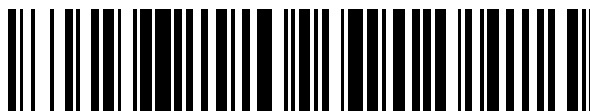


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 541**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 06744143 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 1888033**

54 Título: **Método y composición para el tratamiento de trastornos inflamatorios**

30 Prioridad:

09.06.2005 US 688698 P

07.07.2005 US 696777 P

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

23.05.2014

73 Titular/es:

**MEDA AB (100.0%)
Pipers Väg 2A Box 906
170 09 Solna , SE**

72 Inventor/es:

**PERESWETOFF-MORATH, LENA y
CARLSSON, ANDERS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 462 541 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 trastornos inflamatorios

Campo de la invención.

5 Esta invención se refiere a composiciones para ser usadas en métodos para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Fundamento y técnica anterior.

Hay muchas enfermedades o trastornos que son de naturaleza inflamatoria. Las enfermedades inflamatorias que afectan a la población incluyen el asma, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, osteoartritis, rinitis, conjuntivitis y dermatitis.

10 La inflamación es también una causa común de dolor. El dolor inflamatorio puede surgir por muchas razones, tales como una infección, una intervención quirúrgica u otro traumatismo. Por otra parte, se sabe que varias enfermedades, entre las se que incluyen tumores malignos y enfermedades cardiovasculares, tienen componentes inflamatorios que se suman a la sintomatología de los pacientes.

15 El asma es una enfermedad de las vías respiratorias que contiene elementos tanto de inflamación como de broncoconstricción. Los regímenes de tratamiento para el asma están basados en la gravedad de la condición. Los casos leves no son sometidos a tratamiento o son sólo tratados con [beta]-agonistas inhalados que afectan al elemento de la broncoconstricción, mientras que los pacientes con asma más grave típicamente son tratados de forma regular con corticosteroides inhalados que en gran medida son de naturaleza antiinflamatoria. Una nueva terapia preventiva para el asma actúa bloqueando la producción de leucotrienos y citocinas proinflamatorias a través de la inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa.

20 Las rinitis alérgica y no alérgica son trastornos comunes que afectan a aproximadamente el 30 % de la población. La rinitis tiene un considerable impacto sobre la calidad de vida. De hecho, se considera que la rinitis afecta a la calidad de vida más que, por ejemplo, el asma.

25 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 importante y puede extenderse a la obstrucción de la trompa de Eustaquio.

30 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 agentes antihistamínicos de acción prolongada proporcionan un alivio significativo de los síntomas. Los antihistamínicos pueden también afectar a reacciones de hipersensibilidad no mediadas inmunológicamente (no IgE) tales como rinitis no alérgica, asma inducida por el ejercicio, urticaria por frío, e hiperreactividad bronquial inespecífica.

Los principales efectos clínicos de los antihistamínicos incluyen la disminución de los estornudos y la rinorrea. Sin embargo, el bloqueo nasal parece ser menos sensible. La administración local de antihistamínicos (tales como azelastina y levocabastina) tiene ventajas, incluyendo un inicio rápido de la acción y menos efectos secundarios.

35 El dolor inflamatorio puede reducirse por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). La enzima COX existe en dos formas, una que se expresa constitutivamente en muchas células y tejidos (COX-1), y otra que es inducida por estímulos proinflamatorios, tales como las citocinas, durante una respuesta inflamatoria (COX-2).

40 Las COXs metabolizan el ácido araquidónico para dar la prostaglandina intermedia inestable H₂ (PGH₂). La PGH₂ se sigue metabolizando para dar otras prostaglandinas entre las que se incluyen PGE₂, PGF₂(X) PGD₂, prostaciclina y tromboxano A₂. Se sabe que estos metabolitos del ácido araquidónico tienen una pronunciada actividad fisiológica y fisiopatológica incluyendo efectos proinflamatorios.

Se sabe que la PGE₂ en particular es un fuerte mediador proinflamatorio, y también se sabe que induce fiebre y dolor. En consecuencia, se han desarrollado numerosos fármacos con el fin de inhibir la formación de PGE₂, incluyendo "NSAIDs" (antiinflamatorios no esteroideos) y "coxibs" (inhibidores de COX-2 selectivos).

45 Estos fármacos actúan principalmente mediante la inhibición de la COX-1 y/o la COX-2, reduciendo así la formación de PGE₂.

50 Los leucotrienos (LTs) se forman a partir del ácido araquidónico mediante un conjunto de enzimas distintas de las de la ruta de la COX/PGES. La enzima clave en la biosíntesis de los leucotrienos es la 5-lipoxigenasa (5-LO), que en una reacción de dos pasos cataliza la formación de LTA₄ a partir del ácido araquidónico. El leucotrieno A₄ puede seguir metabolizándose a leucotrieno B₄, una reacción catalizada por LTA₄ hidrolasa. La biosíntesis de leucotrienos celulares depende de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), una proteína unida a la membrana que se une al ácido araquidónico y facilita la reacción de la 5-lipoxigenasa. Se sabe que el leucotrieno B₄ es un fuerte mediador proinflamatorio, mientras que los leucotrienos que contienen cisteinilo C₄, D₄ y E₄ (CysLTs) son

