

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 130**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05742190 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **11.04.2007 EP 1771155**

54 Título: **Método y composición para el tratamiento de rinitis**

30 Prioridad:

**11.05.2004 US 842433**

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

**08.02.2013**

73 Titular/es:

**BIOLIPOX AB (100.0%)**

**P.O. Box 303**

**751 05 Uppsala, SE**

72 Inventor/es:

**PERESWETOFF-MORATH, LENA y**

**CARLSSON, ANDERS**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

ES 2 395 130 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

Método y composición para el tratamiento de rinitis.

Campo de la invención

5 [0001] Esta invención se refiere a un método para el tratamiento de la rinitis, y a una composición farmacéutica correspondiente.

Antecedentes y Estado de la Técnica

[0002] La rinitis alérgica y no alérgica son enfermedades comunes que afectan a alrededor del 30% de la población. La rinitis tiene un impacto considerable en la calidad de vida. De hecho, la rinitis se considera que afecta a la calidad de vida más que, por ejemplo, el asma.

10 [0003] La fiebre del heno y la rinitis alérgica perenne se caracterizan por estornudos, rinorrea, congestión nasal, prurito, conjuntivitis y faringitis. En la rinitis perenne, la obstrucción nasal crónica es a menudo prominente y puede extenderse a la obstrucción de la trompa de Eustaquio.

15 [0004] Los antihistamínicos orales o locales son tratamientos de primera línea, y los esteroides nasales tratamientos de segunda línea para la rinitis. Para la mayoría de los pacientes, los corticosteroides tópicos y los antihistamínicos de acción prolongada proporcionan un alivio significativo de los síntomas. Los antihistamínicos también pueden afectar no inmunológicamente (no-IgE) las reacciones mediadas por hipersensibilidad tales como la rinitis no alérgica, asma inducida por ejercicio, urticaria por frío, e hiperreactividad bronquial inespecífica.

20 [0005] El dihidrocloruro de cetirizina, ácido [2 - {4 - [(4-clorofenil)-fenilmetil]-1-piperazinil} etoxi] acético es un antagonista del receptor periférico de histamina H1 activo por vía oral o local, potente, de acción prolongada. La cetirizina es uno de los antihistamínicos de segunda generación más ampliamente utilizado para el tratamiento de la rinoconjuntivitis y la urticaria. Es eficaz, bien tolerado y seguro cuando se utiliza por vía oral en dosis de 10 mg al día. La sedación y la sequedad de boca sin embargo se producen como efectos secundarios en los pacientes tratados oralmente. La cetirizina también está aprobada en niños para el tratamiento de la rinitis.

25 [0006] Los principales efectos clínicos de los antihistamínicos incluyen estornudos y rinorrea reducidos. Sin embargo, la reducción de la obstrucción nasal parece ser menos receptiva.

[0007] La administración local de antihistamínicos (como azelastina y levocabastina) tiene ventajas, incluyendo un inicio de acción rápido y menos efectos secundarios. En la actualidad, sin embargo, el dihidrocloruro de cetirizina no es un medicamento aprobado para administración local, aunque se ha administrado de esa manera en ensayos clínicos.

30 [0008] En un ensayo (Francillon C, Pécoud A. Effect of nasal spray of cetirizine in a nasal provocation test with allergen. J Allergy Clin. Immunol. 1993;91, Suppl. 2:258 (abstract)), se encontró que la cetirizina en aerosol nasal reduce los síntomas y aumenta el pico de flujo nasal después de una exposición al alérgeno. Además, en el asma inducida por ejercicio, se observó un buen efecto protector cuando se administró la cetirizina en forma de aerosol a los pulmones con un nebulizador. (Ghosh SK, De Vos C, Mcllroy I, Patel KR. Effect of cetirizine on exercise induced asthma, Thorax 1991 Apr; 46(4), 242-4).

35 [0009] Se observó algún efecto en los síntomas cuando la cetirizina (presumiblemente como el dihidrocloruro) se dió en forma de aerosol a pacientes con rinitis alérgica perenne. Concentraciones de 0,625, 1,25, y 2,5 mg/ml de cetirizina se pulverizaron tres veces al día durante dos semanas (Clement P, Roovers MH, Francillon C, Dodion P. Dose-ranging, placebo-controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis, Allergy 1994 Sep; 49(8), 668-72). Los efectos secundarios más comunes estaban relacionados con fenómenos nasales, aunque no se observó diferencia en la incidencia entre los grupos tratados con el placebo y con cetirizina. Sin embargo, los autores de este artículo especularon en él que la misma irritación local tenía un efecto adverso en la eficacia del tratamiento.

[0010] Ciertamente, debido a la irritación de la mucosa nasal por la cetirizina, ha sido necesario disminuir su exposición inmediata en la administración nasal. En la patente europea NO EP 605 203 B1, se ha informado que esto puede lograrse proporcionando cetirizina en forma de una composición que contiene ciclodextrina.

45 [0011] Los liposomas (también conocidos como vesículas lipídicas) son partículas coloidales que se preparan a partir de moléculas lipídicas polares derivadas bien de fuentes naturales o de síntesis química. Estas estructuras esféricas cerradas compuestas por bicapas lipídicas curvas, se utilizan normalmente para atrapar fármacos, que son a menudo citotóxicos, con el fin de reducir la toxicidad y/o aumentar la eficacia. Las preparaciones de fármacos atrapados en liposomas se proporcionan a menudo en una forma seca (por ejemplo, liofilizada), la cual posteriormente se reconstituye con una solución acuosa inmediatamente antes de la administración. Esto se hace con el fin de minimizar la posibilidad de pérdida de, por ejemplo, el fármaco citotóxico en solución acuosa y reducir así el efecto de atrapamiento del liposoma.

5 [0012] Los liposomas se han empleado también para encapsular distintos compuestos de fármacos para distribución por vía nasal, con el fin de mejorar la biodisponibilidad o como un adyuvante. Los medicamentos que pueden mencionarse incluyen la vacuna de toxoide tetánico, insulina, desmopresina y el clorhidrato de difenhidramina (ver Türker et al, Review Article: Nasal Route and Drug Delivery Systems, Pharm. World Sci., 2004; 26, 137-142 y las referencias citadas en la misma), así como ciprofloxacino, CM3 y salbutamol (véase Desai et al, A Facile Method of Delivery of Liposomes by Nebulization, J. Control. Release, 2002; 84, 69-78).

10 [0013] La cetirizina atrapada en liposomas también se ha administrado tópicamente para evaluar la actividad antihistamínica periférica y la absorción sistémica en un modelo de conejo (Elzainy et al, Cetirizine from Topical Phosphatidylcholine-Hydrogenated Liposomes, The AAPS Journal, 2004; 6, 1-7. Ver también Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005; 31, 281-291).

15 [0014] También se ha estudiado el comportamiento lipófilo de las formas catiónica (donde el anión es cloruro), zwitteriónica, y aniónica de cetirizina en sistemas tamponados acuosos de liposomas de fosfatidilcolina que contienen de aproximadamente 1 a 33,5 mg/ml de fosfolípido. (Plemper van Balen G et al., Lipophilicity behaviour of the zwitterionic antihistamine cetirizine in phosphatidylcholine liposomes/water systems, Pharm. Res. 2001; 18, 694-701). El objetivo del estudio, en el que soluciones separadas de liposomas de fosfatidilcolina de huevo diluidos en PBS se vertieron en compartimentos separados de celdas de diálisis, era obtener información sobre el mecanismo de interacción de las diversas especies eléctricas de cetirizina y otros fármacos con membranas liposomales. Se consideró por los autores de este artículo que la forma zwitteriónica de la cetirizina, que domina en el rango de pH de un pH 4 a un pH 7, e incluso de un pH 3 a un pH 8, era impedida de entrar dentro de la membrana liposomal haciendo más difícil la formación de confórmeros lipófilos plegados de cetirizina. A este respecto, la cetirizina no fue atrapada en membranas liposómicas para distribución del fármaco a pacientes.

