastina intramuscular e intravenosa provocó una reducción del área de eritema al menos 4 veces superior a Polaramine®.

10 ***Sensación subjetiva de picor***

Con el fin de evaluar la eficacia sobre el picor experimentado por el sujeto, se realizó una escala visual analógica (EVA) notificada por el propio sujeto sobre la sensación subjetiva de picor después de la inoculación de histamina. La evaluación subjetiva del picor se realizó en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis (nivel inicial), +15 min, +30 min, +45 min, +1 h, +2 h, +4 h, +6 h, +9 h, +12 h y +24 h tras la administración de fármaco.

Bilastina intramuscular, bilastina intravenosa y Polaramine® presentaron un rendimiento similar en la reducción de la sensación de picor durante la primera hora desde la inyección, sin embargo la bilastina intravenosa e intramuscular fueron aproximadamente 2 veces más eficaces que Polaramine® en el intervalo de desde 2 hasta 6 horas y de 2 a 9 horas, respectivamente (figura 4).

Evaluación subjetiva de somnolencia/cansancio

Otro aspecto importante del estudio se refiere a los posibles efectos secundarios de las formulaciones parenterales de bilastina. Se sabe que los antihistamínicos de primera generación pueden generar somnolencia sustancial en pacientes.

Con el fin de evaluar los efectos de somnolencia/cansancio de los fármacos de estudio, se realizó una escala visual analógica (EVA) notificada por el propio sujeto sobre los efectos subjetivos de somnolencia/cansancio. Se realizó una evaluación subjetiva de somnolencia/cansancio en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis (nivel inicial), +1,5 h y +3 h tras la administración del fármaco, por medio de una escala visual analógica (EVA).

La figura 5 muestra que Polaramine® intramuscular generó al menos 8 veces más somnolencia (según lo perciben los sujetos) que bilastina intramuscular a las 1,5 horas desde la inyección, y casi 4 veces más somnolencia que bilastina intramuscular a las 3 horas desde la inyección. Polaramine® intramuscular generó al menos 4 veces más somnolencia (según lo perciben los sujetos) que bilastina intravenosa a las 1,5 horas desde la inyección, y casi 2 veces más somnolencia que bilastina intravenosa a las 3 horas desde la inyección. Quizás, el hecho más interesante es que la bilastina intramuscular e intravenosa parecen ser tan seguras y tolerarse tan bien como placebo a lo largo de todo el intervalo de tiempo. De hecho, no se detectó ninguna diferencia significativa entre placebo y bilastina i.m. y entre placebo y bilastina i.v. (figura 5). En cambio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Polaramine® i.m. y bilastina i.m. y entre Polaramine® i.m. y placebo (figura 5).

Perfil farmacocinético

Con el fin de obtener una correcta caracterización de la curva cinética, se obtuvieron muestras de sangre de 5 ml en diferentes puntos de tiempo.

Se determinaron los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración de fármaco en plasma y parámetros farmacocinéticos (AUC_0^t , AUC_0^∞ , $C_{máx}$, $t_{máx}$, $t_{1/2}$, Kel , Cl , Vd) calculados a partir de los niveles en plasma por medio de Phoenix™ WinNonlin® v.8.3.

Los datos en la tabla 1 muestran los parámetros farmacocinéticos de los diversos tratamientos usados en el ensayo clínico.

Tabla 1. Datos farmacocinéticos relativos a los tratamientos del ensayo clínico.