- broncoconstrictores y mediadores proinflamatorios muy potentes que han sido implicados en la patobiología del asma y la inflamación. Por tanto, los inhibidores 5-LO y antagonistas de los receptores 1 y 2 de leucotrienos que contienen cisteinilo comercializados representan dos nuevas clases de tratamiento anti-inflamatorio, mientras que el desarrollo de inhibidores de FLAP comercializados, inhibidores de la hidrolasa del leucotrieno A₄, antagonistas del receptor de leucotrieno B₄ pueden proporcionar otras nuevas clases de tratamientos anti-inflamatorios.
- La fosfodiesterasa tipo 4 (PDE 4) desempeña un importante papel en la modulación de la actividad de las células que intervienen en los procesos inflamatorios que ocurren en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma. Los inhibidores de PDE4 representan una nueva clase de fármacos que tienen el potencial de inhibir la broncoconstricción, así como inhibir la actividad de células inflamatorias (incluyendo la inhibición de la producción de leucotrienos).
- Los liposomas (también conocidos como vesículas lipídicas) son partículas coloidales que se preparan a partir de moléculas de lípidos polares derivados bien sea de fuentes naturales o bien de síntesis química. Tales estructuras esféricas cerradas compuestas de bicapas lipídicas curvadas, se usan típicamente para atrapar fármacos, que son con frecuencia citotóxicos, con el fin de reducir la toxicidad y/o aumentar la eficacia. Los preparados de fármacos atrapados en liposomas se proporcionan a menudo en forma seca (por ejemplo, liofilizados), que posteriormente se reconstituye con una solución acuosa inmediatamente antes de su administración. Esto se hace con el fin de minimizar la posibilidad de fugas de, por ejemplo, fármaco citotóxico en solución acuosa, reduciendo así el efecto de atrapamiento del liposoma.
- Los liposomas se han empleado también para encapsular diversos compuestos de fármaco para suministrar por vía nasal, con el fin de mejorar la biodisponibilidad o como coadyuvante. Los medicamentos que cabe mencionar incluyen la vacuna contra el tétanos, insulina, desmopresina e hidrocloreuro de difenhidramina (ver Türker et al, Review Article: Nasal Route and Drug Delivery Systems, Pharm. World ScL5 2004; 26, 137-142 y las referencias citadas en el mismo), así como la ciprofloxacina, CM3 y salbutamol (véase Desai et al, A Facile Method of Delivery of Liposomes by Nebulization, J. Control Release, 2002; 84, 69-78).
- Se ha administrado por vía tópica cetirizina atrapada en liposomas 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, véase también Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005; 31, 281-291).
- Composiciones farmacéuticas homogéneas que contienen cetirizina y un liposoma de lípidos polares han sido descritas en la solicitud de patente internacional WO 2005/107711.
- También se ha estudiado el comportamiento lipófilo de la cetirizina en sistemas de liposomas de fosfatidilcolina acuosos tamponados (Plemper van Balen G et al, Lipophilicity behaviour of the zwitterionic antihistamine cetirizine in phosphatidyl-choline liposomes/water Systems, Pharm Res. 2001; 18, 694-701).
- Ejemplos de otras formulaciones que, entre otros, comprenden ingredientes activos encapsulados en liposomas se discuten en los documentos US 4.427.649, EP 0249561, WO 00/38681, US 4.839.175 y WO 98/00111.
- Iwanaga et al. (2000) Biological and Pharmaceutical Bulletin, vol. 23 N° 3, 323 - 326 describen una composición farmacéutica que comprende liposomas con fosfatidilcolina de huevo o fosfolípidos sintéticos y la antihistamina difenhidramina para administración nasal, y el uso de dicha composición para el tratamiento de la rinitis.
- Gursoy (1993) Pharmazie vol. 48 N° 7, 549 - 550 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina de yema de huevo o fosfatidilcolina de haba de soja, tocoferol y la antihistamina defibrotida para ser usada en terapia anti-inflamatoria.
- El documento WO 90/14105 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina, opcionalmente dipalmitoilfosfatidilcolina, y el antihistamínico difenhidramina, o las sustancias anti-inflamatorias codeína o petidina.
- El documento US-A- 5 569 464 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina de huevo y el antihistamínico clorfeniramina, y los agentes anti-inflamatorios dexametasona, betametasona o morfina.
- Mishina et al. (1994) Pharmaceutical Research NY, US vol. 11 N ° 6, 848-854 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol y el corticosteroide metilprednisolona.
- El documento US 2002/064524 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina de haba de soja y corticosteroides para el tratamiento anti enfermedades inflamatorias.
- El documento US 4 427 649 describe una composición farmacéutica que comprende liposomas de fosfatidilcolina de huevo y un derivado de esteroide anti-inflamatorio que lleva un sustituyente lipofílico para el tratamiento de la inflamación.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la irritación que puede asociarse con la administración (por ejemplo nasal) de ciertos ingredientes activos antiinflamatorios y/o antihistamínicos se puede reducir mediante la utilización de composiciones farmacéuticas homogéneas que comprenden tales ingredientes activos, un liposoma lípido polar y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica homogénea para ser usada en el tratamiento de un trastorno inflamatorio que comprende un ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico, elegido entre el grupo que comprende azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un esteroide elegido entre alclometasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, deflazacort, dexametasona, valerato de diflucortolona, fluciclonida, flucortolona, fluprednido, fluometolona, fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, mometasona, prednisolona, rimexolona, triamcinolona y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, y un liposoma lípido polar, siempre y cuando el ingrediente activo no sea cetirizina, en donde la concentración de ingrediente activo en el vehículo acuoso es sustancialmente similar, tanto si se encuentra dentro como fuera de las estructuras liposómicas y varía en un $\pm 20\%$ cuando se comparan las concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposómicas a temperatura ambiente y presión atmosférica, las cuales composiciones se denominan en adelante en el presente texto "las composiciones de la invención".

