

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 864**

51 Int. Cl.:

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10167527 .0**

96 Fecha de presentación: **29.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **2295062**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **El uso de la asociación de ciclesonida y antihistaminas para el tratamiento de rinitis alérgica**

30 Prioridad:

30.08.2002 EP 02019406

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

**NYCOMED GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz**

72 Inventor/es:

**MARX, DEGENHARD y
MÜLLER, HELGERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 864 T3

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

DESCRIPCIÓN

El uso de la asociación de ciclesonida y antihistaminas para el tratamiento de rinitis alérgica.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una nueva asociación de ciclesonida y antihistaminas para uso en tratamiento farmacológico, en particular en el tratamiento de rinitis alérgica. En particular, la nueva asociación se administra en forma de composición farmacéutica acuosa que contiene ciclesonida y antihistamina y que tiene una presión osmótica menor que 290 mOsm.

Técnica anterior

La rinitis alérgica es un trastorno común y el número de pacientes es cada vez mayor. La enfermedad está causada por alérgenos en suspensión en el aire del ambiente, que causan una inflamación alérgica dentro de la mucosa nasal y con frecuencia va acompañada por conjuntivitis. Según el alérgeno, la rinitis alérgica está subdividida en rinitis alérgica estacional (alérgenos como polen de pasto, polen de cedro) y rinitis alérgica perenne (alérgenos de interior como moho, alérgenos de animales y ácaros del polvo doméstico). La rinitis alérgica tiene un gran impacto en la calidad de vida. Los pacientes padecen picor y nariz congestionada, obstrucción nasal, dolor de cabeza y fatiga. La conjuntivitis alérgica con frecuencia está asociada a rinitis alérgica y requiere co-tratamiento. Los principales síntomas de la conjuntivitis son ardor y picor de ojos y lagrimeo. El mecanismo básico implicado en esta enfermedad es el mismo en cuanto a la rinitis alérgica.

El tratamiento actual de la rinitis alérgica está enfocado principalmente en el alivio sintomático. Las antihistaminas orales y en menor medida tópicas son los remedios más ampliamente usados. Las antihistaminas orales alivian sólo los síntomas causados por la histamina. El contacto con los alérgenos causa la degranulación de mastocitos mucosos y se libera histamina. La histamina es responsable del picor y el estornudo y el aumento de secreción nasal. Las antihistaminas bloquean la unión de la histamina al receptor de histamina-H1 y de esto los síntomas mediados por la histamina. Además de esta ruta obvia, los alérgenos causan una inflamación eosinófila de la mucosa nasal, que es principalmente responsable de síntomas como hiperreactividad nasal, obstrucción nasal y el temor al denominado cambio de suelos, que significa que una rinitis alérgica no tratada puede transformarse en sinusitis y asma bronquial.

El tratamiento con glucocorticoides es en la actualidad el único tratamiento, que fija como objetivo la inflamación alérgica subyacente. Para evitar efectos secundarios sistémicos típicamente para glucocorticoides, por ejemplo inmunosupresión, síntesis reducida de proteínas, crecimiento alterado en niños, la forma de administración preferida es el tratamiento tópico con glucocorticoides.

Una desventaja de los esteroides nasales es el lento comienzo de la acción y la necesidad de tratamiento continuo. Lleva 4-6 días de tratamiento continuo antes de que se pueda observar un alivio de los síntomas. Por lo tanto, se recomienda a los pacientes empezar a tomar glucocorticoides antes de que empiece la estación del polen. El lento comienzo de la acción, la necesidad de tratamiento posterior y el temor a los efectos secundarios inducidos por los esteroides tienen un impacto negativo en el uso de los esteroides intranasales y la adhesión del paciente al tratamiento.

Otras medicaciones disponibles para el tratamiento son justo el alivio sintomático, por ejemplo antagonistas muscarínicos intranasales (ipratropio para reducir la secreción nasal), agonistas adrenoreceptores (xilometazolina para reducir la congestión nasal).

La patente internacional WO 97/01337 describe una pulverización nasal o formulación de gotas nasales que comprende beclometasona, flunisolida, triamcinolona, dexametasona o budesonida junto con las antihistaminas levocabastina, azelastina o azatadina y agua estéril.

La patente internacional WO 97/46243 se refiere a una pulverización nasal que contiene un esteroide intranasal y una antihistamina.