Variable	Unidades	Bilastina oral	Bilastina i.m.	Bilastina i.v.	Polaramine i.m.
AUC_{ALL}	min*ng/ml	63896,6380	61506,0467	52775,6234	10112,8974
AUC_{INF}	min*ng/ml	66333,5734	61797,0845	53936,5003	15560,2592
Cl/F	ml/min	329,9916	211,8799	235,0807	370,7845
C_{MÁX}	ng/ml	192,7226	456,0887	1237,6126	33,8481
Lambda_z	1/min	0,0032	0,0036	0,0034	0,0008
t_{1/2}	min	217,9301	195,5388	222,1173	926,1131
t_{1/2}	h	3,63	3,26	3,70	15,44
t_{MÁX}	min	91,3043	39,1304	3,9500	33,9130

$t_{M\acute{A}X}$	h	1,52	0,65	0,06	0,57
Vz/F	ml	104529,3764	60128,5403	74940,6276	444307,9738

Tal como puede apreciarse en la tabla 1 y la figura 1, bilastina en todas las formas farmacéuticas y todas las vías de administración (oral, i.m. e i.v.) tiene un AUC (área bajo la curva) similar, lo que indica una exposición corporal similar al fármaco.

- 5 Adicionalmente, $C_{M\acute{A}X}$ y $t_{M\acute{A}X}$ de bilastina varían entre las tres formulaciones dependiendo de la vía de administración, con una $C_{M\acute{A}X}$ muy superior y un $t_{M\acute{A}X}$ inferior para bilastina i.m. e i.v. en comparación con su administración oral. Además, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) sigue siendo muy similar y estable entre todas las formas farmacéuticas y vías de administración, lo que indica que bilastina es muy estable en todas las formas.
- 10 Finalmente, Polaramine® muestra un $t_{M\acute{A}X}$ muy similar a bilastina i.m., lo que indica que la absorción i.m. es similar.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica parenteral acuosa que comprende:
 - a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - 5 b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas, y

10 en la que el valor de pH de la composición es de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo, y en la que parenteral se selecciona de intravenosa o intramuscular.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición no comprende un agente gelificante.
3. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la

15 que la composición consiste en:

 - a) entre el 0,96 % p/v y el 2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - b) entre el 10 % p/v y el 30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas,
 - 20 c) un agente de ajuste del pH para proporcionar un valor de pH de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo,
 - d) agua para inyección, y
 - 25 e) opcionalmente, uno o más excipientes o portadores parenterales farmacéuticamente aceptables seleccionados de conservantes, incluyendo conservantes antimicrobianos y conservantes químicos, agentes de tonicidad, agentes tamponantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes de carga, agentes solubilizantes, tensioactivos, codisolventes y mezclas de
 - 30 los mismos.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición comprende entre el 1,0 % p/v y el 1,4 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende entre el 1,1 % p/v y el 1,3 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende entre el 1,14 % p/v y el 1,26 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende entre el 10 % p/v y el 25 % p/v de la β -ciclodextrina.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición comprende entre el 12 % p/v y el 22 % p/v de la β -ciclodextrina.
9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición comprende entre el 15 % p/v y el 20 % p/v de la β -ciclodextrina.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la β -ciclodextrina es una hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la β -ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina.
12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el valor de pH de la composición es de entre 4,0 y 7,0.
13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el valor de pH de la composición es de entre 4,0 y 6,0.
14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la composición comprende:
 - a) entre el 1,0 % p/v y el 1,4 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - b) entre el 10 % p/v y el 25 % p/v de una hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina, y

en la que el valor de pH de la composición es de entre 4 y 6, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo.

15. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que el volumen de cada dosis unitaria es de desde 0,5 hasta 1,5 ml.
- 5 16. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el volumen de cada dosis unitaria es de desde 0,8 hasta 1,5 ml.
17. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el volumen de cada dosis unitaria es de desde 0,8 hasta 1,2 ml.
18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la composición es una composición de una vez al día.
- 10 19. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como medicamento.
20. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos.
- 15 21. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el tratamiento y/o la prevención de reacciones de hipersensibilidad de tipo I agudas.
22. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el tratamiento y/o la prevención de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica estacional, dermatitis, eccema, eritema, prurito, picazón, urticaria, asma, anafilaxia, urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, angioedema, alergia alimentaria o alergia a medicamentos.
- 20 23. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en la que la composición se administra una vez al día.
- 25 24. Uso de la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos.