Una persona experta apreciará que los ingredientes activos antiinflamatorios y/o antihistamínicos se emplean en composiciones de la invención en una cantidad farmacológicamente eficaz (*vide infra*). La expresión "cantidad farmacológicamente eficaz" se refiere a una cantidad de ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico que es capaz de conferir el efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, tanto si se administra solo como en combinación con otro ingrediente activo. Tal efecto puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto, o lo experimenta).

En la expresión "composiciones farmacéuticas" los autores de la presente invención incluyen composiciones que son adecuadas para ser usadas en la administración directa a mamíferos, y especialmente a seres humanos. En relación con esto, se pretende que la expresión abarque formulaciones que incluyen solamente los componentes que se consideran en la técnica como adecuados para la administración a pacientes mamíferos, y especialmente seres 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 listo para ser usado directamente desde el punto de venta, y no una formulación en la que el fármaco está encapsulado dentro de liposomas que requieren reconstitución poco antes de la administración con el fin de evitar la fuga del fármaco desde los liposomas a un vehículo acuoso.

En el término "homogénea", los autores de la presente invención incluyen 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 por toda la composición. Esto significa que después de la formación de una mezcla que comprende liposomas y fármaco en un medio acuoso, el fármaco que no está encapsulado dentro del liposoma no es eliminado después de la formación del liposoma. En el caso de ciertas composiciones de la invención, esto puede tener como resultado una concentración de ingrediente activo sustancialmente similar en el medio acuoso relevante, tanto si el medio se encuentra dentro como fuera de las estructuras liposómicas. En la expresión "sustancialmente similar" se incluye que la concentración varía en $\pm 20\%$ y en particular aproximadamente $\pm 10\%$ (cuando se comparan las concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposómicas) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los perfiles de concentración de fármaco se pueden medir por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, tal como $^{31}\text{P-NMR}$. Por ejemplo se puede emplear una técnica de sondeo estándar *in situ*, o una técnica que implica la separación de la fracción liposómica desde el vehículo acuoso libre y la medida de la cantidad o concentración de fármaco asociado con cada fracción. La separación puede llevarse a cabo por centrifugación, diálisis, ultrafiltración, o filtración en gel.

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 aproximadamente pH 8 (por ejemplo, 8,0), preferiblemente de aproximadamente pH 5 (por ejemplo, 5,0) a aproximadamente pH 7 (por ejemplo, 7,0). Los tampones apropiados incluyen aquellos que no interfieran con la formación de liposomas, tales como un fosfato (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 de sodio o ácido acético más base), que sean capaces de mantener un pH dentro de los márgenes anteriormente especificados. Los tampones se pueden emplear en una cantidad que es adecuada para proporcionar los efectos mencionados anteriormente, y tal será apreciado por el experto en la técnica sin recurrir a experimentación. Las cantidades apropiadas están, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml.

Los expertos en la técnica entenderán que la expresión "trastorno inflamatorio" incluye cualquier condición caracterizada por una respuesta de protección localizada o sistémica, que puede ser desencadenada por un traumatismo físico, una infección, enfermedades crónicas tales como las mencionadas anteriormente, y/o reacciones químicas y/o fisiológicas a estímulos externos (por ejemplo como parte de una respuesta alérgica). Cualquiera de tales respuestas, que puede servir para destruir, diluir o secuestrar tanto el agente perjudicial como el tejido lesionado, puede manifestarse, por ejemplo, mediante calor, hinchazón, dolor, enrojecimiento, dilatación de los

vasos sanguíneos y/o un aumento del flujo sanguíneo, la invasión de la zona afectada por los glóbulos blancos de la sangre, pérdida de función y/o cualquier otro síntoma que se sabe que está asociado con condiciones inflamatorias.

5 Por tanto se entiende también que la expresión incluye cualquier enfermedad inflamatoria, trastorno o condición per se, cualquier condición que tenga un componente inflamatorio asociado a ella, y/o cualquier condición caracterizada por la inflamación como síntoma, que incluye, entre otras, la inflamación aguda, crónica, ulcerosa, específica, alérgica y necrótica, y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la técnica. Así pues el término incluye también, para los fines de esta invención, dolor inflamatorio, dolor en general y/o fiebre.

10 En consecuencia, las composiciones de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, dolor inflamatorio, fiebre, migraña, jaqueca, lumbalgia, fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones víricas (por ejemplo gripe, resfriado común, herpes zoster, hepatitis C y sida), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, dismenorrea, quemaduras, procedimientos quirúrgicos o dentales, enfermedades malignas (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de colon y cáncer de próstata), síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome de Bartter clásico, aterosclerosis, gota, artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, fiebre, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, cicatrización de heridas, dermatitis, eczema, psoriasis, apoplejía, diabetes mellitus, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunitarias, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, enfermedad cardíaca coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio.