La patente internacional WO 98/48839 se refiere a composiciones nasales aplicables de manera tópica que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en: un vasoconstrictor, un inhibidor de neuraminidasa, un inhibidor de leucotrieno, una antihistamina, un agente antialérgico, un agente anticolinérgico, un anestésico y un agente mucolítico.

La patente internacional WO 01/22955 se refiere a una nueva asociación de loteprednol, un denominado esteroide blando con antihistaminas.

La patente internacional WO 03/049770 desvela composiciones y métodos para tratar la rinitis con antagonistas

H1/antialérgicos y esteroides seguros.

La patente de EE.UU. 5164194 se refiere a formulaciones nasales para azelastina.

5 Descripción detallada de la invención

10 Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que la administración asociada de ciclesonida y al menos una antihistamina da como resultado un tratamiento de síntomas muy eficaz y seguro acompañado de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica. En particular, por administración asociada de la ciclesonida y la antihistamina como formulación farmacéutica acuosa hipotónica se observa un rápido comienzo de la acción y un alivio rápido de los síntomas sin el temor a efectos secundarios del tipo de los glucocorticoides. Por administración de dicha composición farmacéutica acuosa hipotónica según la invención a la mucosa nasal los ingredientes activos entran rápidamente en la mucosa nasal y presentan un tiempo de retención muy largo. Por lo tanto, se requieren dosis muy bajas de ciclesonida y tratamiento una vez al día, máximo dos veces al día para conseguir un tratamiento eficaz.

15 En un aspecto la presente invención se refiere por lo tanto a la administración asociada de ciclesonida y al menos una antihistamina para el tratamiento de la rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica. Otro objeto de la invención por lo tanto es una composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica que comprende como ingredientes activos una asociación de al menos una antihistamina, una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional de los mismos y ciclesonida, sales farmacéuticamente aceptables de ciclesonida, epímeros de ciclesonida en cualquier relación de mezcla con ciclesonida, solvatos de ciclesonida, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonida o solvatos de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable y/o uno o más excipientes.

20 Se apreciará que los compuestos de la asociación se pueden administrar simultáneamente, o en la misma formulación farmacéutica (de ahora en adelante referido también como asociación fijada) o en formulaciones farmacéuticas diferentes (de ahora en adelante referido también como asociación libre) o de manera secuencial en cualquier orden. Si hay administración secuencial, el retraso en la administración del segundo compuesto no debería ser de manera que se pierda el efecto terapéutico beneficioso de la asociación. Como ejemplo, se pueden proporcionar ambos fármacos por separado como formulaciones orales o puede ser una preparación oral y la otra un inhalante o se pueden proporcionar ambos de una manera adecuada para aplicación a la mucosa (aplicación nasal). La administración puede ser al mismo tiempo. O se pueden administrar cerca en el tiempo o de manera muy alejada, tal como cuando se administra un fármaco por la mañana y el segundo fármaco se administra por la noche.

25 De acuerdo con esto, la presente invención también proporciona un método para la profilaxis o el tratamiento de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica en un mamífero, tal como un ser humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica que comprende al menos una antihistamina o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de la misma, farmacéuticamente aceptable, y ciclesonida o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de la misma, farmacéuticamente aceptable, y un portador y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto preferido, se proporciona un método tal, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una asociación que comprende al menos una antihistamina y ciclesonida y un portador y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular, intranasal, inhalación (incluyendo polvos de partículas finas o nieblas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados con dosis medida, nebulizadores o insufladores), rectal y tópica (incluyendo la administración dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender de, por ejemplo, la afección y el trastorno del individuo. En una realización preferida, según la invención la formulación es adecuada para administración tópica. En una realización preferida, la formulación según la invención es una formulación adecuada para aplicación a mucosa en el caso de tratamiento de rinitis alérgica. En el caso de tratamiento de la conjuntivitis alérgica una formulación preferida es una formulación adecuada para administración a la conjuntiva (aplicación al saco conjuntival). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de llevar los ingredientes activos a asociación con el portador, que constituye uno o más ingredientes/excipientes accesorios. En general las formulaciones se preparan llevando de manera uniforme y de manera íntima a asociación los ingredientes activos con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

35 En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para el tratamiento de rinitis alérgica para aplicación a la mucosa, que comprende como ingredientes activos una asociación de al menos una antihistamina y ciclesonida. En particular, la composición farmacéutica acuosa es una composición farmacéutica acuosa estéril.