20 [0015] En el conocimiento del solicitante no hay ninguna descripción o sugerencia anterior en la técnica de una composición farmacéutica homogénea que comprenda cetirizina zwitteriónica, un liposoma lipídico polar y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable.

25 [0016] Sorprendentemente, hemos encontrado que la irritación asociada normalmente con la administración (por ejemplo nasal) de cetirizina puede reducirse por medio del uso de dicha precisa composición.

30 [0017] De acuerdo con la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas según la reivindicación 1, adecuadas para el tratamiento de la rinitis mediante administración nasal u ocular que comprenden cetirizina zwitteriónica, un liposoma lipídico polar y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, cuyas composiciones se denominarán en lo sucesivo como "las composiciones de la invención"

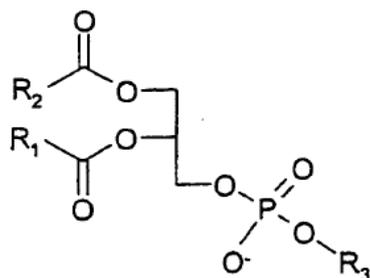
35 [0018] La persona experta apreciará que la cetirizina zwitteriónica se emplea en las composiciones de la invención en una cantidad farmacológicamente eficaz (*vide infra*). El término "cantidad farmacológicamente eficaz" se refiere a una cantidad de cetirizina, que es capaz de conferir el efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, ya sea administrada sola o en combinación con otro ingrediente activo. Tal efecto puede ser objetivo (es decir medible por algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de, o siente, un efecto).

40 [0019] Por "composiciones farmacéuticas" incluimos composiciones que son adecuadas para utilizar en administración directa a mamíferos y especialmente humanos. A este respecto, el término pretende abarcar formulaciones que incluyan sólo componentes que se consideran en la técnica como adecuados para administración a pacientes mamíferos, y especialmente humanos. En el contexto de la presente invención, el término también puede significar que las composiciones de la invención están en forma de un líquido que está listo para usar, directamente de la estantería, y no una formulación en la que el fármaco está encapsulado dentro de liposomas que requieren reconstitución poco antes de la administración a fin de evitar pérdidas del fármaco de los liposomas en un vehículo acuoso.

45 [0020] Las composiciones de la invención son homogéneas. Por "homogéneas" incluimos no sólo que las composiciones de la invención comprenden liposomas dispersos uniformemente por todo el vehículo acuoso, sino además que el ingrediente activo se distribuye a lo largo de toda la composición en una concentración sustancialmente similar en el medio acuoso pertinente, esté ese medio situado dentro o fuera de las estructuras liposómicas. Esto significa que la concentración varía en  $\pm 50\%$ , tal como un  $\pm 40\%$ , preferiblemente un  $\pm 30\%$ , más preferiblemente un  $\pm 20\%$  y en particular un  $\pm 10\%$  (cuando se comparan las concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposomales) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los perfiles de concentración de fármaco se pueden medir por técnicas estándar conocidas por la persona experta, tal como  $^{31}\text{P}$ -RMN. Por ejemplo, se puede emplear una norma técnica estándar de sonda in situ, o una técnica que implique la separación de la fracción liposomal del portador acuoso libre y puede emplearse la medida de la cantidad/concentración de fármaco asociado con cada fracción. La separación puede realizarse por centrifugación, diálisis, ultrafiltración, o filtración en gel.

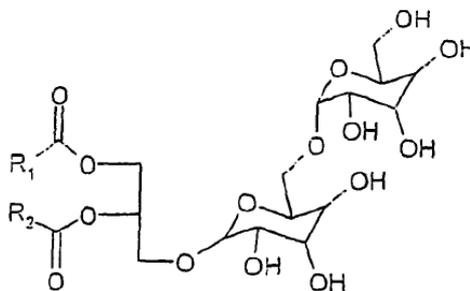
55 [0021] Se prefiere que las composiciones de la invención incluyan además un tampón farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar un pH de aproximadamente pH 4 (por ejemplo 4,0) a un pH 8 (por ejemplo, 8,0), preferiblemente desde un pH 5 (por ejemplo 5,0) a un pH 7 (por ejemplo, 7,0). Los tampones adecuados incluyen aquéllos que no

- interfieran con la formación de liposomas, tales como unofosfato (por ejemplo, fosfato disódico, fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, o ácido fosfórico más base), citrato (por ejemplo, citrato de sodio o ácido cítrico más base), o tampón de acetato (por ejemplo acetato sódico o ácido acético más base), que sea capaz de mantener un pH dentro los rangos especificados anteriormente. Los buffers se pueden emplear en una cantidad que sea adecuada para proporcionar los efectos anteriormente mencionados y como se apreciará por el experto sin recurrir a lo aportado en la invención. Las cantidades adecuadas por ejemplo están en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.
- 5
- [0022] Cualquier sal farmacéuticamente aceptable de cetirizina, así como la forma de base libre de la misma se pueden utilizar en la fabricación de las composiciones de la invención. Las sales preferidas incluyen sales de cloruro, sales de hidrocioruro (por ejemplo dihidrocioruro ) y, más particularmente, sales nitrato de cetirizina, más preferiblemente dinitrato de cetirizina .
- 10
- [0023] La cantidad de cetirizina o sal de la misma que puede ser empleada en la preparación de las composiciones de la invención puede ser determinada por el médico, o la persona experta, en relación a lo que será más adecuado para un paciente individual. Esta cantidad es probable que varíe con la gravedad de la afección a tratar, así como la especie, edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del particular paciente a tratar. Se prefiere sin embargo, que las composiciones de la invención comprendan cetirizina o una sal de la misma en una cantidad de aproximadamente 1 mg/ml hasta unos 30 (por ejemplo unos 25, tal como unos 23) mg/ml calculada en la forma zwitteriónica, preferiblemente en una cantidad de unos 5,5 mg/ml a unos 22 mg/ml. Un rango preferido adicional está entre unos 6 mg/ml y unos 15 mg/ml, tal como de unos 8 mg/ml a unos 12 mg/ml.
- 15
- [0024] En tal caso, la cantidad total de ingrediente activo que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis diaria de fármaco por unidad de dosificación que está en el intervalo de unos 4 mg a unos 20 mg, tal como de unos 5 mg a unos 15 mg, más preferiblemente de unos 7 mg a unos 12 mg y más preferiblemente de unos 8 mg a unos 10 mg. La persona experta apreciará que las composiciones de la invención pueden ser dosificadas una vez o más veces al día en una o más administraciones con el fin de proporcionar la dosis diaria antes mencionada.
- 20
- [0025] Las dosificaciones mencionadas anteriormente son ejemplos de un caso medio; puede haber, por supuesto, casos individuales que necesiten mayores o menores intervalos de dosificación, los cuales están dentro del alcance de esta invención.
- 25
- [0026] El término "liposoma" será bien entendido por los expertos en la técnica que incluye una estructura que consta de una o más esferas concéntricas de bicapas de lípidos polares separadas por compartimentos de agua o tampón acuoso.
- 30
- [0027] Los liposomas se pueden preparar por diversos métodos que utilizan disolventes, presión reducida, sistemas de dos fases, liofilización, sonicación etc. se describe, por ejemplo, en "Liposome Drug Delivery Systems, Betageri G V et al., Technomic Publishing AG, Basel, Switzerland, 1993", cuyas descripciones relevantes se incorporan en este documento como referencia.
- 35
- [0028] El término "lípidos polares" será bien entendido por los expertos en la técnica que incluye cualquier lípido con un grupo polar de cabeza y dos residuos de ácidos grasos, que es capaz de formar liposomas.
- [0029] Los lípidos polares, tales como los descritos en lo sucesivo, pueden ser de origen natural y/o sintético/semi-sintético. Las mezclas de lípidos polares naturales y sintéticos/semi-sintéticos también se pueden emplear en composiciones de la invención.
- 40
- [0030] Los lípidos polares que se pueden emplear en las composiciones de la invención por lo tanto pueden estar basados en, por ejemplo, fosfolípidos, y en particular, fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilserina (PS), o mezclas de los mismos.
- [0031] Los fosfolípidos que pueden ser empleados en las composiciones de la invención comprenden grupos polares y no polares unidos a una entidad de esqueleto que lleva grupos hidroxilo, tales como glicerol.
- [0032] Los fosfolípidos también pueden representarse por la fórmula general I