20 Las composiciones de la invención encuentran una utilidad particular en el tratamiento de la rinitis, la migraña, el dolor agudo, el dolor crónico y el asma. Se entenderá que el término "rinitis" incluye cualquier irritación y/o inflamación de la nariz, tanto alérgica como no alérgica, incluyendo la rinitis estacional (por ejemplo, causada por agentes exteriores tales como el polen; fiebre del heno) y/o rinitis perenne (por ejemplo, causada por los ácaros del polvo doméstico, mohos de interior, etc), así como los síntomas de los mismos.

25 Un experto en la técnica entenderá que la expresión "ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico" incluye azelastina, alclometasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, deflazacort, dexametasona, valerato de diflucortolona, fluciclonida, flucortolona, fluprednido, fluometolona, fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, mometasona, prednisona, rimexolona, triamcinolona y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

30 Los ingredientes activos pueden emplearse en combinación.

Cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico, así como la forma de base libre de la misma, puede ser utilizada en la fabricación de composiciones de la invención. Las sales preferidas incluyen sales acetato, sales acetato, sales de aluminio, sales de amonio, sales de arginina, sales bromuro, sales butirato, sales de calcio, sales cloruro, sales de colina, sales citrato, sales de dietanolamina, sales de dietilamina, sales dipropionato, sales embonato, sales de etanolamina, sales de etilendiamina, sales formiato, sales fumarato, sales fuorato, sales hidrobromuro, sales clorhidrato, sales de imidazol, sales lactato, sales de lisina, sales de magnesio, sales malato, sales maleato, sales malonato, sales de meglumina, sales mesilato, sales de morfina, sales nitrato, sales fosfato, sales de piperazina, sales de potasio, sales propionato, sales de sodio, sales succinato, sales sulfato, sales tartrato, sales teocato, sales para-toluenosulfato, sales de trietanolamina, sales de trietilamina, sales valerato, etc, y/o como se describe en "Handbook of Pharmaceutical Salts", Eds. Stahl y Wermuth, Wiley, 2002, capítulo 12.

35 La cantidad de ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico, o sal del mismo, que se puede emplear en la preparación de composiciones de la invención, puede ser determinada por el médico o el experto en la técnica, en relación con lo que será la más adecuada para un paciente individual. Es probable que esto varíe con la naturaleza del ingrediente activo empleado, la gravedad de la condición que se va a tratar, así como la especie, edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del paciente particular que se ha de tratar. Sin embargo, se prefiere que las composiciones de la invención comprendan un fármaco antiinflamatorio y/o antihistamínico, o una sal del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, calculada sobre la forma de la base libre.

45 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 sea apropiada para el ingrediente o los ingredientes activos que se están empleando. Por ejemplo, esta puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg. La persona experta en la técnica apreciará que las composiciones de la invención se pueden dosificar una vez o más veces al día en una o más administraciones con el fin de proporcionar la dosis diaria anteriormente mencionada. Los intervalos preferidos incluyen de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL (por ejemplo, aproximadamente 70 mg/mL) y, más en particular, de aproximadamente 0,2 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

Las dosis mencionadas anteriormente son ejemplo del caso intermedio; por supuesto, puede haber casos individuales donde se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

5 Los expertos en la técnica entenderán bien que el término "liposoma" incluye una estructura que consiste en una o más esferas concéntricas de bicapas de lípidos polares separadas por agua o compartimentos de tampón acuoso.

Los liposomas se pueden preparar por varios métodos usando disolventes, presión reducida, sistemas de dos fases, secado por congelación, sonicación, etc., descritos, por ejemplo, en Liposome Drug Delivery Systems, Betageri G. V. et al., Technomic Publishing AG, Basilea, Suiza, 1993.

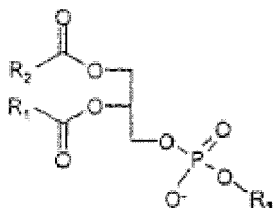
10 Los expertos en la técnica entenderán bien que la expresión "lípidos polares" incluye cualquier lípido con un grupo o cabeza polar y dos restos de ácido graso, que es capaz de formar liposomas.

Los lípidos polares, tales como los descritos a continuación, pueden ser de origen natural y/o sintético o semisintético. Las mezclas de lípidos polares naturales y sintéticos o semisintéticos también pueden ser empleadas en las composiciones de la invención.

15 Los lípidos polares que pueden ser empleados en las composiciones de la invención se pueden basar por tanto, por ejemplo, en fosfolípidos, y, en particular, fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfático (PA), fosfatidilserina (PS), o mezclas de los mismos.

Los fosfolípidos que pueden emplearse en las composiciones de la invención comprenden grupos polares y no polares enlazados a una entidad de columna vertebral que lleva grupos hidroxilo, tales como glicerol.

Los fosfolípidos también pueden ser representados por la fórmula general I



20 en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo (por ejemplo, alqueno) saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene entre 7 y 23 átomos de carbono, preferiblemente entre 11 y 19 átomos de carbono; y R3 representa un grupo de unión amida o éster, tal como

-CH₂-CH(OH)-CH₂OH (fosfatidilglicerol),

25 - CH₂-CH₂-N(CH₃)₃ (fosfatidilcolina),

- CH₂-CH₂-NH₂ (fosfatidiletanolamina),

H-(ácido fosfático), o

-CH₂CH(NH₂)-COOH (fosfatidilserina).