25. Uso según la reivindicación 24, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de reacciones de hipersensibilidad de tipo I agudas.
26. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 ó 25, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica estacional, dermatitis, eccema, eritema, prurito, picazón, urticaria, asma, anafilaxia, urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, angioedema, alergia alimentaria o alergia a medicamentos.
27. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, en la que el medicamento se administra una vez al día.
28. Método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico o síntomas alérgicos, comprendiendo el método administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
29. Método según la reivindicación 28, en la que el tratamiento y/o la prevención es de una reacción de hipersensibilidad de tipo I aguda.
30. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 28 ó 29, en la que el tratamiento y/o la prevención es de rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, rinitis alérgica estacional, dermatitis, eccema, eritema, prurito, picazón, urticaria, asma, anafilaxia, urticaria aguda, urticaria crónica, exacerbación aguda de urticaria crónica, reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, angioedema, alergia alimentaria o alergia a medicamentos.
31. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, administrado una vez al día.

RESUMEN

La invención se refiere a una composición farmacéutica parenteral acuosa que comprende:

- 5 a) el 0,96-2,60 % p/v de bilastina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
 - b) el 10-30 % p/v de una β -ciclodextrina seleccionada de β -ciclodextrina sin modificar, alquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, hidroxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carboxialquil C_1 - C_6 - β -ciclodextrina, carbonil- β -ciclodextrina, (sulfoalquil C_1 - C_6 éter)- β -ciclodextrina y mezclas de las mismas,
 - 10 en la que el valor de pH de la composición es de entre 3,0 y 7,2, incluyéndose los límites tanto inferior como superior del intervalo y en la que parenteral se selecciona de intravenosa o intramuscular;
- y su uso en el tratamiento y/o la prevención de estados mediados por receptor de histamina H_1 , tal como trastornos o enfermedades alérgicos y síntomas alérgicos;
- 15 particularmente cuando se requiere acción inmediata.