40 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica acuosa para el tratamiento de rinitis

alérgica para aplicación a la mucosa que comprende como ingredientes activos una asociación de al menos una antihistamina y ciclesonida junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua y que tiene una presión osmótica menor que 290 mOsm. Preferiblemente, la presión osmótica es 150 mOsm o menor, más preferiblemente 72 mOsm o menor, más preferiblemente 60 mOsm o menor, más preferiblemente 40 mOsm o menor, más preferiblemente 30 mOsm o menor e incluso más preferiblemente 20 mOsm (por ejemplo, 10 mOsm o menor).

Según la presente invención no se requiere añadir en particular una sustancia para controlar la presión osmótica (agente de control de la presión osmótica) pero cuando se añade se puede usar cualquier sustancia. En la presente invención, se puede añadir una sustancia para controlar la presión osmótica (agente de control de la presión osmótica) para controlar la presión osmótica, ejemplos específicos de lo cual incluyen sales tales como cloruro de sodio y azúcares solubles en agua tales como glucosa, siendo la glucosa un ejemplo preferible en particular.

En una realización preferida, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica como se describe para la ciclesonida en la patente internacional WO 01/28562 o la patente internacional WO 01/28563.

Así, en un aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para el tratamiento de rinitis alérgica para aplicación a la mucosa, que comprende como ingredientes activos una asociación de al menos una antihistamina y ciclesonida junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua y que tiene una presión osmótica menor que 290 mOsm.

La sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua puede ser cualquier sustancia y los ejemplos preferidos incluyen celulosas, más preferiblemente celulosas cristalinas y en particular celulosas microcristalinas preferidas. Según la presente invención, la concentración de sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua presente en forma de partículas sólidas en un medio acuoso es preferiblemente 0,3% p/p y anteriormente, y en particular preferiblemente 0,5% p/p a 5% p/p, referente a la cantidad total de la composición. Además, también se puede añadir una sustancia polimérica acuosa en la presente composición farmacéutica. Ejemplos específicos de la misma incluyen: alginato de propilenglicol, pectina, metoxilpectina inferior, goma guar, goma arábica, carragenina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma xantana hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, mientras que los ejemplos preferibles en particular incluyen carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol e hidroxipropilcelulosa. Carboximetilcelulosa sódica mezclada con celulosa microcristalina, es un ejemplo de una asociación de éstas, sustancia soluble en agua y sustancia insoluble en agua, que se pueden usar en la presente invención. Además, en el caso de añadir estas sustancias poliméricas solubles en agua, la concentración de dicha sustancia es preferiblemente 1% p/p a 30% p/p referente a la sustancia insoluble en agua y/o sustancia poco soluble en agua.

En una realización preferida de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa está contenida en las composiciones farmacéuticas según la invención. La hidroxipropilmetilcelulosa puede ser de cualquier grado, un ejemplo específico es la hidroxipropilmetilcelulosa 2910. Aunque dicha hidroxipropilmetilcelulosa puede estar presente en cualquier concentración, su concentración es preferiblemente de 0,001% p/p a 30% p/p, en particular preferiblemente de 0,01% p/p a 5% p/p, más en particular preferiblemente de 0,01% p/p a 1% p/p y lo más preferiblemente de 0,01% p/p a 0,5% p/p, relativo a la composición total de la composición.

Se puede añadir un tensioactivo y/o agente humectante, aunque no esencial en la presente invención, ejemplos específicos de lo cual incluyen Polisorbato 80, monoesterato de glicerina, estearato de polioxilo, laurmacrogol, oleato de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de sacarosa.

Se puede determinar una cantidad eficaz de ciclesonida y la antihistamina tópica usada en la presente invención según el tipo y grado de la respectiva enfermedad, así como la edad y el peso corporal del paciente, etc. Preferiblemente, la composición farmacéutica según la invención se administra como una a cuatro pulverizaciones por orificio nasal una vez o dos veces al día. La dosis de ciclesonida por actuación es oportunamente de 10 µg a 400 µg, preferiblemente 20 µg a 200 µg. La dosis de la antihistamina por actuación dependerá del tipo de antihistamina y la ruta de la administración. Oportunamente, la dosis es de 10 µg a 500 µg, preferiblemente 25 µg a 250 µg por actuación. En caso de azelastina, la dosis está preferiblemente dentro de los intervalos descritos en la patente de EE.UU. 5164194.