30 El fosfolípido puede ser de origen natural. Los fosfolípidos naturales son preferiblemente lípidos de membrana derivados de diversas fuentes, tanto de origen vegetal (por ejemplo, colza, girasol, etc, o, preferiblemente, de soja) como animal (por ejemplo yema de huevo, leche bovina, etc). Los fosfolípidos de haba de soja, una fuente importante de fosfolípidos vegetales, se obtienen normalmente de los subproductos (es decir, lecitinas) del refinado del aceite de soja crudo por el procedimiento de desgomado. Las lecitinas se siguen procesando y se purifican usando otras operaciones unitarias físicas, tales como el fraccionamiento y/o la cromatografía. Otros fosfolípidos se

35 pueden obtener, por ejemplo, pulsando varias semillas y granos adecuados, seguido por extracción con disolvente y luego procesamiento adicional como se describe anteriormente. Los fosfolípidos de origen natural que pueden ser mencionados incluyen, por ejemplo, los disponibles con los nombres comerciales Lipoid S75, Lipoid S100 y Lipoid S75-3N (Lipoid GmbH, Alemania), que son todos ellos mezclas de varios fosfolípidos diferentes que se encuentran en la soja.

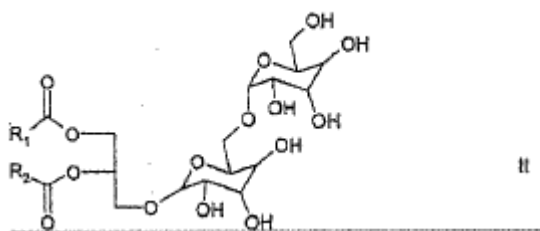
40 El fosfolípido puede ser, alternativamente, de origen sintético o semisintético (es decir, preparado por síntesis química). Por ejemplo, puede utilizarse un planteamiento de síntesis química de pasos múltiples con el fin de obtener los compuestos intermedios de fosfolípido clave, 1,2-diacilglicerol, a partir de (S) -1,2- isopropilidenglicerol, proporcionando estos últimos el esqueleto de glicerol que es característico de los fosfolípidos. Pueden entonces ser obtenidos los fosfolípidos 1,2-diacetilados cuando el grupo de cabeza polar correspondiente es unido mediante

45 síntesis química al producto intermedio 1,2-diacilglicerol. Generalmente, sin embargo, el origen del glicerol y los ácidos grasos utilizados en las diferentes etapas puede ser tanto natural como sintético. Los fosfolípidos sintéticos

y/o semisintéticos que cabe mencionar incluyen dilaurilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dilaurilfosfatidilglicerol (DLPG), dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dioleilfosfatidilcolina (DOPC) y dioleilfosfatidilglicerol (DOPG).

5 El lípido polar puede comprender, alternativamente o, más preferiblemente, puede consistir en un glucolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glucolípido" designa un compuesto que contiene uno o más restos de monosacáridos unidos por un enlace glucosídico a un resto hidrófobo tal como un acilglicerol, un esfingoide o una ceramida (N-acilesfingoide).

10 Un glucolípido puede ser un glucoglicerolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glucoglicerolípido" designa un glucolípido que contiene uno o más residuos de glicerol. De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, el glucoglicerolípido comprende o consiste en galactoglucoglicerolípido, más preferiblemente un digalactosildiacylglicerol de la fórmula general II,



en la que R1 y R2 son como se definen anteriormente en el presente texto.

15 El glucolípido puede ser alternativamente un glucoesfingolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glucoesfingolípido" designa un lípido que contiene al menos un resto de monosacárido y, o bien un esfingoide o bien una ceramida. El término puede comprender por tanto glucoesfingolípidos neutros, tales como mono- y oligoglucosilesfingoides así como oligo- y, más preferiblemente, monoglucosilceramidas. El término comprende
20 adicionalmente glucoesfingolípidos ácidos como sialoglucoesfingolípidos, uronoglucosilesfingolípidos, sulfoglucosilesfingolípidos, fosfoglucosilesfingolípidos y fosfonoglucosilesfingolípidos. El glucoesfingolípido puede ser ceramida, monohexosilceramida, dihexosilceramida, esfingomielina, lisosfingomielina, esfingosina, o una mezcla de ellos. Preferiblemente el glucoesfingolípido es esfingomielina o productos derivados de ellos. El contenido de
25 esfingomielina se establece preferiblemente por métodos cromatográficos. La esfingomielina se puede extraer de la leche, preferentemente de la leche bovina, cerebro, yema de huevo o eritrocitos procedentes de sangre de animales, preferentemente ovejas. Para evitar dudas, esfingolípidos sintéticos y semisintéticos están comprendidos en la invención.

El glucolípido puede ser alternativamente un glucofosfatidilinositol. En el contexto de la presente invención, el término "glucofosfatidilinositol" designa un glucolípido que contiene sacáridos unidos con enlace glucosídico al resto de inositol de fosfatidilinositales.

Los glucolípidos preferidos incluyen digalactosildiacylglicerol (DGDG).

