

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 318**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11172101 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2402012**

54 Título: **Formulaciones líquidas de rupatadina fumarato**

30 Prioridad:

16.07.2010 US 364992 P

30.06.2010 EP 10382184

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

18.04.2013

73 Titular/es:

J. URIACH Y COMPANIA S.A. (100.0%)

Av. Cami Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans(Barcelona), ES

72 Inventor/es:

SURIOL FERRER, M MONTSERRAT y

MORLESÍN CAPDEVILA, M SILVIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 401 318 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

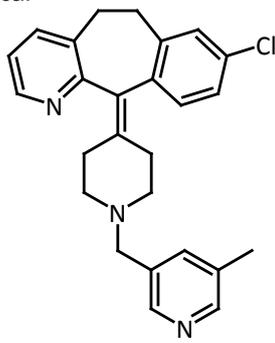
Formulaciones líquidas de rupatadina fumarato

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere formulaciones líquidas acuosas de rupatadina fumarato libres de ciclodextrinas.

10 **Antecedentes de la invención**

La rupatadina (I) es un compuesto antihistamínico autorizado y tiene como nombre IUPAC 8-Cloro-6,11-dihidro-11-[1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinilidén]-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, con número CAS 158876-82-5 para la base libre y la siguiente fórmula química:



I

15 Actualmente la rupatadina se comercializa en comprimidos de 10 mg (rupatadina) como rupatadina fumarato (número CAS 182349-12-8 para rupatadina fumarato) para el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria en adultos y adolescentes.

20 La patente EP0577957 divulga por primera vez rupatadina base libre.

La solicitud de patente española ES2087818 divulga el monofumarato de rupatadina (*i.e.* rupatadina fumarato) y composiciones farmacéuticas de rupatadina fumarato. En concreto, este documento divulga un jarabe que contiene rupatadina fumarato a una concentración de 4 g/L, sacarosa, un aromatizante, un edulcorante y agua; y una suspensión para inyección que contiene rupatadina fumarato a una concentración de 20 g/L, alcohol bencílico, propilenglicol y agua.

25 El documento EP0577957 divulga algunas composiciones farmacéuticas líquidas de rupatadina base libre; en el documento EP0577957 el compuesto 4 es rupatadina base libre.

30 Las formulaciones que se divulgan en este documento son idénticas a las que se divulgan en ES2087818 pero se utiliza rupatadina base libre en lugar de rupatadina fumarato.

A pesar de las composiciones farmacéuticas líquidas divulgadas en EP0577957 y ES2087818, los inventores han encontrado que la solubilidad en agua de la rupatadina fumarato es de 2.9 g/L (ver ejemplo de referencia 1) y por tanto estas formulaciones de los antecedentes pueden tener problemas de estabilidad debido a la sobresaturación de rupatadina base libre o rupatadina fumarato y pueden no ser adecuadas para su uso como medicamento.

35 CN101669901 y CN101669926 divulgan formulaciones líquidas de rupatadina base libre utilizando ciclodextrinas para disolver la rupatadina.

40 CN101669901 está dirigida a formulaciones líquidas de rupatadina base libre para administración oftálmica y comprenden rupatadina, un disolvente y una ciclodextrina.

45 CN10169926 está dirigida a formulaciones líquidas de rupatadina base libre para administración nasal y comprenden rupatadina, un disolvente y una ciclodextrina. Se indica que la rupatadina presenta una baja solubilidad en agua (de 1.39 mg/mL a 0.82 mg/mL a pH 3.0 a 7.0, tabla 9 en CN10169926) y el problema de la baja solubilidad se soluciona utilizando ciclodextrinas (tablas 10-12 de CN10169926) para obtener formulaciones líquidas.

50 CN101926762, fue publicada después de la fecha de prioridad más temprana de la presente solicitud, está dirigida a una formulación de gota de ojos estable que comprende fumarato de rupatadina, un espesante, una sal tampón, un agente isotónico, un agente antibacteriano, un solubilizante y agua.

WO 2006/131737 divulga una composición farmacéutica homogénea que comprende un agente antihistamínico, un liposoma polar y un portador acuoso farmacéuticamente aceptable.

5 Debido a lo anteriormente mencionado es deseable proporcionar formulaciones líquidas de rupatadina fumarato libres de ciclodextrinas.

Breve descripción de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupatadina fumarato,
 - uno o más cosolventes y
 - uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases
- 15 donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5.

Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende:

- a) disolver la rupatadina fumarato en uno o más cosolventes para obtener una primera solución, y
- 20 b) añadir agua y uno o más agentes reguladores del pH seleccionados del grupo consistente en tampones y bases a la primera solución.

Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 cuando el regulador del pH es un tampón, que comprende:

- 25 a) disolver la rupatadina fumarato en uno o más cosolventes para obtener una primera solución,
- b) disolver el uno o más agentes reguladores del pH seleccionados del grupo consistente en tampones y bases en agua para obtener una segunda solución, y
- c) mezclar la primera y segunda soluciones obtenidas en los pasos a) y b).

30 Otro aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 cuando el regulador del pH es una base, que comprende:

- a) disolver la rupatadina fumarato en uno o más cosolventes,
- b) añadir agua a la solución anterior, y
- c) añadir la base.

35 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupatadina fumarato,
 - uno o más cosolventes,
 - uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases
- 40 donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5, para su uso en el tratamiento de procesos alérgicos.

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupatadina fumarato,
- uno o más cosolventes,
- 45 - uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5, para el tratamiento de procesos alérgicos.