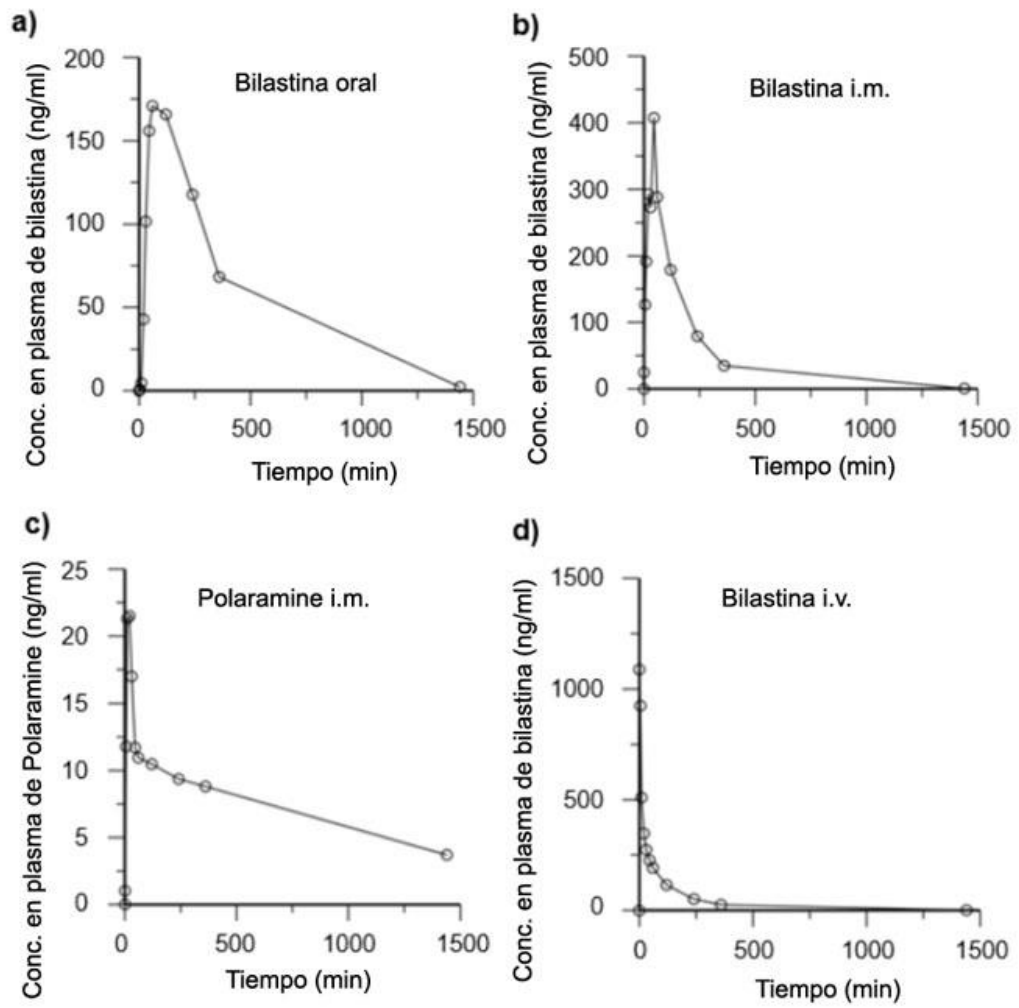


Figura 1