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un grupo alquilo saturado o insaturado (por ejemplo, alqueno), de cadena lineal o ramificada con entre 7 y 23 átomos de carbono, preferiblemente entre 11 y 19 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> representa un grupo de unión amida o éster, tal como

- 5 -CH<sub>2</sub>- CH (OH)-CH<sub>2</sub>OH (fosfatidilglicerol),  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- N (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (fosfatidilcolina),  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (fosfatidiletanolamina),  
 -H (ácido fosfatídico), o  
 -CH<sub>2</sub>- CH (NH<sub>2</sub>)-COOH (fosfatidilserina).
- 10 [0033] El fosfolípido puede ser de origen natural. Los fosfolípidos naturales son preferiblemente lípidos de membrana derivados de diversas fuentes de origen tanto vegetal (por ejemplo, colza, girasol, etc., o, preferiblemente, soja) como animal (por ejemplo, yema de huevo, leche bovina, etc.) Los fosfolípidos de soja, una fuente principal de fosfolípidos vegetales, se obtienen normalmente a partir de subproductos (es decir, lecitinas) en el refinado del aceite de soja crudo, mediante el proceso de desgomado. Las lecitinas son además procesadas y purificadas usando otras
- 15 operaciones unitarias físicas, tales como fraccionamiento y/o cromatografía. Otros fosfolípidos se pueden obtener, por ejemplo, por prensado de semillas y granos adecuados, seguido de extracción con un disolvente y procesamiento adicional como se describió anteriormente. Los fosfolípidos de origen natural que pueden ser mencionados incluyen, por ejemplo, aquellos que están disponibles bajo los nombres comerciales de Lipoid S75, Lipoid S100 y Lipoid S75-3N (Lipoid GmbH, Germany), que son todas mezclas de varios fosfolípidos diferentes que se encuentran en la soja .
- 20 [0034] Alternativamente, el fosfolípido puede ser de origen sintético o semisintético (es decir preparado por síntesis química). Por ejemplo, un método de síntesis química en varios pasos puede ser utilizado para obtener los productos intermedios clave de fosfolípidos, 1, 2-diacilglicerol, a partir de (S)-1,2-isopropilidenglicerol, proporcionando este último el esqueleto de glicerol que es característico de los fosfolípidos. Fosfolípidos 1, 2 -diacetilados se pueden obtener entonces cuando el correspondiente grupo polar de cabeza se une mediante síntesis química al intermedio 1, 2-
- 25 diacilglicerol. Generalmente, sin embargo, el origen del glicerol y de los ácidos grasos utilizados en las diversas etapas pueden ser tanto de origen natural como sintético. Los fosfolípidos sintéticos y/o semi-sintéticos que pueden ser mencionados incluyen dilaurilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristolfosfatidilcolina(DMPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dilaurilfosfatidilglicerol (DLPG), dimiristolfosfatidilglicerol (DMPG), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC) y dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG).
- 30 [0035] Alternativamente, el lípido polar puede comprender o, más preferiblemente, consistir en un glicolípido . En el contexto de la presente invención, el término "glicolípido" designa un compuesto que contiene uno o más residuos monosacáridos unidos por un enlace glicosídico a una fracción hidrófoba tal como un acilglicerol, un esfingoide o una ceramida (N- acilesfingoide).
- 35 [0036] Un glicolípido puede ser un glicoglicerolípido .En el contexto de la presente invención, el término "glicoglicerolípido" designa un glicolípido que contiene uno o más residuos de glicerol. De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, el glicoglicerolípido comprende, o consiste en, un galactoglicerolípido , más preferiblemente un digalactosildiacylglicerol de la fórmula general II,



donde R1 y R2 son como se han definido anteriormente.

[0037] Alternativamente, el glicolípido puede ser un glicoesfingolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glicoesfingolípido" designa un lípido que contiene al menos un residuo de monosacárido y, o bien un esfinguido o una ceramida. El término puede comprender así glicoesfingolípidos neutros, tales como mono- y oligoglicosilésfingoides así como oligo y, más preferiblemente, monoglicosilceramidas. El término comprende, además, glicoesfingolípidos ácidos como sialoglicosilésfingolípidos y uronoglicosilésfingolípidos y sulfoglicosilésfingolípidos, fosfoglicosilésfingolípidos y fosnoglicosilésfingolípidos. El glicoesfingolípido puede ser ceramida, monohexosilceramida, dihexosilceramida, esfingomielina, lisoesfingomielina, esfingosina, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, el glicoesfingolípido es esfingomielina o productos derivados de la misma. El contenido de esfingomielina se establece preferiblemente por métodos cromatográficos. La esfingomielina puede ser extraída de la leche, preferiblemente leche bovina, sesos, yema de huevo o eritrocitos procedentes de sangre animal, preferiblemente de ovejas. Para evitar dudas, los esfingolípidos sintéticos y semi-sintéticos están incluidos en la invención.

[0038] Alternativamente, el glicolípido puede ser un glicofosfatidilinositol. En el contexto de la presente invención, el término "glicofosfatidilinositol" designa un glicolípido que contiene sacáridos unidos glicosídicamente a la fracción de inositol del fosfatidilinositol.

[0039] Los glicolípidos preferidos incluyen digalactosildiácilglicerol (DGDG).

[0040] Los lípidos polares preferidos (tales como fosfolípidos) son aquellos que se hinchan en agua hasta un grado medible y/o los que son capaces de formación espontánea de liposomas.

[0041] Si el (por ejemplo, fosfo-) lípido polar no se hincha espontáneamente en agua, la persona experta apreciará que es sin embargo posible obtener liposomas mediante la adición de uno o más (por ejemplo fosfo-) lípidos polares, hinchables tal como un (por ejemplo fosfo-) lípido aniónico (por ejemplo, fosfatidilglicerol).

[0042] La formación de liposomas se puede llevar a cabo por encima de unos 0°C (por ejemplo a temperatura ambiente) si la temperatura de transición de fase de las cadenas acilo (fusión de cadena; de gel a cristal líquido) es inferior al punto de congelación del agua.

[0043] Cualquier que sea la sustancia lípida polar (o su combinación) usada, las cantidades totales/concentraciones adecuadas de lípido(s) que se pueden emplear en la preparación de una composición de la invención están en el rango de unos 10 mg/ml a unos 120 mg/ml. Las composiciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquéllas en las que, cuando el lípido polar comprende un fosfolípido (ya sea en combinación con otro lípido o no), la cantidad de fosfolípido(s) en la composición es de unos 10 (por ejemplo, unos 17, tal como unos 20) mg/ml a unos 120 mg/ml, más preferiblemente desde unos 25 (por ejemplo unos 35) mg/ml a unos 100 (por ejemplo, unos 70, como unos 50, por ejemplo, unos 40) mg/ml.