Otro aspecto de la invención es método de tratamiento de un proceso alérgico que comprende administrar a un sujeto necesitado del mismo, preferiblemente un ser humano, una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas que comprende:

- 50 - rupatadina fumarato,
 - uno o más cosolventes,
 - uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases
- 55 donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5.

Definiciones

60 Tal y como se utiliza aquí, un cosolvente es un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable que es soluble en agua (que se disuelve como mínimo una parte de disolvente en dos partes de agua) y mejora (*i.e.* aumenta) la solubilidad de un soluto (en el presente contexto rupatadina fumarato) en agua. Ejemplos de cosolventes incluyen alcoholes monohídricos (p. ej. etanol, isopropanol), alcoholes polihídricos o polioles (p. ej. propilenglicol, glicerina), éteres (p. ej. macrogles como macrogol 300 o macrogol 400,) y amidas substituidas (p. ej. dimetilacetamida y pirrolidona).

65 Tal y como se utiliza aquí, " el cosolvente(s)" es equivalente a "uno o más cosolventes".

Tal y como se utiliza aquí, “el agente(s) regulador(es) del pH” es equivalente a “uno o más agentes reguladores del pH”.

Tal y como se utiliza aquí, “ el tampone(s)” es equivalente a “uno o más tampones”.

- 5 Tal y como se utiliza aquí, el termino edulcorante designa cualquier substancia natural o artificial capaz de conferir un gusto dulce a soluciones o dispersiones acuosas.

10 Tal y como se utiliza aquí, un azúcar es un carbohidrato de formula $(\text{CH}_2\text{O})_n$ donde n está comprendido entre 5 y 12 (*i.e.* un monoscárido o un disacárido). Los azúcares (como sacarosa y fructosa, glucosa) son capaces de conferir un gusto dulce a soluciones o dispersiones acuosas.

15 Tal y como se utiliza aquí, un agente regulador del pH es un agente que puede cambiar (aumentar o disminuir) el pH de una solución o estabilizar el pH de una solución a un pH dado, p. ej. un ácido, una base o un tampón. Por lo tanto, el agente regulador del pH puede cambiar o estabilizar el pH de una solución de rupatadina fumarato.

20 Un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable es un disolvente orgánico autorizado para ser utilizado en preparaciones farmacéuticas por las autoridades regulatorias. Los disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la materia; ver p. ej. Handbook of pharmaceutical excipients, APhA Publications 5th edition 2005, edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen, ISBN-10: 1582120587.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que, según el criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin conferir toxicidad, irritación y respuesta alérgica. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en el estado de la técnica.

25 Un ácido es una substancia que libera iones hidrógeno y disminuye el pH de una solución. Un ácido fuerte es un ácido que cuando se disuelve en agua se ioniza completamente en iones hidrógeno y el correspondiente anión. Un ácido débil es una substancia que cuando se disuelve en agua se ioniza parcialmente en iones hidrógeno y aniones. Ejemplos de ácidos fuertes incluyen: HCl, H_2SO_4 , HNO_3 y ácido p-toluensulfónico. Ejemplos de ácidos débiles incluyen CH_3COOH , H_3PO_4 , ácido cítrico y ácido oxálico.

30 Una base es una substancia que puede aceptar iones hidrógeno y aumenta el pH de una solución. Una base fuerte es una base que cuando se disuelve en agua acepta la misma cantidad (en mol) de iones hidrógeno que de base disuelta. Una base débil es una base que cuando se disuelve en agua acepta iones hidrógeno en solo una parte de la cantidad (en mol) que de base disuelta. Ejemplos de bases fuertes son: NaOH, KOH y LiOH. Ejemplos de bases débiles son: NH_3 , piridina, metilamina, trietilamina y NaHCO_3 .

40 El pKa es una medida de la fuerza de un ácido. Cuanto más bajo es el pKa más fuerte es el ácido. Cuanto más alto es el pKa más débil es el ácido. El pKb es una medida relacionada y es una medida de la fuerza de una base. Cuanto más bajo es el pKb más fuerte es la base. Cuanto más alto es el pKb más débil es la base.

Una base conjugada de un ácido es el anión resultante cuando el ácido ha liberado un ión hidrógeno, p. ej. La base conjugada de H_3PO_4 es H_2PO_4^- . El ácido conjugado de una base es el catión que se forma cuando acepta un ión hidrógeno, p. ej. el ácido conjugado de NH_3 es NH_4^+ .

45 En la presente invención el término tampón se usa para indicar a) una mezcla de un ácido débil y su base conjugada, b) una mezcla de una base débil y su ácido conjugado, c) una mezcla de una base débil y un ácido conjugado de una base diferente o d) una mezcla de un ácido débil y una base conjugada de un ácido diferente. El término solución tampón indica una solución de un tampón en agua. Cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o bases a una solución tampón el pH se mantiene prácticamente constante. Una solución tampón de un ácido y su base conjugada en la misma cantidad molar resulta un pH igual al pKa del ácido. Tal y como se utiliza aquí, los tampones se utilizan como X/Y, que quiere decir que el tampón es una mezcla de componentes X e Y, por ejemplo el tampón Na_2HPO_4 /ácido cítrico quiere decir que es una mezcla de Na_2HPO_4 y ácido cítrico.

50 Tal y como se utiliza aquí, un tensoactivo es un compuesto anfifílico que reduce la tensión superficial de un líquido, la tensión interfase de dos líquidos o entre un líquido y un sólido.