La ciclesonida (de ahora en adelante también referida como ingrediente activo) es la DCI para un compuesto con el nombre químico [11β,16α(R)]-16,17-[(Ciclohexilmetil)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona. La ciclesonida y su preparación se desvelan en la patente alemana DE 4129535. La ciclesonida como se usa en la presente memoria también incluye, sales de ciclesonida farmacéuticamente aceptables, epímeros de ciclesonida (por ejemplo [11β,16α(S)]-16,17-[(Ciclohexilmetil)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona) en cualquier relación de mezcla con ciclesonida, solvatos de ciclesonida, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonida o solvatos de los mismos. Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se quiere decir un derivado químico de ciclesonida que tiene la misma función fisiológica que la ciclesonida, por ejemplo, por ser convertible en el cuerpo a eso o por ser un metabolito activo de la ciclesonida. Los derivados funcionales fisiológicos de la ciclesonida que se pueden mencionar en relación con la invención son, por ejemplo, el 21-hidroxiderivado de la ciclesonida con el nombre químico 16α,17-(22R,S)-Ciclohexilmetilendioxi-

11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona, 16 α ,17-(22S)-Ciclo-hexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona y en particular 16 α ,17-(22R)-Ciclohexilmetilendioxi-11 β ,21-dihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-diona. Este compuesto y su preparación se desvelan en la patente internacional WO 9422899.

5 Preferiblemente se dispersa ciclesonida en el medio acuoso en forma de partículas sólidas.

La concentración de ciclesonida de la presente invención es preferiblemente de 0,01% p/p a 1% p/p y en particular preferiblemente de 0,05 p/p a 0,5% p/p, relativo a la cantidad total de la composición.

10 Aunque las partículas de ciclesonida que se pueden usar en la presente invención pueden ser de cualquier tamaño, están preferiblemente dentro del intervalo de 10 nm a 100 μ m y en particular preferiblemente dentro del intervalo de 100 nm a 10 μ m.

15 Antihistaminas, que se pueden mencionar en relación con la invención, pueden ser cualquier antihistamina adecuada para el tratamiento de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica. Ejemplos que se pueden mencionar son: ácido (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-piridinacrílico [DCI: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [DCI: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [DCI: AZELASTINA], ácido (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-butanoico [DCI: BEPOTASTINA], ácido (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-Clor-alfa-metil-alfa fenilbencil)oxi]etil]-1-metilpirrolidina [DCI: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [DCI: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [DCI: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-terc-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidin]butirofenona [DCI: EBASTINA], ácido [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético [DCI: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazol [DCI: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [DCI: EPINASTINA], ácido (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-metilhidratrópico [DCI: FEXOFENADINA], ácido 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenczo[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-iliden)-piperidin-1-il]propiónico [Código de Investigación: HSR-609], ácido (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexil]-3-metil-4-fenilisonipecóico [DCI: LEVOCABASTINA], ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA], 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-iliden)-1-piperidincarboxilato de etilo [DCI: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobencil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [DCI: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [DCI: NORASTEMIZOL],

35 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-N-metil-1-propanamina [DCI: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [DCI: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-iliden]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina [DCI: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbencil)oxi]etil]hexahidro-1H-azepina [DCI: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metil-sulfoximina [DCI: SUDEXANOX], 1-(p-terc-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [DCI: TERFENADINA], N-bencil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilendiamina [DCI: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [DCI: TECASTEMIZOL] y mezclas de los mismos. La antihistamina también puede estar presente en forma de sal y/o solvato farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la estructura química la antihistamina puede existir en diferentes formas estereoisómeras. El término antihistamina incluye los estereoisómeros puros (por ejemplo, epímero, diastereoisómero o enantiómero, puro) y sus mezclas en cualquier relación de mezcla. Las sales de antihistaminas farmacológicamente aceptables adecuadas son, en particular, sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en preparación de sales - dependiendo de si es un ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se desee - en una relación cuantitativa equimolar o una diferente de los mismos. Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se quiere decir un derivado químico de una antihistamina que tiene la misma función fisiológica que la antihistamina, por ejemplo, por ser convertible en el cuerpo a eso o por ser un metabolito activo de la antihistamina. En una realización preferida, la antihistamina es una antihistamina con actividad tópica de larga acción. Se prefieren en particular azatadina, azelastina, levocabastina y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Se sabe que la azatadina es conocida por ejemplo a partir de la patente de EE.UU. 3326924. Las sales de azatadina preferidas incluyen sus sales de maleato, sulfato, succinato y acetato. Se conoce la azelastina a partir de la patente de EE.UU. 3813384 y a partir de la patente de EE.UU. 5164194. Son sales de adición de ácido preferidas, tales como, la sal hidrohlogenada y sales con ácido orgánicos. Las sales preferidas incluyen el hidrocloreuro, hidrobromuro, sales con ácido embónico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. La levocabastina se conoce a partir de la patente de EE.UU. 4369184. Las sales adecuadas incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro y sales con ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido propiónico.