[0044] Las composiciones de la invención pueden comprender también un antioxidante, tal como - tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, de hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, sulfito sódico, ácido tartárico o vitamina E.

[0045] De acuerdo con la invención, se puede utilizar un agente quelante para reducir la oxidación catalizada por ión metálico del fosfolípido y/o cetirizina. Ejemplos de agentes quelantes útiles son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilendiaminotriacético y ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA). También es posible utilizar otros agentes que protejan de la oxidación la composición de la invención y, en particular, cualquier residuo de ácido graso insaturado que pueda estar presente en la misma.

- [0046] La composición de la invención puede comprender uno o más conservantes. Ejemplos de conservantes comunes para composiciones farmacéuticas líquidas son cloruro de benzalconio, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorbutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol o alcohol feniletílico.
- 5 [0047] Con el fin de mantener la composición de la invención en su sitio de aplicación puede también comprender un agente que incrementa la viscosidad tal como, por ejemplo, polímeros hidrofílicos como polietilenglicol, o polivinilpirrolidona reticulada y/o derivados de celulosa, tal como hidroxipropilmetil celulosa. Los agentes que aumentan la viscosidad pueden funcionar también como coloides protectores para estabilizar físicamente la composición de la invención antes de la administración.
- 10 [0048] Las composiciones de la invención también pueden comprender aromatizantes (por ejemplo, limón, mentol o menta en polvo) y/o edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina).
- [0049] Las composiciones de la invención también puede comprender agentes modificadores de la tonicidad, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, glucosa, dextrosa, sacarosa, manitol, etc.
- 15 [0050] Aditivos opcionales, incluyendo agentes tamponadores, conservantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, agentes modificadores de la tonicidad y agentes quelantes deben ser seleccionados, en cuanto a su identidad y cantidades empleadas, teniendo en cuenta que su efecto perjudicial sobre la estabilidad del liposoma debe mantenerse al mínimo. Para un agente dado esto puede ser comprobado mediante experimentos sencillos, que están dentro del entendimiento de la persona experta. Las cantidades adecuadas de tales ingredientes están sin embargo en el intervalo de unos 0,01 mg/ml a unos 10 mg/ml.
- 20 [0051] Se proporciona también un procedimiento para preparar composiciones de la invención. Hemos encontrado sorprendentemente que los liposomas se pueden preparar por hinchado directo de los lípidos polares en un medio acuoso sin la adición de otros excipientes tales como lípidos cargados y/o tensioactivos, etc, que se requieren normalmente.
- [0052] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso de acuerdo con la reivindicación 41 para la preparación una composición de la invención, cuyo proceso comprende:
- 25 (a) proporcionar un lípido polar o una mezcla de lípidos polares que es/son hinchables en medios acuosos;
- (b) proporcionar una solución acuosa de cetirizina;
- (c) añadir el lípido polar o mezcla a la solución acuosa, con agitación, formando así una preparación de liposoma de cetirizina;
- 30 (d) opcionalmente, ajustar el pH de la preparación a un valor deseado dentro del intervalo de un pH 4 (por ejemplo 4,0) a un pH 8 (por ejemplo, 8,0), preferiblemente desde un pH 5 (por ejemplo, 4,0) a un pH 8 (por ejemplo, 8,0), preferiblemente de un pH 5 (por ejemplo 5,0) a un pH 7 (por ejemplo, 7,0), por adición de un ácido o una base (p. ej. ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico a una concentración apropiada (por ejemplo 1M));
- 35 (e) opcionalmente añadir solución tampón o, más preferiblemente, agua o solución salina a la preparación para obtener un volumen final deseado del lote, y
- (f) homogeneizar la preparación para obtener dicha composición farmacéutica.
- [0053] Las soluciones/líquidos pueden ser purgados con nitrógeno o argón, en una etapa adecuada en el proceso anterior, si y como sea apropiado.
- 40 [0054] En el contexto de la presente invención, un lípido puede decirse que es hinchable en medios acuosos si, cuando se pone en contacto con dicho medio, se hincha en un grado medible.
- [0055] Preferiblemente se pueden añadir tampones a la solución acuosa de fármaco (y/o se pueden añadir fármacos a la solución acuosa tampón) antes de la adición del lípido. A pesar de esto, la persona experta en la técnica será consciente del efecto amortiguador inherente de la cetirizina zwitteriónica.
- 45 [0056] La formación de los liposomas de la invención puede ser facilitada por la hinchazón espontánea del lípido polar en agua formando una fase cristalina líquida lamelar que tiene un contenido máximo de agua de aproximadamente 35% en peso o mayor dependiendo de la naturaleza de los lípidos polares. Dependiendo del lípido o mezcla de lípidos utilizada y otras condiciones, la formación espontánea de liposomas se puede lograr cuando un exceso de agua se añade a esta fase lamelar. Si la formación espontánea no se logra, la formación de liposomas puede llevarse a cabo mediante el paso de dispersión mecánica (es decir, el paso de homogeneización (f) del procedimiento anterior) de la
- 50 fase cristalina líquida lamelar en exceso de agua.