Una solución ácida es una solución con un pH ácido, *i.e.* un pH menor de 7. Una solución básica es una solución con pH básico, *i.e.* un pH mayor de 7.

60 En el contexto de la presente invención cuando se menciona rupatadina se refiere a rupatadina base libre, cuando se menciona rupatadina fumarato se refiere a dicha sal. En la presente invención las concentraciones de rupatadina fumarato se expresan por referencia a la cantidad de rupatadina base libre correspondiente (y se indican como g (rupatadina)/L). Por lo tanto, para convertir las concentraciones de rupatadina fumarato expresadas como g (rupatadina)/L en concentraciones expresadas como g (rupatadina fumarato)/L los valores deben ser multiplicados por un factor de 1.28.

65

Tal y como se utiliza aquí, los términos composición farmacéutica, composición y formulación se utilizan de forma intercambiable.

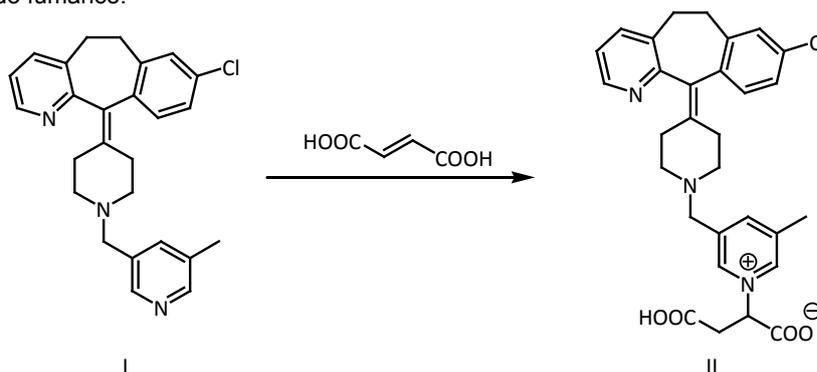
5 Si no se indica de otra manera, todos los datos experimentales y procedimientos descritos aquí han sido obtenidos o llevados a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica.

Si no se indica de otra manera, las concentraciones indicadas como % corresponden a % W/v. Por lo que una solución que contenga 1% de un soluto quiere decir que contiene 1 g(soluto)/100 mL.

10 Tal y como se utiliza aquí, cuando se dan rangos estos cubren todos os valores intermedios así como los valores extremos. Por ejemplo cuando se indica que "el pH es entre 4.5 y 5.5", el pH puede tener cualquier valor ente 4.5 y 5.5 incluyendo los valores extremos 4.5 y 5.5.

Descripción detallada de la invención

15 Los inventores han encontrado que la rupatadina fumarato en soluciones acuosas forma un aducto (Compuesto II) de rupatadina y ácido fumárico.



20 A la vista de esto, formulaciones acuosas ácidas de rupatadina fumarato no son adecuadas para formular un medicamento para la administración de rupatadina fumarato porque se formará Compuesto II con el tiempo como impureza a niveles excesivos. Por otro lado, la solubilidad de rupatadina fumarato es dependiente del pH y su solubilidad es alta a pH ácidos y disminuye cuando aumenta el pH (ver Ejemplo de referencia 1); por tanto, composiciones farmacéuticas acuosas que comprendan niveles altos de rupatadina fumarato a pH básicos tampoco son posibles porque la rupatadina fumarato no es suficientemente soluble.

25 De acuerdo con las composiciones farmacéuticas líquidas de rupatadina y rupatadina fumarato descritas en el estado de la técnica, dichos problemas no eran evidentes al experto en la materia.

Los inventores han encontrado que los problemas arriba descritos pueden solucionarse con una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas de rupatadina fumarato que comprende:

- 30 - rupatadina fumarato,
- uno o más cosolventes,
- uno o más agentes reguladores del pH seleccionados del grupo consistente en tampones y bases donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5.

35 En una realización las composiciones farmacéuticas líquidas acuosas de la presente invención son soluciones.

En una realización la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 50% de la formulación. En otra realización la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 25% de la formulación.

40 En una realización, la composición comprende uno o más cosolventes seleccionados del grupo que consiste en alcoholes monohídricos, alcoholes polihídricos o polioles, éteres y amidas substituidas.

En otra realización, la composición comprende uno o más cosolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, macrogol 300, macrogol 400, dimetilacetamida y pirrolidona.

45 En una realización, la composición comprende uno o más cosolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, propilenglicol, macrogol 300 y macrogol 400. En otra realización, la composición comprende uno o más cosolventes seleccionados del grupo que consiste en propilenglicol, macrogol 300 y macrogol 400.

50 En otra realización, la composición comprende solo un cosolvente. En otra realización la composición comprende solo un cosolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, propilenglicol, macrogol 300 y macrogol 400. En otra realización la composición comprende solo un cosolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y macrogol 400. En otra realización la composición comprende solo un cosolvente que es propilenglicol. En otra realización la composición comprende solo un cosolvente que es un macrogol, preferiblemente macrogol 300 o

macrogol 400. En otra realización, la composición comprende solo un cosolvente que es macrogol 300. En otra realización, la composición comprende solo un cosolvente que es macrogol 400.

5 Se ha encontrado también que las composiciones de la presente invención son especialmente estables (en términos de formación del Compuesto II con el tiempo) cuando el cosolvente no es un tensoactivo, particularmente cuando no es un polisorbato.

En una realización, el cosolvente(s) no comprende un tensoactivo.