65 En caso de antihistaminas solubles en agua tales como hidrocloreuro de azelastina, la antihistamina se disolverá en las composiciones farmacéuticas según la invención.

La concentración de la antihistamina tópica es preferiblemente de 0,01% p/p a 0,5% p/p y en particular preferiblemente de 0,05 p/p a 0,2% p/p, relativo a la cantidad total de la composición.

5 Cualquier método para dispersar una sustancia insoluble en agua y/o sustancia poco soluble en agua en un medio acuoso se puede usar para la producción de la composición farmacéutica acuosa según la invención, un ejemplo específico de lo cual es un método que usa un homomezclador.

10 Se pueden añadir cuando sea necesario antisépticos, agentes controladores del pH, conservantes, tampones, colorantes, correctores del olor, conocidos, etc., a las composiciones de la presente invención para mejorar sus propiedades físicas, estabilidad, aspecto u olor, etc., de la formulación.

15 Los ejemplos de antisépticos incluyen cloruro de benzalconio, ejemplos de agentes controladores del pH incluyen ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, ejemplos de conservantes incluyen sorbato de potasio, ejemplos de tampones incluyen ácido fosfórico y su sal, ejemplos de colorantes incluyen colorante rojo nº 2 y ejemplos de correctores del olor incluyen mentol.

20 Debido a la única formulación galénica, la ciclesonida entra rápidamente en la mucosa nasal y presenta un tiempo de retención muy largo. Por lo tanto, dosis muy bajas de ciclesonida y el tratamiento una vez al día, dos veces al día como máximo son necesarias para conseguir un tratamiento eficaz. Una dosis baja de ciclesonida en una suspensión acuosa hipotónica junto con una antihistamina tópica (por ejemplo, azelastina o levocabastina) da como resultado un tratamiento muy eficaz y seguro de todos los síntomas acompañados de rinitis alérgica. Una clara ventaja de esta asociación es el comienzo rápido de la acción y alivio rápido de los síntomas sin el temor de los efectos secundarios del tipo de los glucocorticoides.

25 En otra realización la presente invención se refiere a una asociación de ciclesonida con azelasina y se aplica ciclesonida en una composición farmacéutica como se describe para la ciclesonida en la patente internacional WO 01/28562 o la patente internacional WO 01/28563 y se aplica azelastina en una formulación farmacéutica según la patente de EE.UU. 5164194.

30 Cuando se proporciona a la mucosa nasal, la formulación según la presente invención se puede cargar en frascos de presión de plástico o frascos de plástico o vidrio, que están provistos de una bomba de atomización dosificadora y un adaptador nasal o con un cuentagotas adecuado. Cuando se proporciona la formulación a los ojos según la presente invención, se pueden llenar frascos de presión de plástico o frascos de plástico o vidrio, que están provistos de un cuentagotas adecuado.

35

Ejemplos

40 Las composiciones farmacéuticas acuosas de ciclesonida que contienen los componentes indicados más adelante se preparan por elaboración con un homomezclador. La elaboración con homomezclador se realiza, por ejemplo, a 628 rad/s (6.000 rpm) durante 30 minutos.

Ejemplo 1: Asociación de Ciclesonida e Hidrocloruro de Azelastina

Ciclesonida:	0,05%
Hidrocloruro de azelastina	0,14%
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica	1,7%
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	0,1%

45 Cada 100 mg de pulverización suministrados por un atomizador aplicador nasal suministran 50 µg de ciclesonida y 140 µg de hidrocloruro de azelastina.