- [0057] Los métodos comprenden una vigorosa homogeneización/dispersión mecánica, por ejemplo por medio de un Ultra Turrax® (Jankel y Kuhnke, Alemania). Agitación, formación de órtex y laminado también puede realizarse como parte de la etapa de homogeneización del proceso anterior.
- 5 [0058] Puede ser deseable una distribución homogénea de tamaños de los liposomas de la invención y puede obtenerse por extrusión a través de un filtro de membrana, tal como uno de policarbonato, con un tamaño de poro de aproximadamente 100 nm. Los filtros de membrana pueden ser adquiridos de Avestin Inc., Canadá.
- 10 [0059] Un tamaño medio reducido de los liposomas y una estrecha distribución de tamaño de los liposomas se obtiene también preferiblemente cuando la dispersión liposómica se somete a homogenización a alta presión con un homogeneizador adecuado ( Rannie 4PV, Tipo de 7,30 VH, Rannie AS, Dinamarca) a, por ejemplo, entre unos 30 mPa (300 bar) y unos 100 mPa (1000 bar) , tal como entre aproximadamente 40 mPa (400 bares) y unos 90 mPa (900 bares), por ejemplo unos 50 (500 bar) a unos 80 mPa (800 bar) para entre unos 4 y unos 8 (por ejemplo 7, tal como 6) ciclos.
- 15 [0060] Sorprendentemente, hemos encontrado que la presencia de cetirizina da lugar a una reducción del tamaño del liposoma. Liposomas más pequeños son por lo general más ventajosos debido a que son más estables físicamente y, debido a su mayor relación superficie/volumen, son más fácilmente reabsorbidos por la mucosa.
- [0061] Preferimos que el diámetro de los liposomas en composiciones de la invención sea inferior a unos 200 nm (por ejemplo entre unos 40 a unos 100 nm), medido mediante, por ejemplo, difracción láser o dispersión dinámica de luz, por ejemplo, como se describe más adelante.
- 20 [0062] Además, el proceso antes mencionado para la preparación de composiciones de la invención normalmente no requiere un tratamiento convencional con disolventes orgánicos tales como cloroformo o diclorometano . Sin embargo, si se utilizan dos o más lípidos de membrana puede ser apropiado y/o necesario tratarlos con un disolvente orgánico antes de la adición del disolvente acuoso. Por ejemplo, los lípidos se pueden disolver en un disolvente volátil o una mezcla de disolventes, tal como cloroformo o cloroformo/metanol. La solución entonces se puede depositar sobre las superficies de un matraz de fondo redondo al eliminar el disolvente por evaporación rotatoria a presión reducida. Se puede añadir entonces un exceso de volumen de tampón acuoso que contiene el fármaco a la delgada película seca de lípidos, que luego se podrá hinchar para formar liposomas.
- 25 [0063] Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de cualquier indicación en la que se sabe que la cetirizina está indicada, incluyendo la rinitis. El término "rinitis" se entiende que incluye cualquier irritación y/o inflamación de la nariz, ya sea alérgica o no alérgica, incluyendo rinitis estacional (por ejemplo, causada por agentes externos, como el polen; fiebre del heno) y/o rinitis perenne (por ejemplo, causada por ácaros del polvo, moho de interiores, etc.), así como los síntomas de los mismos.
- 30 [0064] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de la rinitis que comprende la administración (por ejemplo nasal) de una cantidad farmacológicamente efectiva de una composición de la invención a una persona que padece, o es susceptible de padecer este trastorno.
- 35 [0065] Para evitar cualquier duda, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis, o el diagnóstico, de una afección.
- [0066] Los composiciones de la invención se pueden administrar por medio de un spray nasal, gotas nasales y/o gotas oftálmicas. También es posible administrar las composiciones de la invención como una niebla fina hacia los pulmones mediante nebulización. Para administración nasal, se puede usar cualquier dispositivo adecuado de la técnica para la producción de aerosoles de dispersiones acuosas liposomales.
- 40 [0067] Siempre que la palabra "unos/as" se emplea aquí en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores de pH, tamaños, temperaturas, presiones , etc) y cantidades (por ejemplo, cantidades, pesos y/o concentraciones de constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición, proporciones de fármaco dentro/fuera de las estructuras liposómicas, dosis absolutas de ingrediente activo, etc), se apreciará que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en ±10% de las cantidades especificadas en este documento.
- 45 [0068] Las composiciones de la invención, y el proceso antes mencionado que puede ser empleado para su preparación, tienen las ventajas que se mencionaron anteriormente. En particular, las composiciones de la invención pueden reducir la incidencia de los efectos secundarios molestos (y en particular, la irritación) que se observan normalmente con, por ejemplo, formulaciones de cetirizina administrada nasalmente.
- 50 [0069] Las composiciones de la invención son fáciles de fabricar y permiten la producción de formulaciones basadas en liposomas que están en una forma lista para usar, evitando la necesidad de reconstitución antes de su administración.

[0070] Las composiciones de la invención también puede tener la ventaja de que pueden prepararse usando métodos establecidos de procesamiento farmacéutico y emplean materiales que han sido aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de similar estado reglamentario.

5 [0071] Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicas que, ser de acción mas prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que , absorberse más fácilmente que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles respecto a las composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sea para uso en el tratamiento de la rinitis u otro uso.

[0072] La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

10 Ejemplo 1

[0073]

Tabla 1

<u>Fórmula del lote</u>	
Cetirizina dinitrato *	22.2 g
Fosfolípidos (a partir de soja **)	70.0 g
Fosfato disódico, dihidrato ; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 2H <sub>2</sub> O	21.3 g
Potasio dihidrogenofosfato ; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	11.0 g
Ácido clorhídrico 1 M y/o hidróxido de sodio 1M	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 2.0 L
*) Sólido blanco, cristalizado de THF/acetonitrilo/agua 2:1:0.28. Obtenido de dihidrocloruro de cetirizina comercialmente disponible vía neutralización de la base libre con ácido nítrico. **) Lipoid S75, Lipoid GmbH, Alemania	

15 [0074] Procedimiento general. Para pesos y volúmenes se hace referencia a la Tabla 1 anterior. Se preparó una solución tampón disolviendo los agentes tampón fosfato disódico dihidratado (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 2H<sub>2</sub>O) y dihidrógeno fosfato de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) en 1600 ml de agua (80% del volumen total de la mezcla) en un matraz aforado de 2000 mL. La cantidad pesada de agente activo se añadió a la solución tampón y se disolvió por agitación con un agitador magnético, seguido de la adición de 100 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. El fosfolípido se pesó por separado y se añadió a la solución de cetirizina. Se continuó la agitación hasta formar una suspensión bien dispersa, cuyo pH se ajustó a pH 7.0 ± 0.1 con NaOH 1.0 M o HCl 1.0 M. El volumen de la preparación se llevó después a un volumen final de 2000 ml. La preparación fue transferida a un recipiente de vidrio de 5 L provisto de un homogeneizador Ultra Turrax T25 © ( Jankel y Kuhnke , Alemania). La homogeneización se llevó a cabo a 22000 rpm durante 3 x 2 minutos interrumpidos por períodos de sedimentación de 10 minutos. Alícuotas de 10 ml de la composición así obtenida se retiraron de la dispersión agitada y se transfirieron a viales de vidrio sobre los cuales se engarzaron a presión o por una rosca adecuada cabezales de pulverización (VP7 o VP7D; Valois SA, Francia) después del llenado. La composición agitada así como las alícuotas de la composición en los viales se protegieron de la luz.

[0075] Se vió que la ultrasonificación reducía aún más el tamaño medio de partícula. En éste método, los viales con las composiciones homogeneizadas fueron colocados en un baño de ultrasonidos y se sonicaron durante 2 x 10 minutos, después de lo cual las muestras tenían una apariencia casi clara en comparación con la composición opaca proporcionada por la homogeneización con Ultra-Turrax®.

30 [0076] Los métodos de reducción del tamaño de partícula ya mencionados se comparan en la Tabla 2. La distribución del tamaño de partícula se determinó mediante difracción láser (Mastersizer 2000, Malvern Instrument, Reino Unido). Se utilizó un método basado en la teoría de Fraunhofer para calcular el tamaño de partícula de la muestra homogeneizada a alta velocidad, mientras que se utilizó un método basado en la teoría MIE (2.50/0.001) para el cálculo del tamaño de partícula de la muestra adicionalmente sometida a sonicación.

Tabla 2

<u>Reducción del tamaño de partícula</u>	
<u>Tratamiento</u>	<u>Tamaño medio de partícula (nm)</u>
Homogeneización de alta velocidad	940
Homogeneización de alta velocidad + ultrasonidos	162

Ejemplo 2

[0077]

Tabla 3

<u>Composición</u>	
Cetirizina dinitrato	2.22 g
Fosfolípidos (soja; Lipoid S75; Lipoid GmbH, Alemania)	7.00 g
Ácido cítrico anhidro	3.84 g
Hidróxido de sodio, sólido	1.67 g
Ácido ascórbico	0.20 g
EDTA sódico	0.20 g

(continuación)

<u>Composición</u>	
HCl, 1M y / o NaOH, 1 M	hasta pH 5.0
Agua para inyección	hasta 200 mL

5

[0078] Procedimiento general. Para pesos y volúmenes se hace referencia a la Tabla 3 anterior. Se preparó una solución tampón disolviendo ácido cítrico anhidro e hidróxido de sodio sólido en 160 ml de agua (80% del volumen total de la mezcla) en un matraz aforado de 200 mL. La cantidad pesada de agente activo se añadió y se disolvió por agitación con un agitador magnético. El fosfolípido se pesó por separado y se añadió a la solución de cetirizina. Se continuó la agitación hasta formar una suspensión bien dispersa, cuyo pH se ajustó a  $\text{pH } 5.0 \pm 0.1$  con NaOH 1.0 M y/o HCl 1.0 M. El volumen de la preparación se llevó después a un volumen final de 200 ml. La preparación se transfirió a un homogeneizador de alta presión (Rannie APV, tipo 7.30 VH, Rannie AS, Dinamarca) y se homogeneizó a 500-800 bar durante 5 ciclos. Partes alícuotas de la composición así obtenida se retiraron del recipiente colector y se transfirieron a viales de vidrio.