10 En otra realización el cosolvente(s) no comprende un tensoactivo y la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 50% de la formulación. En otra realización el cosolvente(s) no comprende un tensoactivo y la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 25% de la formulación.

15 El uno o más agentes reguladores del pH en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser tampones, ácidos, bases, o mezclas de los mismos.

20 En otra realización el uno o más agentes reguladores del pH se seleccionan del grupo que consiste en tampones. El tampón(es) se usan para ajustar el pH de la composición al rango 4-6.5 y, para ello, preferiblemente tienen un pKa en el rango 4-6.5. En otra realización el tampón(es) tiene un pKa en el rango de 4-6. En otra realización el tampón(es) tiene un pKa en el rango de 5-6.5. En otra realización el tampón(es) tiene un pKa en el rango de 5-6. En otra realización el tampón(es) tiene un pKa en el rango de 4.5-5.5. En otra realización el tampón(es) tiene un pKa en el rango de 4.5-6. Ejemplos de tampones adecuados incluyen entre otros: tampones fosfato (tal como K_2HPO_4/KH_2PO_4 , Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4/KH_2PO_4), Na_2HPO_4 /ácido cítrico, tampones citrato, tampones acetato (ácido acético/acetato sódico, ácido acético/acetato amónico) y acetato amónico/edetato sódico. Estos y otros tampones están descritos en la Sección de Soluciones tampón de la Farmacopea Europea (4.1.3). En una realización, la composición comprende solo un tampón. En una realización, la composición comprende solo un tampón que es Na_2HPO_4 /ácido cítrico, Na_2HPO_4/KH_2PO_4 o Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 . En una realización la composición comprende solo un tampón que es Na_2HPO_4 /ácido cítrico o Na_2HPO_4/KH_2PO_4 . En otra realización la composición comprende solo un tampón que es Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 . En otra realización la composición comprende solo un tampón que es Na_2HPO_4 /ácido cítrico. En otra realización la composición comprende solo un tampón que es Na_2HPO_4/KH_2PO_4 .

35 Tampones fosfato significa cualquier tampón formado con sales farmacéuticamente aceptables de HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. Ejemplos incluyen K_2HPO_4/KH_2PO_4 , Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4/KH_2PO_4 . Dichos tampones se pueden obtener utilizando la específica combinación de sales de fosfato o cualquier otra especie fosfato (incluyendo ácido fosfórico) y ajustando el pH con ácidos o bases.

40 Tampones citrato significa cualquier tampón formado usando ácido cítrico y sales farmacéuticamente aceptables de ácido cítrico. Dichos tampones se pueden obtener añadiendo las especies citrato deseadas o añadiendo ácido cítrico o sales de citrato y ajustando el pH con ácidos o bases.

45 Tampones acetato significa cualquier tampón formado usando ácido acético y sales farmacéuticamente aceptables de ácido acético. Dichos tampones se pueden obtener añadiendo las especies acetato deseadas o añadiendo ácido acético o sales de acetato y ajustando el pH con ácidos o bases.

En una realización el uno o más agentes reguladores del pH se seleccionan del grupo que consiste en bases. Bases adecuadas incluyen: NaOH y KOH. En una realización, la composición comprende solo una base. En una realización la composición comprende solo una base que es NaOH.

50 En otra realización el uno o más reguladores del pH se seleccionan del grupo que consiste en tampones fosfato, Na_2HPO_4 /ácido cítrico, tampones citrato, tampones acetato, acetato amónico/edetato sódico y NaOH.

55 En una realización la cantidad total del agente(s) regulador(es) del pH es de 1 % a 10 %. En una realización la cantidad total del agente(s) regulador(es) del pH es de 1 % a 5 %. En otra realización la cantidad total del agente(s) regulador(es) del pH es de 1 % a 3 %.

60 En una realización el pH de la formulación es entre 4 y 6. En otra realización el pH de la formulación es entre 4.5 y 6. En otra realización el pH de la formulación es entre 5 y 6.5. En otra realización el pH de la formulación es entre 5 y 6. En otra realización el pH de la formulación es entre 4.5 y 5.5.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para administración nasal.

65 Cuando una composición farmacéutica de la invención se use para administración nasal será necesario que sea isotónica o ligeramente hipertónica con la mucosa nasal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables habituales. Dichos excipientes son bien conocidos en el estado de la técnica y comprenden edulcorantes, conservantes, colorantes, aromatizantes y agentes espesantes.

Una descripción detallada de excipientes adecuados y su función se puede encontrar en Handbook of pharmaceutical excipients, APhA Publications 5th edición 2005, editado por Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen, ISBN-10: 1582120587. A continuación se detalla excipientes especialmente adecuados para ser usados en las composiciones de la invención.

La Rupaladina fumarato tiene un sabor amargo y por ello si las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención son para administración oral, es deseable que dichas formulaciones comprendan adicionalmente un edulcorante para enmascarar dicho sabor amargo.

Edulcorantes adecuados se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en azúcares (como sacarosa, fructosa y glucosa), edulcorantes artificiales (tales como sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables (por ej. sacarina sódica), ciclamato y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ej. ciclamato sódico), aspartamo, acesulfamo y sus sales farmacéuticamente aceptables (por ej. acesulfamo potásico), sucralosa, neohespiridina dihidrocalcona y naringina dihidrocalcona), y mezclas de los mismos.

En una realización el edulcorante es un azúcar, un edulcorante artificial, o mezclas de los mismos. En una realización el edulcorante es sacarosa, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej. sacarina sódica), o mezclas de los mismos.