30 Se prefiere que el lípido polar esté basado en un fosfolípido y, más particularmente, un fosfolípido derivado de la soja (por ejemplo Lipoid S100, Lipoid S75 o Lipoid S75 - 3N).

Los lípidos polares preferidos (tales como los fosfolípidos) son aquellos que se hinchan en agua hasta un grado medible y/o aquellos que son capaces de formar el liposoma de forma espontánea.

35 Si el lípido polar (por ejemplo, fosfo-) no se hincha de manera espontánea en agua, el experto en la técnica apreciará que, no obstante, es posible obtener liposomas mediante la adición de un lípido (por ejemplo, fosfo-) hinchable más polar, tal como un lípido aniónico (por ejemplo, fosfo-) (por ejemplo, fosfatidilglicerol).

La formación de liposomas puede llevarse a cabo por encima de aproximadamente 0 °C (por ejemplo, a temperatura ambiente) si la temperatura de transición de fase de las cadenas acilo (fusión de cadena; cristales gel a líquido) está por debajo del punto de congelación del agua.

40 Cualquiera que sea la sustancia de lípido polar (o combinación de los mismos) que se utilice, las cantidades o concentraciones totales adecuadas de lípidos que se pueden emplear en la preparación de una composición de la invención están en el intervalo de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL. Las composiciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que, cuando el lípido polar comprende fosfolípido (ya sea en combinación con otro lípido o bien de alguna otra manera), la cantidad de fosfolípidos en la composición
45 es de aproximadamente 10 (por ejemplo, aproximadamente 17, tal como aproximadamente 20) mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, más preferiblemente de aproximadamente 25 (por ejemplo, aproximadamente 35) mg/mL a aproximadamente 100 (por ejemplo, aproximadamente 70, tal como aproximadamente 50, por ejemplo, aproximadamente 40) mg/mL. Los márgenes típicos que pueden ser mencionados incluyen de aproximadamente 25

(por ejemplo, 27) mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL (por ejemplo, 45 o, más particularmente, 35 mg/mL). Además, la cantidad total de fosfolípido (cuando el lípido polar comprende fosfolípido) está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg (tal como de aproximadamente 17 (por ejemplo, 20) mg a aproximadamente 70 (por ejemplo, 40) mg).

5 Las composiciones de la invención pueden comprender también un antioxidante, tal como α -tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito sódico, ácido tartárico o vitamina E. Los antioxidantes preferidos incluyen hidroxitolueno butilado, α -tocoferol, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado.

10 De acuerdo con la invención, se puede utilizar un agente quelante para reducir la oxidación catalizada por iones metálicos del fosfolípido y/o el ingrediente o los ingredientes activos. Ejemplos de agentes quelantes útiles son el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y sus sales (por ejemplo, EDTA sódico o potásico), ácido etilendiaminatriacético y ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA). También es posible usar otros agentes que protegen de la oxidación la composición de la invención y, en particular, cualquier resto de ácido graso insaturado
15 que pueda estar presente en el mismo. Los agentes quelantes preferidos incluyen EDTA y sus sales.

La composición de la invención puede comprender uno o más agentes conservantes. Ejemplos de conservantes comunes para las composiciones farmacéuticas líquidas son cloruro de benzalconio, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorobutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol o alcohol feniletílico. Los conservantes preferidos incluyen cloruro de benzalconio. Otros conservantes que pueden ser mencionados
20 incluyen el ácido sórbico.

Para retener la composición de la invención en su sitio de aplicación, la composición puede comprender también agentes que aumentan la viscosidad tales como, por ejemplo, polímeros hidrófilos como polietilenglicol, o polivinilpirrolidona entrecruzada y/o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetil celulosa. Los agentes de aumento de la viscosidad pueden funcionar también como coloides protectores para estabilizar físicamente la
25 composición de la invención antes de su administración. Los coloides protectores preferidos incluyen hidroxipropilmetil celulosa y, más en particular, polietilenglicol.

Las composiciones de la invención pueden comprender también sustancias aromatizantes (por ejemplo, limón, mentol o menta en polvo) y/o edulcorantes (por ejemplo, neohesperidina).

30 Las composiciones de la invención pueden comprender también agentes modificadores de la tonicidad, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, glucosa, dextrosa, sacarosa o manitol.

Los aditivos opcionales, entre los que se incluyen agentes de tamponamiento, conservantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, agentes modificadores de la tonicidad y agentes quelantes, deben ser seleccionados en términos de su identidad y las cantidades empleadas, teniendo en cuenta que debe mantenerse al mínimo su efecto perjudicial sobre la estabilidad de los liposomas. Para un agente dado esto puede determinarse mediante
35 experimentos sencillos, que están claramente dentro del conocimiento de un experto en la técnica. Sin embargo, las cantidades adecuadas de tales ingredientes están en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL. Se prefiere que las composiciones de la invención contengan al menos un agente conservante, antioxidante, quelante, agente de tamponamiento y/o agente de aumento de la viscosidad. Las cantidades adecuadas de cualquiera o de todos estos aditivos opcionales incluyen de aproximadamente 0,02 a
40 aproximadamente 5 (por ejemplo, aproximadamente 3) mg/mL (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/mL).

También se describe un procedimiento para preparar las composiciones descritas, el cual procedimiento comprende:

(a) mezclar (i) un lípido polar o una mezcla de lípidos polares que sean hinchables en medio acuoso, (ii) una fase acuosa, y (iii) un ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico; y

45 (b) homogeneizar el preparado.