10

15 Ejemplo 3

[0079] En la Tabla 4, se compara un método de reducción del tamaño de partícula mediante homogeneización a alta presión, como descrito en el Ejemplo 2, con un método de homogeneización de alta velocidad (Ultra 1). La composición empleada fue la del Ejemplo 1. La distribución del tamaño de partícula se determinó por dispersión de luz dinámica (Zetasizer 4, Malvern Instruments, Reino Unido) en ángulo de  $90^\circ$  y a temperatura ambiente, utilizando ZET5104 para medir el tamaño celular y un modo de análisis auto:CONTIN.

20

Tabla 4

Reducción del tamaño de partícula		
Tratamiento	Cetirizina (mg/mL)	Z media promedio(nm)
Homogeneización a alta velocidad	11.1	282
Homogeneización a alta presión a 500 bar	11.1	77
Homogeneización a alta presión a 800 bar	11.1	50
Homogeneización a alta presión a 500 bar	0	130
Homogeneización a alta presión a 800 bar	0	121

[0080] Los métodos utilizados para preparar estas composiciones ejemplares por lotes fueron adaptados para la preparación de los siguientes ejemplos adicionales.

Ejemplo 4

5 [0081]

Cetirizina dinitrato	5.6 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S75;Lipoid GmbH, Alemania)	35.0 mg
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7 mg
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 5

[0082]

Cetirizina dinitrato	22.2 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S75;Lipoid GmbH, Alemania)	35.0 mg.
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7 mg
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5 mg

(continuación)

1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 1 mL

10

Ejemplo 6

[0083]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S75;Lipoid GmbH, Alemania)	70.0 mg
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 7

[0084]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido ( dioleoilfosfatidilcolina *)	35.0
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 1 mL
* DOPC, Larodan Fine Chemicals, Suecia	

Ejemplo 8

5 [0085]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido ( dioleoilfosfatidilglicerol *)	35.0 mg
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7 mg
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0
Agua para inyección	hasta 1 mL
* DOPG, Avanti Polar Lipids, AL, EE.UU.	

Ejemplo 9

[0086]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Galactolípido ( digalactosildiácilglicerol *)	35.0 mg
Fosfato disódico dihidrato; Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	10.7 mg
Dihidrógeno fosfato de potasio; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	5.5 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 7.0

(continuación)

Agua para inyección	hasta 1 mL
* DOPG, Avanti Polar Lipids, AL, EE.UU.	

10

Ejemplo 10

Ensayo de irritación nasal en un modelo canino

[0087] Dinitrato de cetirizina (5,6, 11.1 y 22.2 mg/ml, respectivamente, en las composiciones de los Ejemplos 1, 4 y 5; agitada en lugar de homogeneizada a alta velocidad o a alta presión) fue administrada dos veces al día durante 14 días a cuatro perros beagle machos por grupo (5-6 meses de edad, peso 10.1 a 14.2 kg). Los signos clínicos y los pesos corporales fueron controlados a lo largo del estudio. Se realizó una necropsia, y la cavidad nasal se recogió y procesó (fijó, descalcificó y tiñó con hematoxilina y eosina). Se evaluaron microscópicamente cuatro secciones de la cavidad nasal, abarcando el epitelio escamoso, ciliado respiratorio, y olfativo. Ningún signo clínico relacionado con el tratamiento fue observado durante el periodo de administración. La ganancia media de peso corporal en el periodo de administración fue normal. El examen macroscópico y microscópico de la cavidad nasal y las preparaciones de mucosa nasal no revelaron ningún signo de irritación de la mucosa u otro cambio.

15

20

Ejemplo 11

Ensayo de irritación ocular en un modelo de conejo

5 [0088] Las posibles propiedades irritantes de las composiciones de la invención fueron también evaluadas en un ensayo de irritación ocular en tres conejos hembra blancos (albinos) de Nueva Zelanda por tratamiento, que pesaban entre 2.8 a 3.4 kg. Las concentraciones investigadas fueron 5,6, 11.1 y 22.2 mg/ml de la composición del Ejemplo 1. Se puso 0.1 ml de la composición en el ojo izquierdo de cada conejo. El ojo derecho sirvió como control sin tratar. Los ojos fueron examinados antes del tratamiento y a 1, 24, 48 y 72 h después del tratamiento. La reacción ocular al tratamiento fue clasificada de acuerdo con un sistema subjetivo numérico de puntuación. Se observaron signos de irritación conjuntival (enrojecimiento) en dos conejos en el grupo que recibió la composición que contiene 22.2 mg/ml de dinitrato de cetirizina. En el primer conejo, se anotó una puntuación 2 (color carmesí difuso, vasos individuales no fácilmente discernibles) en una escala graduada de 0 a 3 una hora después del tratamiento. En el segundo conejo, se anotó una puntuación de 1 (algunos vasos sanguíneos hiperémicos) en una escala de cuatro grados a las 24 h. En ambos casos el enrojecimiento no estuvo presente en observaciones posteriores, y se consideró por lo tanto reversible. No se observaron otros signos de irritación de los ojos en ninguno de los animales.

15 Ejemplo 12

Ensayo de irritación nasal

20 [0089] Una dosis única (110 µL en cada fosa nasal) de dinitrato de cetirizina (11.1 mg/ml) fue administrada a cinco voluntarios sanos en cuatro sesiones en una de cuatro formulaciones (I-IV; véase la Tabla 5 para más detalles) en cada sesión. Las formulaciones I, II, y III son formulaciones de los ejemplos anteriores, mientras que la formulación de referencia IV no fue una formulación de la invención. El ensayo se realizó para investigar la reducción de la irritación por formulación liposómica en comparación con la solución tampón simple. También fue estudiada la influencia del tamaño de partícula y la proporción fosfolípido a cetirizina.

Tabla 5

<u>Formulaciones de Dinitrato de Cetirizina usadas en Test de Irritación Nasal</u>			
Formulación	Composición	mg fosfolípido por mL Vehículo	Característica*
I	Ejemplo 1	35	homogeneizado alta velocidad
II	Ejemplo 2	35	homogeneizado alta velocidad+ultrasonificado
III	Ejemplo 6	70	homogeneizado alta velocidad+ultrasonificado
IV	Referencia	nulo; tampón fosfato	Solución simple acuosa tamponada
* Consulte Tabla 2			

25 [0090] La puntuación de los síntomas nasales fue evaluada a los 1, 10, 30 minutos después de la administración. La puntuación de los síntomas nasales incluyó las siguientes variables: congestión nasal, rinorrea, picor/estornudo, ardor/dolor, y sabor. Estos síntomas fueron calificados por los sujetos de acuerdo a una escala de síntomas (0-3) como ninguno- leve-moderado-severo. Los resultados se indican como puntuación total, sumando las puntuaciones de los cinco sujetos (puntuación máxima de 15).