Se ha encontrado también que las composiciones de la presente invención que comprenden un edulcorante son especialmente estables (en términos de formación del Compuesto II con el tiempo) cuando el edulcorante es un azúcar o un edulcorante artificial, especialmente cuando el edulcorante es sacarosa, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables (p. ej. sacarina sódica), o mezclas de los mismos. En una realización, la composición comprende un edulcorante seleccionado de entre azúcares, edulcorantes artificiales, y mezclas de los mismos. En otra realización, la composición comprende un edulcorante seleccionado de entre sacarosa, sacarina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

En otra realización, las composiciones de la invención no comprenden un edulcorante.

En otra realización, la invención se refiere a composiciones que comprenden además uno o más de los siguientes excipientes:

- uno o más colorantes,
- uno o más aromatizantes,
- uno o más agentes conservantes.

Conservantes adecuados incluyen parahidroxibenzoato de metilo, alcohol benzílico, parahidroxibenzoato de propilo, alcohol 2,4-diclorobenzílico, cloruro de benzalkonio
Colorantes adecuados incluyen colorante rojo E-123, color caramelo E-150 y amarillo quinolina E-104.

Agentes aromatizantes incluyen aroma fresa, aroma cereza, aroma plátano, aroma menta, naranja, limón, vainilla, menta y uva.

Agentes espesantes adecuados incluyen goma xantana, carmelosa sódica y hipromelosa.

En una realización la composición farmacéutica de rupaladina fumarato de la presente invención comprende rupaladina fumarato a una concentración de 0.5 a 1.5 g(rupaladina)/L.

En otra realización la composición farmacéutica de rupaladina fumarato comprende rupaladina fumarato a una concentración de 1 g(rupaladina)/L.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica líquida acuosa estable libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupaladina fumarato,
- uno o más cosolventes,
- uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases

donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5 y donde la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 50% de la formulación.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica líquida acuosa estable libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupaladina fumarato,
- uno o más cosolventes, y

- uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente de tampones y bases donde la composición tiene un pH entre 5 y 6.

5 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica líquida acuosa estable libre de ciclodextrinas que comprende:

- rupatadina fumarato,
- uno o más cosolventes, y
- uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases
10 donde la composición tiene un pH entre 5 y 6 y donde la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 50% de la formulación.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica líquida acuosa estable libre de ciclodextrinas que comprende:

15 - rupatadina fumarato,
- uno o más cosolventes, y
- uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente de tampones y bases
donde la composición tiene un pH entre 5 y 6 y donde el uno o más cosolventes se seleccionan del grupo que consiste en propilenglicol, macrogol 300 y macrogol 400.

20 Otra realización de la invención son las formulaciones líquidas acuosas libres de ciclodextrinas de la invención para su uso en el tratamiento de procesos alérgicos. En una realización el proceso alérgico es rinitis alérgica o urticaria. En otra realización la composición de la presente invención se usa para el tratamiento de procesos alérgicos en población pediátrica. En otra realización el proceso alérgico tratado en la población pediátrica es rinitis alérgica o urticaria.

25 **Métodos**

Los siguientes métodos se utilizan para determinar el pH, el % de Compuesto II presente y la claridad de las formulaciones descritas aquí.

30 **Método 1: Método de medida del pH**

El pH se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.2.3 a temperatura ambiente (20-25°C) y presión atmosférica utilizando un pH-metro potenciométrico (como el Crison micropH 2001) calibrado utilizando soluciones tampón a pH 7.00 y 4.01.

35 **Método 2: método de medir el % de Compuesto II**

El método de HPLC usado para determinar el % de Compuesto II presente en una formulación se basa en la Farmacopea Europea 2.2.29 utilizando las siguientes condiciones:

40 - Temperatura ambiente y presión atmosférica.
- columna: C18 10 µm (3.9 mm x 30 cm).
- eluyente: Metanol – solución de tampón fosfato pH 4.2 (75:25).
45 - flujo de eluyente: 1.3 mL/min.
- detección: espectrofotómetro UV-Visible a 265 nm.
- Tiempo de retención de la rupatadina: aprox. 8.9 min.
- Tiempo de retención relativo del Compuesto II: aprox. 0.43.

50 Soluciones patrón de referencia de rupatadina y del Compuesto II (que se puede preparar tal y como se describe en el ejemplo de referencia 3) se utilizan para la identificación de los componentes. La muestra a medir se compara con un placebo (la misma formulación sin rupatadina fumarato) para comprobar el posible solapamiento con picos de excipientes de la formulación.

55 El % de Compuesto II se calcula como $100 \cdot (\text{área del pico del Compuesto II}) / (\text{área del pico de rupatadina})$

Método 3: Método de medida de la claridad de una solución

La claridad de una solución se mide de acuerdo con la Farmacopea Europea 2.2.1, como se resume a continuación, a temperatura ambiente y presión atmosférica.

60 Las suspensiones patrón I-IV (la suspensión I es la más clara y la IV es la menos clara) se prepararon según la Farmacopea Europea 2.2.1. Las muestras de soluciones de rupatadina fumarato a ser estudiadas se compararon visualmente a las suspensiones patrón y su claridad fue determinada en relación a las suspensiones patrón I a IV, i.e. una muestra con claridad < I quiere decir que es más clara que el patrón más claro.