Ejemplo 2: Asociación de Ciclesonida e Hidrocloruro de Levocabastina

Ciclesonida:	0,05%
Hidrocloruro de levocabastina	0,054%
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio	1,7%
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	0,1%

50

Cada 100 mg de pulverización suministrados por un aplicador nasal suministran 50 µg de ciclesonida y 54 µg de hidrocloruro de levocabastina (equivalente a 50 µg de levocabastina).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento de rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica que comprende como ingredientes activos una asociación de al menos una antihistamina, un estereoisómero, una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos, farmacéuticamente aceptable y ciclesonida, sales farmacéuticamente aceptables de ciclesonida, epímeros de ciclesonida opcionalmente en cualquier relación de mezcla con ciclesonida, solvatos de ciclesonida, derivados fisiológicamente funcionales de ciclesonida o solvatos de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable y/o uno o más excipientes, en la que dicha composición farmacéutica se administra como una a cuatro pulverizaciones por orificio nasal una vez o dos veces al día y en la que la dosis de ciclesonida por activación es 10 µg a 400 µg y la dosis de antihistamina por activación es 10 µg a 500 µg.
2. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, que es una composición farmacéutica acuosa que comprende los ingredientes activos junto con una o más sustancias insolubles en agua o poco solubles en agua y con una presión osmótica menor que 290 mOsm.
3. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dicha presión osmótica es 150 mOsm o menor.
4. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dicha presión osmótica es 60 mOsm o menor.
5. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dicha presión osmótica es 40 mOsm o menor.
6. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dicha presión osmótica es 20 mOsm o menor.
7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, que comprende además un agente de control de la presión osmótica.
8. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dicha sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es una Celulosa.
9. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que dicha celulosa es Celulosa microcristalina.
10. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, en la que dichas una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua están presentes como partículas sólidas en un medio acuoso.
11. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, que consta además de una sustancia polimérica soluble en agua.
12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 11, en la que está presente una asociación de dicha sustancia insoluble en agua y polímero soluble en agua, que es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio.
13. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 2, que comprende además un tensioactivo y/o un agente humectante.
14. La composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 1 a 13, en la que la antihistamina se selecciona del grupo de: ácido (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-piridinacrílico [DCI: ACRIVASTINA], 6,11-Dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,8]ciclohepta-[1,2-b]piridin [DCI: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [DCI: AZELASTINA], ácido (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-butanoico [DCI: BEPOTASTINA], ácido (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: CETIRIZINA], (+)-2-{2-[(p-Clor-alfa-metil-alfafenilbencil)oxi]etil}-1-metilpirrolidina [DCI: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [DCI: DESLORATADINA], [3-(4-Clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [DCI: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-terc-butil-4-[14-(difenilmetoxi)piperidin]butirofenona [DCI: EBASTINA], ácido [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético [DCI: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazol [DCI: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [DCI: EPINASTINA], ácido (más/menos)-p-[11-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-metilhidratrópico [DCI: FEXOFENADINA], ácido 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenczo[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-iliden)-piperidin-1-il]propiónico [Código de Investigación: HSR-609], ácido (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexil]-3-metil-4-fenilisonipecótico [DCI: LEVOCABASTINA], ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOGETIRIZINA], 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-iliden)-1-piperidincarboxilato de etilo [DCI: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-

5 fluorobencil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [DCI: MIZOLASTINA], 1-(4-
10 fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [DCI: NORASTEMIZOL], 3-(10,11-dihidro-5H-
dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-N-metil-1-propanamina [DCI: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [DCI: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-ilmetil)piperidin-4-iliden]-6,11-dihidro-
5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]-piridina [DCI: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-
fenilbencil)oxi]etil]hexahidro-1H-azepina [DCI: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina
[DCI: SUDEXANOX], 1-(p-terc-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [DCI: TERFENADINA], N-
bencil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilendiamina [DCI: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-
benzimidazol [DCI: TECASTEMIZOL] y mezclas, estereoisómeros de los mismos, sales y/o solvatos
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. La composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 1 a 14, en la que la antihistamina es azelastina, levocabastina, una sal o un solvato de las mismas.