30 [0091] Las formulaciones de fosfolípidos fueron mejor toleradas que la solución tampón simple. Los liposomas más pequeños parecen tener cierta ventaja. El leve malestar informado por todos los sujetos al minuto había desaparecido prácticamente a los 10 minutos para las dos formulaciones (II y III) en las que se había reducido el tamaño de partícula por sonicación. En cambio, la leve molestia inicial informada para la formulación I persistió a los 10 minutos. El aumento de la proporción de fosfolípido a cetirizina no mejoró aún más el rendimiento de la formulación.

tabla 6

<u>Test de Irritación Nasal en voluntarios sanos</u>						
1 minuto después de la administración						
Formulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	0	3	1	6.5	1	11.5
II	0	1	1	6	0	8
III	0	0	1	5.5	0	6.5
IV	0	6	2	14.5	2	24.5
10 minutos después de la administración						
Fomulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	0	1	1	6	4	12
II	0	0	0	2	2	4
III	0	0	1	1	4.5	6.5
IV	0	1	1	8	3	13
30 minutos después de la administración						
Fomulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	0	0	1	1	3	5
II	0	0	1	0	0	1
III	0	0	0	1	1	2
IV	0	0	0	1.5	1	2.5

Ejemplo 13

Ensayo de irritación nasal

5 [0092] Una dosis única (110 µL en cada fosa nasal) de dinitrato de cetirizina (11.1 mg/ml) fue administrada a cinco voluntarios sanos en cuatro sesiones en una de cuatro formulaciones (I-IV; véase la Tabla 7 para más detalles) en cada sesión. El ensayo se realizó para investigar las propiedades irritativas de las formulaciones con lípidos de membrana diferentes, de origen natural y sintético.

Tabla 7

<u>Formulaciones de Dinitrato de Cetirizina usadas en Test de Irritación Nasal</u>			
Formulación	Composición	Lípido de membrana	
I	Ejemplo 1	Lipoid S75	Natural
II	Ejemplo 7	Dióleilfosfatidilcolina (DOPC)	Sintético
III	Ejemplo 8	Dióleilfosfatidilglicerol (DOPG)	Sintético
IV	Ejemplo 9	Digalactosildiacilglicerol (DGDG)	Natural

5 [0093] La puntuación de los síntomas nasales fue evaluada a los 1, 10, 30 minutos después de la administración. La puntuación de los síntomas nasales incluyó las siguientes variables: congestión nasal, rinorrea, picor/estornudo, ardor/dolor, y gusto. Estos síntomas fueron calificados por los sujetos de acuerdo a una escala de síntoma de ninguno-leve-moderado-severo (0 -3). Los resultados se indican como puntuación total, sumando las puntuaciones de los cuatro sujetos (puntuación máxima de 12).

[0094] Las formulaciones que contienen DOPC y DOPG fueron muy bien toleradas, sin prácticamente informes de ningún tipo en el minuto 1. A los 10 minutos aún había una tendencia a una mejor tolerabilidad de estas dos formulaciones en comparación con lípidos de membrana de origen natural.

Tabla 8

Test de Irritación Nasal en voluntarios sanos						
1 minuto después de la administración						
Fomulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	0	1	1	3	2	7
II	0	1	0	1	0	2
III	1	0	1	0	0	1
IV	0	1.5	2	2	4	9.5
10 minutos después de la administración						
Fomulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	0	1	0	2	3	6
II	0	0	0	1	2	3
III	0	0.5	0.5	1	2	4
IV	0.5	0.5	0	1	4	6
30 minutos después de la administración						
Fomulación	Congestión	Rinorrea	picor/estornudo	ardor/dolor	gusto	PUNTUACION TOTAL
I	1	0	0	0	0	1
II	0	0	0	0	0	0
III	0	0	1	0	1	2
IV	0	0	0	0	0	0

10 [0095] Los siguientes ejemplos se realizaron también de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo 14

[0096]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Ácido cítrico	19.2 mg
Hidróxido sódico	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 15

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	50.0 mg
Ácido cítrico	19.2 mg
Hidróxido sódico	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

[0097]

Ejemplo 16

[0098]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
EDTA	0.1 mg
Ácido cítrico	19.2 mg
Hidróxido sódico	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

5

Ejemplo 17

[0099]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
Ácido cítrico	19.2 mg
Hidróxido sódico	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 18

10 [0100]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja;Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Metilparaben	1.8 mg
Propilparaben	0.2 mg

(continuación)

Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 19

[0101]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania)	35.0 mg
Butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

5 Ejemplo 20

[0102]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania)	23.3 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S75-3N; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 21

[0103]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	23.3 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 22

[0104]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	17.5 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	17.5 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg

(continuación)

1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

5 Ejemplo 23

[0105]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	23.3 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 24

[0106]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 60SH-50)	1.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

10

Ejemplo 25

[0107]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Polietilenglicol ( Macrogol 6000)	1.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 26

5 [0108]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5

(continuación)

Agua para inyección	hasta 1 mL
---------------------	------------

Ejemplo 27

[0109]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ( Metolose 60SH-50)	10 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

10

Ejemplo 28

[0110]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	17.5 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	17.5 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 29

5 [0111]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	23.3 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 30

[0112]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	23.3 mg

(continuación)

Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Polietilenglicol ( Macrogol 6000) 10 mg	10 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 31

[0113]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	29.2 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	5.8 mg
Cloruro de benzalconio	0.1 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.01 mg
Povidona	1.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 32

5 [0114]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	23.3 mg
Fosfolípido (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	11.7 mg
Cloruro de benzalconio	1.0 mg
butilato de hidroxitolueno (BHT)	0.1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa ( Metolose 60SH-50)	5.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 33

[0115]

Cetirizina dihidrocloruro	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Acido ascórbico	1.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 34

[0116]

Cetirizina dihidrocloruro	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
α- tocoferol	1.0 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

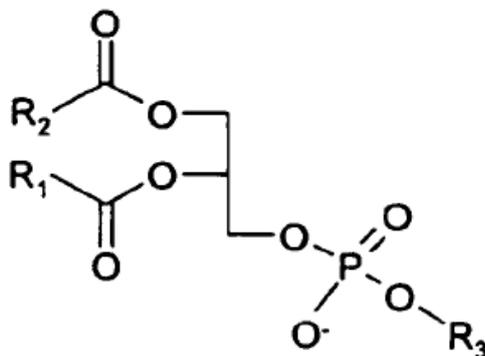
Ejemplo 35

5 [0117]

Cetirizina dinitrato	11.1 mg
Fosfolípido (soja; Lipoid S100;Lipoid GmbH,Alemania)	35.0 mg
Polietilenglicol ( Macrogol 6000)	0.1 mg
Acido cítrico	19.2 mg
Hidróxido de sodio	8.4 mg
1 M HCl y / o 1 M NaOH	hasta pH 5.5
Agua para inyección	hasta 1 mL

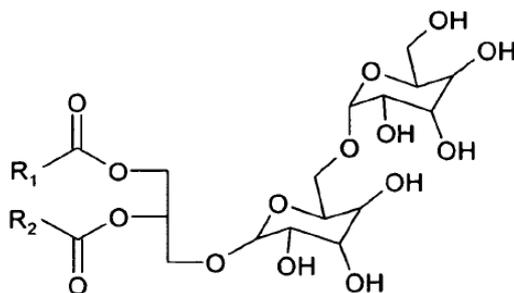
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica homogénea adecuada para el tratamiento de la rinitis por administración nasal u ocular que comprende cetirizina zwitteriónica, un liposoma lipídico polar y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable , en la que la concentración de cetirizina varía no más de  $\pm 50\%$  cuando se comparan concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposómicas.
2. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 1 en la que la concentración de cetirizina varía no más de  $\pm 10\%$ .
3. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, que incluye además una solución tampón farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar un pH comprendido entre pH 4 ( $\pm 10\%$ ) y pH 8 ( $\pm 10\%$ ).
- 10 4. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 3, en la que el intervalo de pH es de pH 5 ( $\pm 10\%$ ) a pH 7 ( $\pm 10\%$ ).
5. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 3 o la Reivindicación 4, en la que el tampón es un tampón fosfato, citrato o acetato.
- 15 6. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 5, en el que el tampón es fosfato disódico, fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de potasio, ácido fosfónico más base, citrato de sodio, ácido cítrico más base, acetato de sodio o ácido acético más base.
7. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 6, en la que la cantidad de tampón está en el intervalo de 1 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 30 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml.
- 20 8. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cetirizina es proporcionada en forma de una sal.
9. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 8, en la que la sal es una sal cloruro, una sal hidrocioruro o una sal nitrato.
10. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 9, en la que la sal es una sal hidrocioruro.
11. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 9, en la que la sal es dinitrato de cetirizina.
- 25 12. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de cetirizina o sal empleada en preparación de las composiciones es de 1 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 30 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml calculada en la forma zwitteriónica .
13. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 12, en la que la cantidad es de 5,5 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 22 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml.
- 30 14. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el lípido polar es de origen natural, es de origen sintético/semi-sintético, o comprende una mezcla de los dos.
15. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el lípido polar comprende o consiste en un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos.
- 35 16. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 15, en la que el fosfolípido comprende uno basado en fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina o una mezcla de los mismos.
17. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 15 o Reivindicación 16, en la que el fosfolípido comprende uno que está representado por la fórmula general I,