Las fases acuosas como las empleadas en la etapa (a) anterior incluyen agua, o agua en la que se disuelve alguna otra cosa más (es decir, una solución acuosa). Las soluciones acuosas pueden comprender, por ejemplo, un tampón (*vide infra*). Las soluciones acuosas pueden comprender también un ingrediente activo antiinflamatorio y/o
50 antihistamínico (es decir, un componente (iii) anterior), en cuyo caso el lípido polar o la mezcla de lípidos polares son añadidos a una solución acuosa de un ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico en la etapa (a) anterior.

La etapa (a) del proceso antes mencionado se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una agitación adecuada (por ejemplo, empleando un agitador).

Preferiblemente, el pH del preparado se ajusta, por ejemplo antes de la etapa de homogeneización (b) anterior, en el valor deseado dentro del intervalo de aproximadamente pH 4 (por ejemplo, 4,0) a un pH de aproximadamente 8 (por
55 ejemplo, 8,0), preferiblemente de aproximadamente pH 5 (por ejemplo, 5,0) a un pH de aproximadamente 7 (por

ejemplo, 7,0), mediante la adición de un ácido o una base (por ejemplo, ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico, a una concentración apropiada (por ejemplo, 1 M)).

5 Preferiblemente se añade al preparado agua, una solución salina o un tampón, por ejemplo antes de la etapa de homogeneización (b) anterior y/o después de la etapa de ajuste del pH que se mencionó con anterioridad, para obtener el volumen final de lote deseado.

Las soluciones o los líquidos se pueden purgar con nitrógeno o argón en una etapa adecuada en el procedimiento anterior, si es apropiado y según proceda.

En el contexto de la presente invención, puede decirse que un lípido es hinchable en medios acuosos si, cuando se pone en contacto con tal medio, se hincha hasta un grado medible.

10 Pueden añadirse los tampones preferiblemente a la solución acuosa de fármaco (y/o puede añadirse fármaco a una solución tampón acuosa) antes de la adición de lípidos.

15 La formación de los liposomas de la invención puede facilitarse por el hinchamiento espontáneo del lípido polar en agua formando una fase cristalina líquida lamelar que tiene un contenido máximo de agua de aproximadamente 35 % en peso o superior, dependiendo de la naturaleza del lípido polar. Dependiendo del lípido o la mezcla de lípidos utilizados y otras condiciones, se puede lograr la formación espontánea de liposomas cuando se añade agua en exceso a esta fase laminar. Si no se alcanza la formación espontánea, la formación de los liposomas puede llevarse a cabo mediante la etapa de dispersión mecánica (es decir, la etapa de homogeneización (b) del proceso anterior) de la fase líquido-cristalina laminar en exceso de agua.

20 Los métodos de homogeneización o dispersión incluyen el mezclado mecánico vigoroso o la homogeneización a alta velocidad, por ejemplo mediante un aparato Ultra Turrax® (Jankel y KUHNKE, Alemania). La agitación mediante sacudidas, con formación de vórtice y de rodamiento también puede realizarse como parte de la etapa de homogeneización del proceso anterior.

25 Puede ser deseable una distribución homogénea de los tamaños de los liposomas de la invención, y puede obtenerse por extrusión a través de un filtro de membrana, tal como un filtro hecho de policarbonato, con un tamaño de poro de aproximadamente 100 nm. Los filtros de membrana pueden obtenerse de Avestin Inc., Canadá.

30 Un tamaño medio de los liposomas reducido y una distribución estrecha de tamaños de los liposomas se pueden obtener también preferiblemente cuando la dispersión de liposomas se somete a una homogeneización a alta presión con un homogeneizador adecuado (Rannie APV, tipo 7.30 VH, Rannie AS, Dinamarca), por ejemplo a una presión entre aproximadamente 300 bares y aproximadamente 1.000 bares, tal como entre aproximadamente 400 bares y aproximadamente 900 bares, por ejemplo de aproximadamente 500 a aproximadamente 800 bares durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 (por ejemplo 7, tal como 6) ciclos.

35 Los autores de la presente invención han encontrado que la presencia de ciertos ingredientes activos puede tener como resultado una reducción del tamaño de los liposomas. Los liposomas más pequeños son generalmente ventajosos debido a que son físicamente más estables y, debido a su relación más alta del área de superficie al volumen, son más fácilmente reabsorbidos por la mucosa.

Los autores de la presente invención prefieren que el diámetro de los liposomas en las composiciones de la invención sea menor que aproximadamente 200 nm (por ejemplo entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100 nm), medido, por ejemplo, mediante difracción de láser o dispersión de luz dinámica, por ejemplo, como se describe más adelante en el presente texto.

40 Además, el proceso anteriormente mencionado para la preparación de composiciones no requiere normalmente 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 tratar con disolvente orgánico antes de añadir el disolvente acuoso. Por ejemplo, los lípidos pueden disolverse en un disolvente o una mezcla de disolventes volátiles, tales como cloroformo o cloroformo/metanol. La solución puede entonces ser depositada en la superficie de un matraz de fondo redondo a medida que el disolvente se elimina por evaporación rotatoria a presión reducida. Puede ser entonces añadirse un volumen en exceso de tampón acuoso que contiene el fármaco a la película delgada seca de lípidos, que puede entonces dejarse hinchar para formar liposomas. En otros casos, si el ingrediente activo es significativamente insoluble en agua y/o fosfolípido, puede ser necesario disolverlo y el fosfolípido en un disolvente orgánico antes de la adición de la fase acuosa. También aquí, el disolvente orgánico puede ser eliminado (por ejemplo, bajo vacío) antes de la adición de la fase acuosa.