65

Método 4: Estabilidad acelerada

Las formulaciones se pusieron en estabilidad en una cámara climática a 40°C/75% de humedad relativa (HR) en viales de cristal topacio cerrados durante un periodo de tres meses. Al final del periodo de tres meses se midió el % de Compuesto II presente y la claridad de la solución de acuerdo con el Método 2 y Método 3 respectivamente.

Los estudios de estabilidad acelerada permiten predecir la estabilidad de una composición en un plazo corto de tiempo. En general se considera que una composición tiene una estabilidad adecuada cuando después de un mes en las condiciones anteriores no presenta más de un 0.45% del Compuesto II determinado utilizando el Método 2, y preferentemente cuando después de un mes en las condiciones anteriores no presenta más de un 0.30% del Compuesto II determinado utilizando el Método 2. Las composiciones estables, en general, después de tres meses en las condiciones anteriores no presentan más de un 0.85% del Compuesto II determinado utilizando el Método 2.

Las soluciones también se estudiaron con el Método 3 para determinar su claridad, que es una indicación de la presencia de material precipitado. Preferentemente las soluciones estables son más claras que la suspensión patrón más clara cuando se mide utilizando el Método 3.

Ejemplos de referencia**Ejemplo de referencia 1: Solubilidad de rupatadina fumarato en agua a diferentes pH**

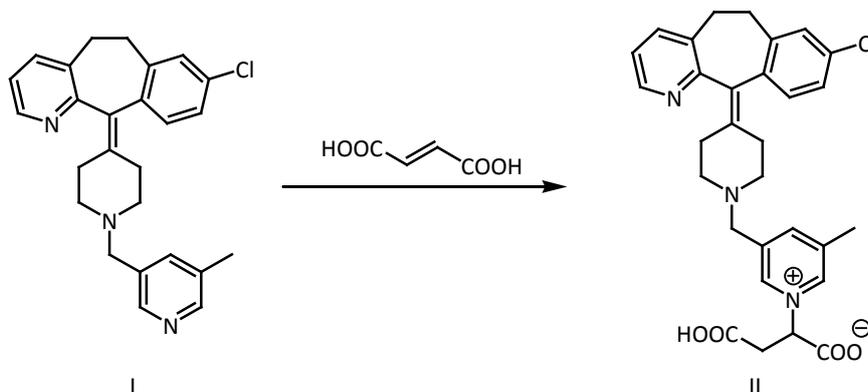
La solubilidad de la rupatadina fumarato se determinó añadiendo 25 g/L de rupatadina fumarato a agua y agitando durante 16-24 h. La solución resultante se filtró y la cantidad de rupatadina se midió utilizando el Método 2.

La solubilidad de la rupatadina fumarato en agua utilizando el proceso descrito anteriormente es de 2.9 g/L. Utilizando el mismo procedimiento, pero utilizando soluciones tampón de pH conocido en lugar de agua, se determinó la solubilidad de la rupatadina fumarato a diferentes pH (el pH de las soluciones se midió antes de añadir la rupatadina fumarato).

pH	Solubilidad (g(rupatadina fumarato)/L)
1.4	19.60
2.0	7.70
2.4	5.59
3.1	4.86
4.1	4.05
5.5	4.06
6.0	0.96
6.4	0.17
7.0	0.035
11.0	<0.005

Ejemplo de referencia 2: Velocidad de formación del Compuesto II en soluciones acuosas de rupatadina fumarato

Se ha encontrado que la rupatadina reacciona con el ácido fumárico en condiciones ácidas para producir un aducto (Compuesto II)

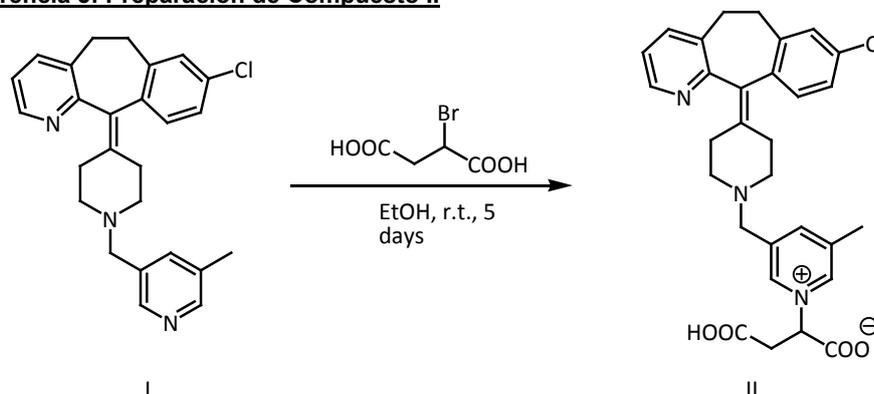


Diferentes soluciones acuosas que comprenden rupatadina fumarato a una concentración de 1 g(rupatadina fumarato)/L a diferentes pH (3.41, 4.38 y 5.00) se obtuvieron añadiendo la cantidad necesaria de HCl_(aq) o NaOH_(aq) a soluciones que contenían solo agua y rupatadina fumarato y fueron almacenadas en diferentes condiciones de temperatura (temperatura ambiente y 40°C/75%HR) durante dos meses y se analizaron al principio de periodo, a un mes y al final de periodo utilizando el método 2, ver la siguiente tabla:

pH	% Compuesto II inicial	% Compuesto II 1 mes		% Compuesto II 2 meses	
		25 ± 2°C	40 ± 2°C	25 ± 2°C	40 ± 2°C
3.41	0.035	0.174	0.737	0.276	1.396
4.38	0.036	0.090	0.357	0.142	0.646
5.00	0.040	0.039	0.112	0.051	0.182

Estos resultados muestran que la velocidad de formación del compuesto II es dependiente del pH. Cuanto más bajo es el pH mayor es la velocidad de formación del Compuesto II.