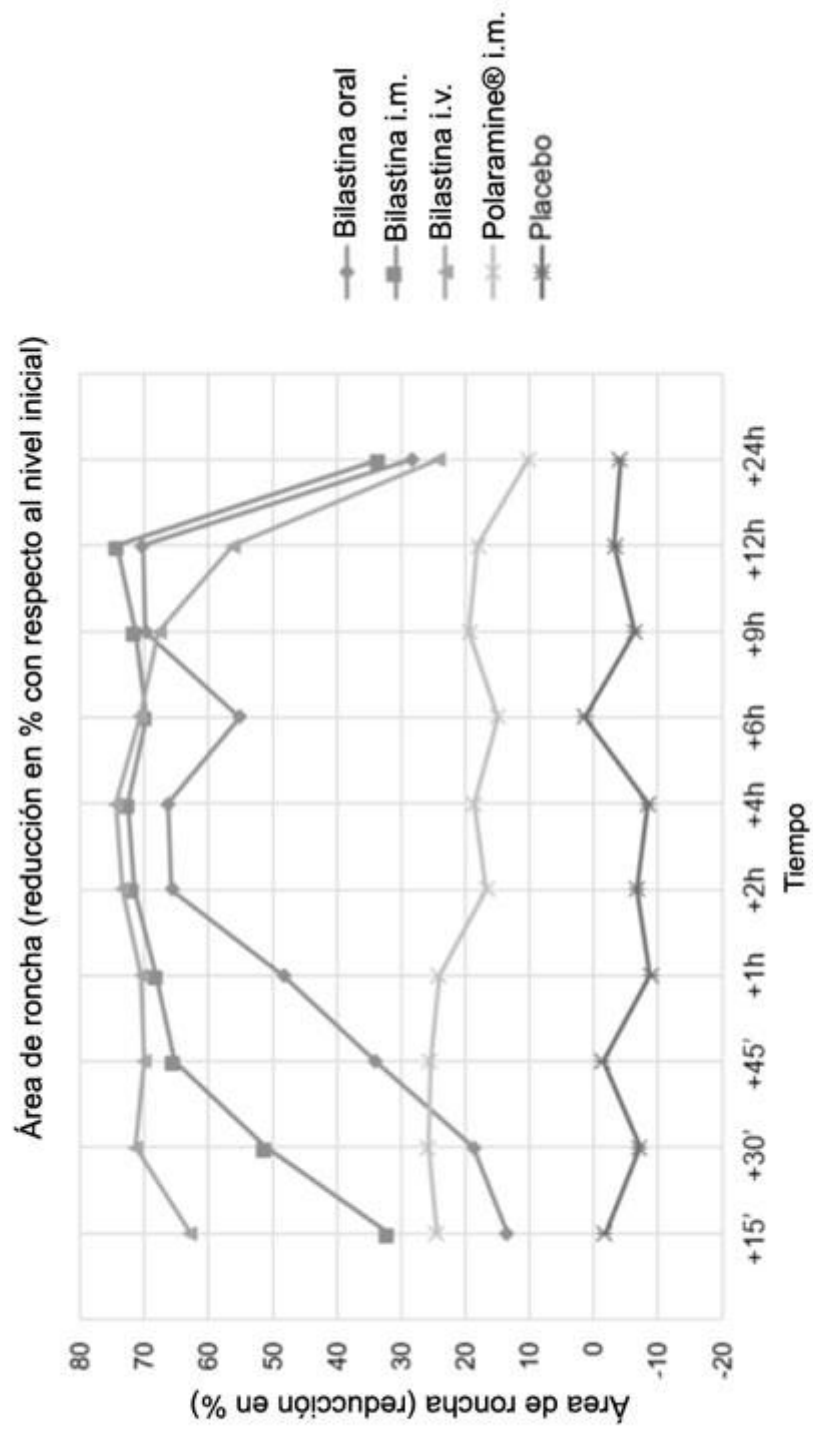


Fig 2

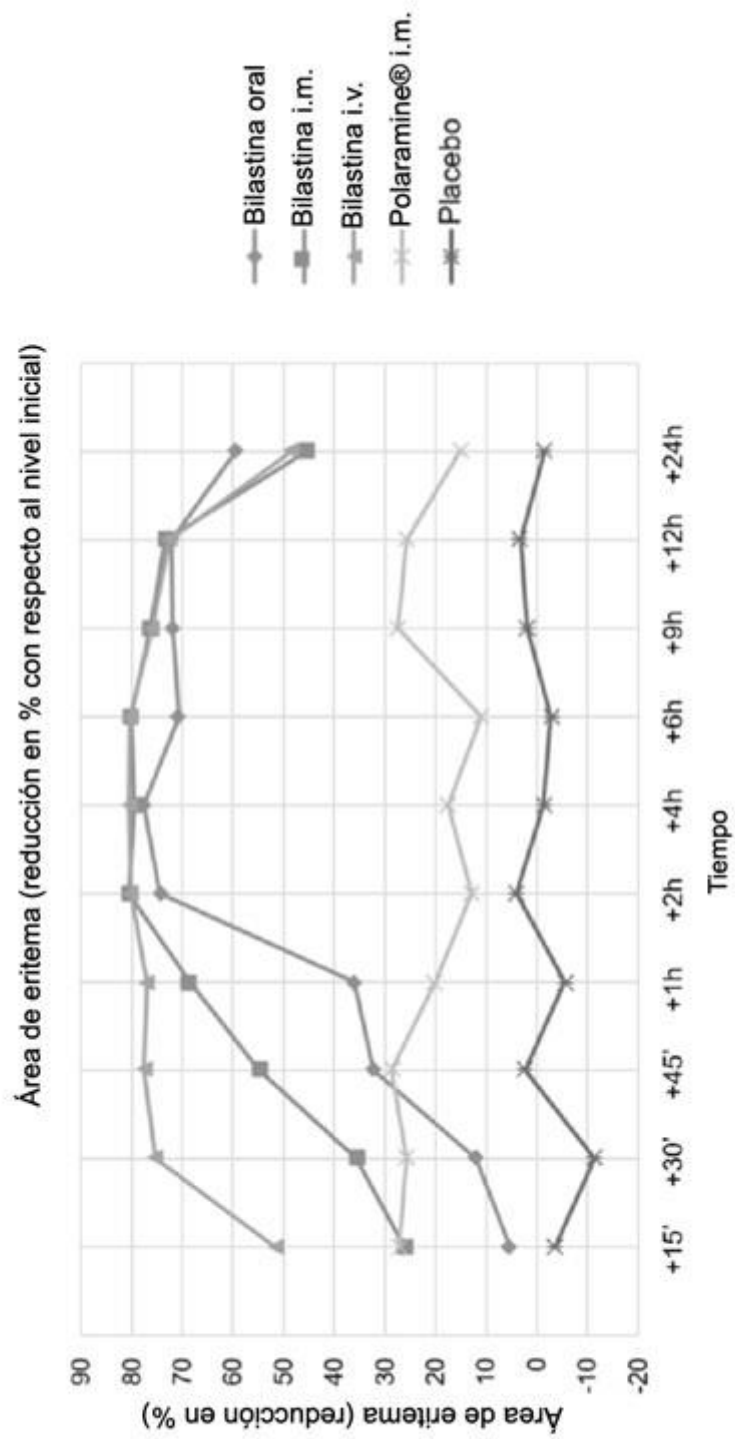