en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene entre 7 y 23 átomos de carbono y R3 representa un grupo de unión amida o éster.

- 5 18. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 17, en la que el grupo de unión amida o éster es -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -H o -CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)-COOH.
19. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, en la que el fosfolípido comprende un lípido de membrana derivado de la soja.
20. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 19, en la que el fosfolípido comprende dilauoilfosfatidilcolina, dimiristolfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dilaurilfosfatidilglicerol, dimiristolfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilcolina o dioleilfosfatidilglicerol.
- 10 21. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en la que el lípido polar comprende o consta de un glicolípido o una mezcla de glicolípidos.
22. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 21, en la que el glicolípido comprende un glicoglicerolípido.
23. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 22, en la que el glicoglicerolípido comprende un galactoglicerolípido.
- 15 24. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 22, en la que el glicerolípido comprende un digalactosildiacylglicerol de la fórmula general II,



en la que R1 y R2 son como se definen en la Reivindicación 17.

- 20 25. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 24, en la que el glicolípido comprende digalactosildiacylglicerol.
26. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 21, en la que el glicolípido comprende un glicoesfingolípido.
- 25 27. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 26, en la que el glicoesfingolípido comprende un monoglicosilesfingoide, un oligoglicosilesfingoide, una oligoglicosilceramida, una monoglicosilceramida, un sialoglicosilesfingolípido, un uronoglicosilesfingolípido, un sulfoglicosilesfingolípido, un fosfoglicosilesfingolípido, un fosfonoglicosilesfingolípido, una ceramida, una monohexosilceramida, una dihexosilceramida, una esfingomielina, una lisoesfingomielina, una esfingosina o una mezcla de los mismos.

28. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 27, en la que el glicosfingolípido comprende esfingomielina o un producto derivado de la misma.
29. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 21, en la que el glicolípido comprende un glicofosfatidilinositol .
- 5 30. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de sustancia lipídica polar que es utilizada está en el intervalo de 10 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 120 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml.
31. Una composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 20 o 30, donde la cantidad de fosfolípido en la composición es de 17 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 70 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml.
- 10 32. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 31, en la que la cantidad es de 20 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml a 40 ( $\pm 10\%$ ) mg/ml.
33. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende un antioxidante, un agente quelante, un conservante o un agente que aumenta la viscosidad.
34. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 33, en la que el antioxidante es  $\alpha$ -tocoferol , ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado , ácido cítrico, ácido fumárico , ácido málico, monotioglicerol , ácido propiónico , galato de propilo , ascorbato de sodio, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito sódico, ácido tartárico y/o vitamina E.
- 15 35. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 33, en la que el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético , ácido etilendiaminotriacético y/o ácido dietilentriaminopentaacético .
- 20 36. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 33, en la que el conservante es cloruro de benzalconio , ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorobutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol y/o alcohol feniletílico.
37. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 33, en la que el agente que aumenta la viscosidad es polietilenglicol , polivinilpirrolidona reticulada y/o hidroxipropilmetil celulosa.
- 25 38. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el diámetro de los liposomas es inferior a 200 ( $\pm 10\%$ ) nm.
39. Una composición como se reivindica en la Reivindicación 38, en la que el diámetro está entre 40 ( $\pm 10\%$ ) nm y 100 ( $\pm 10\%$ ) nm.
40. Un proceso para la preparación de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuyo proceso comprende:
- 30 (a) adicionar un lípido polar o una mezcla de lípidos polares que es/son hinchables en medios acuosos a una solución acuosa de cetirizina, con agitación, y
- (b) homogeneizar la preparación.
41. Un proceso como se reivindica en la Reivindicación 40, en el que, antes de la etapa de homogeneización, se ajusta el pH al valor deseado por adición de un ácido o una base.
- 35 42. Un proceso como se reivindica en la Reivindicación 40 o la Reivindicación 41, en el que, antes de la etapa de homogeneización, se añade agua, solución salina o solución tampón a la preparación para obtener un volumen deseado final de lote.
43. Un proceso como se reivindica en la Reivindicación 42 (como dependiente de la Reivindicación 41), en el que la adición de agua, solución salina o tampón se lleva a cabo después de la etapa de ajuste del pH.
- 40 44. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 43, en el que al menos uno de las soluciones/ líquidos es/son purgados con nitrógeno y/o argón.
45. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 44, en el que la solución acuosa de cetirizina se forma ya sea mediante añadiendo tampón a una solución acuosa de cetirizina o sal de la misma, o añadiendo cetirizina o sal de la misma a una solución tampón acuosa, antes de la adición de lípido.
- 45 46. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 45, en el que, si se usa una mezcla de lípidos polares, es pre-tratada con disolvente orgánico.

47. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 46, en el que la etapa de homogeneización (b) comprende mezclado mecánico vigoroso, homogeneización de alta velocidad, agitación, formación de vórtex y/o laminado.
- 5 48. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 47, que comprende un paso adicional de reducción de tamaño de liposoma.
49. Un proceso como se reivindica en la Reivindicación 48, en el que el paso de reducción de tamaño comprende la extrusión a través de un filtro de membrana.
50. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 46, 48 o 49, en el que la etapa de homogeneización y/o la etapa de reducción de tamaño comprende homogeneización de alta presión.
- 10 51. Una composición farmacéutica homogénea que comprende cetirizina zwitteriónica, un liposoma lípido polar y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, en la que la cetirizina se distribuye por toda la composición en una concentración en el medio acuoso que varía en no más de  $\pm 50\%$  cuando se comparan concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposómicas obtenibles mediante un proceso como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 40 a 50.
- 15 52. Una composición como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, o 51, para uso en medicina.
53. El uso de una composición tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39, o 51, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la rinitis, cuyo tratamiento comprende la administración de esa composición a una persona que sufre de o es susceptible a ese trastorno.
- 20 54. Una composición tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 39 o 51 para su uso en el tratamiento de la rinitis, cuyo tratamiento comprende la administración de esa composición a una persona que sufre de o es susceptible a ese trastorno.
55. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 53, en el que la administración es intranasal.
56. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 53, en el que la administración es intraocular.
57. Un uso como se reivindica en la Reivindicación 53, en el que la administración es al pulmón.
- 25 58. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o 51 para uso en el tratamiento como se define en la reivindicación 54, en el que la administración intranasal.
59. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o 51 para uso en el tratamiento como se define en la reivindicación 54, en el que la administración es intraocular.
- 30 60. Una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39 o 51 para uso en el tratamiento como se define en la reivindicación 54, en el que la administración es al pulmón.