5 Ejemplo de referencia 3: Preparación de Compuesto II



35 g (0.084 mol) de rupatadina (I) se disolvieron en 260 mL de etanol en un balón de 1000 mL. A dicha solución se añadieron 16.1 g (0.087 mol) de ácido bromosuccínico y la mezcla se dejó reaccionar durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a la mitad del volumen y se dejó reaccionar durante cinco días a temperatura ambiente.

El disolvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se lavó con etanol y con una mezcla de etanol:agua:amoníaco. A continuación se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla 9:1:1 de etanol:amoníaco:agua.

Finalmente se obtuvieron 4.51 g (0.0085 mol, 9.7 % rendimiento) del producto deseado (Compuesto II).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): 8.71 (señal ancha, 2H), 8.31 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=7.31 Hz, 1H), 7.18 (m, 4H), 5.48 (dd, *J*=3.29 Hz, *J*=11.70 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (m, 3H), 3.11 (dd, *J*=11.7 Hz, *J*=17.2 Hz, 1H), 2.8 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.26 (m, 4H).

¹³C-RMN (75.43 MHz, CD₃OD): 176.35, 172.20, 158.73, 147.00, 144.65, 143.31, 143.26, 141.15, 140.03, 139.69, 139.47, 138.65, 138.62, 135.85, 134.06, 133.72, 131.91, 130.33, 127.01, 124.08, 75.81, 59.36, 55.47, 55.42, 42.30, 32.75, 32.03, 31.81, 31.77, 18.38.

IR (KBr): 3412, 1587, 1474, 1437, 1379, 1176, 1086, 992, 874, 829, 663 cm⁻¹.

AE: Calculado (C₃₀H₃₀ClN₃O₄·NH₃·H₂O): C 63.54; H 6.22; N 9.88

Encontrado: C 63.47; H 6.41; N 9.61

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una formulación líquida nasal de rupatadina fumarato (1.00 g(rupatadina)/L)

La composición cuantitativa de esta formulación se encuentra en la tabla más abajo.

La rupatadina fumarato se disolvió en el macrogol 400. Esta es la "solución del activo".

El ácido cítrico anhidro y el fosfato disódico anhidro se disolvieron en agua purificada y se agitó hasta que se disolvieron completamente. Esta es la "solución del vehículo".

La "solución del activo" y la "solución del vehículo" se mezclaron y homogeneizaron. Se añadió el conservante a la solución resultante anterior. Finalmente se añadió agua purificada para obtener el volumen deseado.

Componente	cantidad (mg)
Rupatadina fumarato	1.28
Macrogol 400	50.00
Ácido cítrico anhidro	4.66
Na ₂ HPO ₄ anhidro	7.31
Cloruro de benzalcónio	0.20
Agua purificada csp	1.00 mL
pH	t ₀ 5.17
% Compuesto II	3 meses 40°C/75% HR 0.64
Claridad	3 meses 40°C/75% HR < 1

Ejemplo 2 a Ejemplo 7: Preparación de formulaciones líquidas orales de rupatadina fumarato (1.00 g(rupatadina)/L) con NaOH como agente regulador del pH

5 Formulaciones de rupatadina fumarato, como se detallan en la Tabla 1, se prepararon utilizando la siguiente metodología.

La rupatadina fumarato se disolvió en el cosolvente y el conservante, si estaba presente, se añadió a dicha solución. Esta es la “solución del activo”.

10 El agente regulador del pH (NaOH 0.1 N) y el edulcorante, si estaba presente, se disolvieron en agua purificada y se agitó hasta su completa disolución. Esta es la “solución del vehículo”.

15 La “solución del activo” y la “solución del vehículo” se mezclaron y homogeneizaron. El resto de excipientes (colorantes y aromatizantes), si estaban presentes, se añadieron a dicha mezcla. A continuación, si es necesario, el pH se ajustó al pH deseado con la adición de NaOH 0.1 N. Finalmente, se añadió agua purificada a la mezcla resultante hasta el volumen deseado.

Tabla 1

Componente	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	
Rupatadina fumarato	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.100 g	0.100 g	
Propilenglicol	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	
Sacarina sódica	0.100 g	----	----	----	----	----	
NaOH 0.1 N qs	pH 5	pH 5	pH 5	pH 5	pH 5.5	pH 5	
p-hidroxibenzoato de metilo	----	0.180 g	----	----	----	----	
p-hidroxibenzoato de propilo	----	0.020 g	----	----	----	----	
Alcohol 2,4-diclorobencilico	----	----	0.05 g	----	----	----	
Goma xantana	----	----	----	0.100 g	----	----	
Agua purificada csp	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	
pH	t ₀	5.02	5.01	5.00	5.00	5.60	5.00
% Compuesto II	3 meses 40°C/75% HR	0.33	0.38	0.35	0.4	0.19 [‡]	0.38 [‡]
Claridad	3 meses 40°C/75% HR	< I	< I	< I	NA	NA	NA

NA: No disponible. [‡] a 3.5 meses

20 Otros edulcorantes, colorantes, aromatizantes y/o conservantes se pueden añadir a las composiciones descritas previamente

Ejemplo 8 a Ejemplo 19: Preparación de formulaciones líquidas orales de rupatadina fumarato (1.00 g(rupatadina)/L) con tampones como agente regulador del pH

25 Formulaciones de rupatadina fumarato, como se detallan en las Tablas 2 y 3, se prepararon utilizando la siguiente metodología.