Fig 3

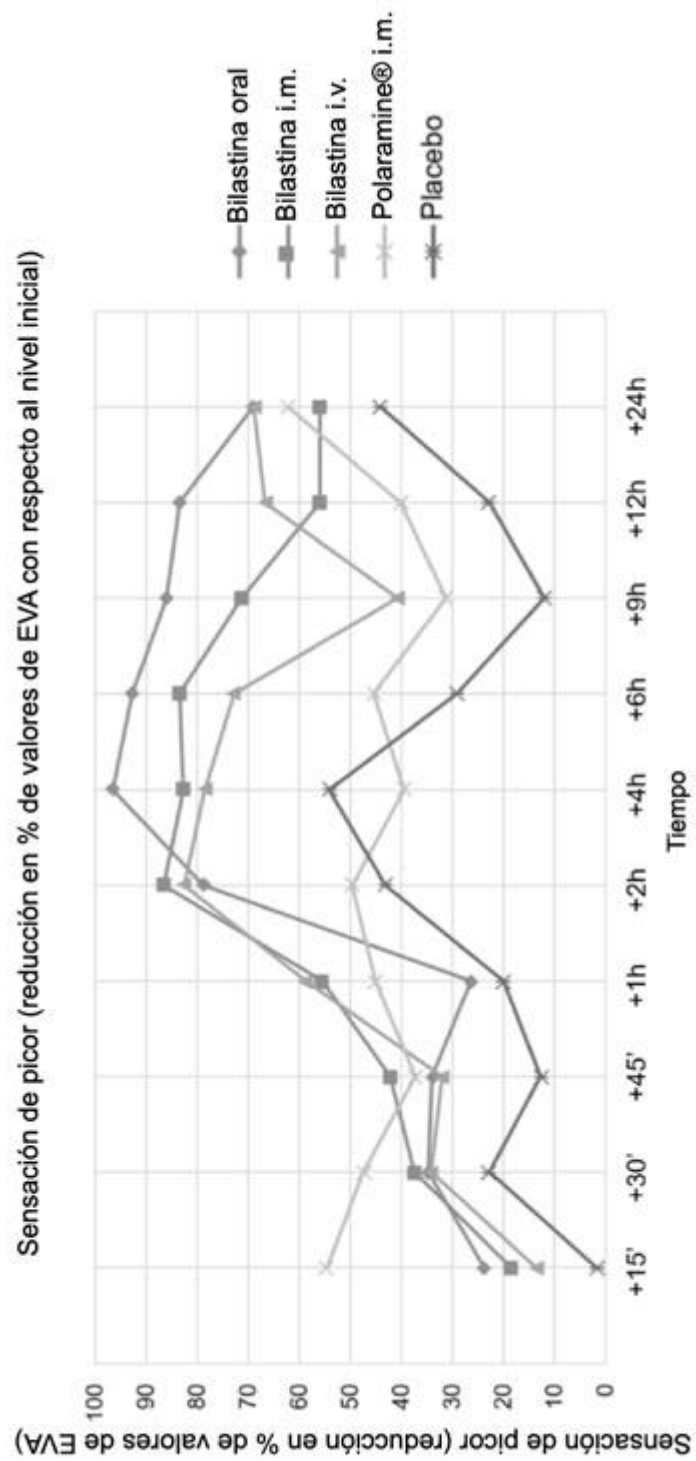