30 La rupatadina fumarato se disolvió en el cosolvente y el conservante, si estaba presente, se añadió a dicha solución. Esta es la “solución del activo”.

El agente regulador del pH (el tampón) y el edulcorante, si estaba presente, se disolvieron en agua purificada y se agitó hasta su completa disolución. Esta es la “solución del vehículo”.

35 La “solución del activo” y la “solución del vehículo” se mezclaron y homogeneizaron. El resto de excipientes (colorantes y aromatizantes), si estaban presentes, se añadieron a dicha mezcla. Finalmente, se añadió agua purificada a la mezcla resultante hasta el volumen deseado.

Tabla 2

Componente		Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Rupatadina fumarato		0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g
Propilenglicol		20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g
Sacarina sódica		----	----	----	----	0.400 g	----
Sacarosa		----	----	----	----	----	50.00 g
Ácido cítrico anhidro		0.4656 g	0.931 g	----	----	0.931 g	0.931 g
Na ₂ HPO ₄ anhidro		0.731 g	1.460 g	----	----	1.463 g	1.463 g
KH ₂ PO ₄ anhidro		----	----	0.897 g	1.345 g	----	----
Na ₂ HPO ₄ anhidro		----	----	11.35 mg	17.035 mg	----	----
Agua purificada csp		100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL
pH	t ₀	5.23	5.17	4.74	4.74	5.12	5.09
% Compuesto II	3 meses 40°C/75% HR	0.36	0.53	NA	NA	0.52	0.83
Claridad	3 meses 40°C/75% HR	< I	< I	NA	NA	< I [‡]	< I [‡]

NA: No disponible. [‡] a 3.5 meses

- 5 Otros edulcorantes, colorantes, aromatizantes y/o conservantes se pueden añadir a las composiciones descritas previamente

Tabla 3

Componente		Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
Rupatadina fumarato		0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g	0.128 g
Propilenglicol		20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g	20.00 g
Sacarina sódica		----	----	----	----	0.05 g	0.100 g
Sacarosa		----	----	----	----	30.00 g	50.00 g
Ácido cítrico anhidro		0.931 g	0.931 g	0.931 g	0.931 g	0.466 g	0.4656 g
Na ₂ HPO ₄ anhidro		1.463 g	1.463 g	1.463 g	1.463 g	0.731 g	0.731 g
p-hidroxibenzoato de metilo		----	----	----	----	0.100 g	0.1000g
hipromelosa		0.400 g	----	----	----	----	----
Carmelosa sódica		----	0.700 g	----	----	----	----
Amarillo de quinolina E-104		----	----	----	0.0001 g	0.0001 g	0.0001 g
Aroma de plátano		----	----	----	----	0.25 g	----
Aroma natural de limón 68%V		----	----	0.400 g	----	----	0.400 g
Agua purificada csp		100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL	100.00 mL
pH	t ₀	5.16	5.16	5.16	5.15	5.18	5.19
% Compuesto II	3 meses 40°C/75% HR	0.50	0.47	0.56	0.53	0.60	0.68
Claridad	3 meses 40°C/75% HR	< I [‡]	< I [‡]	< I [‡]	< I [‡]	< I	< I [‡]

[‡] a 3.5 meses

- 10 Otros edulcorantes, colorantes, aromatizantes y/o conservantes se pueden añadir a las composiciones descritas previamente

Ejemplo 20: Estabilidad de las formulaciones

- 15 Como se puede comprobar en las tablas anteriores, las formulaciones de los ejemplos 1 a 9 y 12 a 19 presentan una buena estabilidad en las condiciones de un estudio de estabilidad acelerada como se describe en el Método 4.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica líquida acuosa libre de ciclodextrinas que comprende:
- 5 - rupatadina fumarato,
 - uno o más cosolventes y
 - uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases
 donde la composición tiene un pH entre 4 y 6.5 y donde la composición es una solución.
- 10 2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 donde la cantidad total de cosolvente(s) es del 5 al 50% de la formulación.
- 3.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el cosolvente(s) no comprende un surfactante
- 15 4.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la composición comprende uno o más cosolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, macrogol 300, macrogol 400, dimetilacetamida y pirrolidona.
- 20 5.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 4 donde la composición comprende sólo un cosolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y macrogol 400.
- 25 6.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 5 donde el uno o más agentes reguladores del pH se seleccionan del grupo que consiste en tampones fosfato, Na_2HPO_4 /ácido cítrico, tampón citrato, tampón acetato, acetato amónico/edetato sódico y NaOH.
- 7.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el pH es entre 4.5 y 6.
- 8.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende un edulcorante seleccionado de entre un azúcar, un edulcorante artificial y mezclas de los mismos.
- 30 9.- Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende rupatadina fumarato a una concentración de 0.5 a 1.5 g(rupatadina)/L.
- 35 10.- Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende:
- a) disolver la rupatadina fumarato en uno o más cosolventes para obtener una primera solución, y
 b) añadir agua y uno o más agentes reguladores del pH, seleccionados del grupo consistente en tampones y bases a la primera solución.
- 40 11.- Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de procesos alérgicos.
- 45 12.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 donde el proceso alérgico es rinitis alérgica o urticaria.