Fig 4

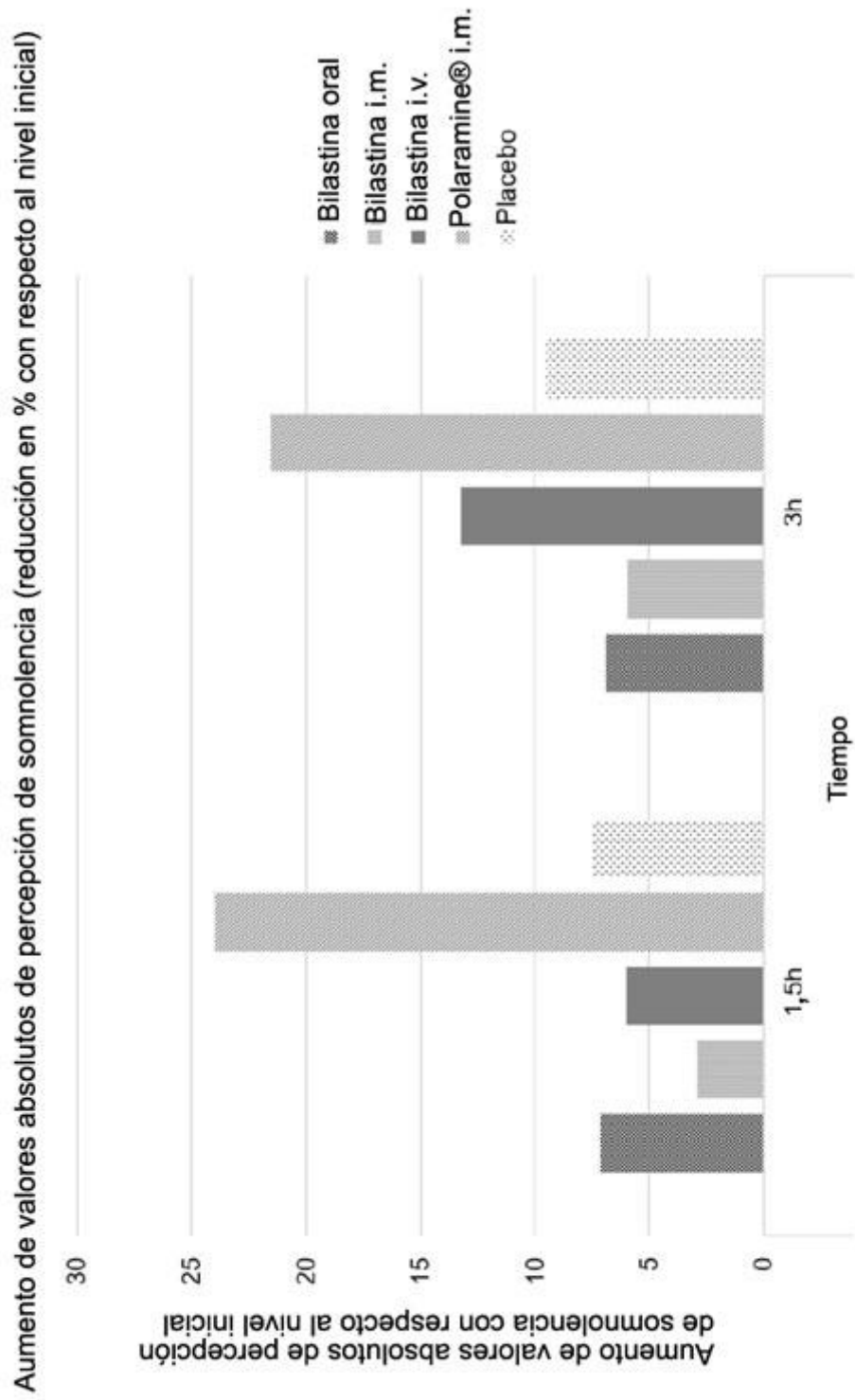


Fig 5