55 Aunque las composiciones de la invención pueden ser administrados por cualquier vía conocida, incluyendo parenteral, tópica y/o peroral, normalmente se pueden administrar por vía transmucosal y, más particularmente, por vía nasal, ocular y pulmonar. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden administrar por medio de un aerosol nasal, gotas nasales y/o colirios. También es posible administrar composiciones de la invención en forma de una fina niebla a los pulmones, mediante nebulización. Para la administración nasal, puede ser utilizado cualquier dispositivo de la técnica actual adecuado para producir aerosoles de dispersiones liposómicas acuosas.

Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

5 Siempre que se emplee en el presente documento la palabra "aproximadamente" en el contexto de magnitudes (por ejemplo, valores de pH, tamaños, temperaturas, presiones, etc.) y cantidades (por ejemplo, cantidades, pesos y/o concentraciones de los componentes individuales en una composición o un componente de una composición, proporciones de fármaco dentro o fuera de las estructuras liposómicas, dosis absolutas de ingrediente activo, etc), se apreciará que tales variables son aproximadas y, como tal, pueden variar en un $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y preferiblemente $\pm 2\%$ (por ejemplo, $\pm 1\%$) de los números especificados en el presente texto.

10 Las composiciones de la invención y el proceso mencionado antes, que se puede emplear para su preparación, tienen las ventajas que se mencionan anteriormente en el presente texto. En particular, las composiciones de la invención pueden reducir la incidencia de efectos secundarios inconvenientes (y en particular la irritación) que se observan muchas veces, por ejemplo, con las formulaciones administradas por vía nasal.

Las composiciones de la invención son fáciles de elaborar y permiten la producción de formulaciones a base de liposomas que están en forma lista para su uso, evitando la necesidad de reconstitución antes de su administración.

15 Las composiciones de la invención pueden también tener la ventaja de que se pueden preparar utilizando métodos de procesamiento farmacéutico establecidos y emplean materiales que están aprobados para ser usados en alimentos o productos farmacéuticos o de situación reglamentaria similar.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Procedimiento general.

20 Para los pesos y volúmenes se hace referencia a las tablas que siguen. Se prepara una solución tampón disolviendo ácido cítrico anhidro e hidróxido sódico sólido en 160 mL de agua (80 % del volumen total del lote) en un matraz aforado de 200 mL. Se añade la cantidad pesada de agente activo y se disuelve agitando con un agitador magnético. El fosfolípido se pesa por separado y se añade a la solución. La agitación se continúa hasta que se ha formado una suspensión bien dispersada, cuyo pH se ajusta a $\text{pH } 5,0 \pm 0,1$ con NaOH 1,0 M y/o HCl 1,0 M. El volumen del preparado se lleva entonces al volumen final del lote de 200 mL. El preparado se pasa a un homogeneizador de alta presión (Rannie APV5 tipo 7.30 VH, Rannie AS, Dinamarca) y se homogeneiza a 500-800 bares durante 5 ciclos. Se retiran partes alícuotas de la composición obtenida de este modo del recipiente colector y se pasan a viales de vidrio.

30 El procedimiento anterior se emplea con el fin de preparar composiciones finales como se esquematiza por los Ejemplos 1 a 8 que siguen. En su caso, las cantidades de los componentes se aumentan de escala adecuadamente (por ejemplo, en el caso de los ejemplos 1 a 5, multiplicado por 200). El procedimiento para el Ejemplo 6 se describe por separado más adelante.

Ejemplo 1

Budesonida	1,3 mg
Fosfolípidos (soja ; Lipoide S100; Lipoide GmbH, Alemania)	35,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,1 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metolose 60SH - 50)	10 mg
Ácido cítrico	19,2 mg
Hidróxido sódico	8,4 mg
HCl 1 M y/o NaOH 1 M	hasta pH 5,5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 2

Propionato de fluticasona	0,5 mg
Fosfolípidos (soja ; Lipoide S100 ; Lipoide GmbH, Alemania)	17,5 mg
Fosfolípidos (DMPC ; lipoide GmbH, Alemania)	17,5 mg

ES 2 462 541 T3

Cloruro de benzalconio	0,1 mg
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,1 mg
Ácido cítrico	19,2 mg
Hidróxido sódico	8,4 mg
HCl 1 M y/o NaOH 1 M	hasta pH 5,5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 3

Azelastina	0,9 mg
Fosfolípidos (soja; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania)	23,3 mg
Fosfolípidos (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	11,7 mg
Cloruro de benzalconio	0,1 mg
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,1 mg
Polietilenglicol (Macrogol 6000)	10 mg
Ácido cítrico	19,2 mg
Hidróxido sódico	8,4 mg
HCl 1 M y/o NaOH 1 M	hasta pH 5,5
Agua para inyección	hasta 1 mL

Ejemplo 4

Budesonida	1,3 mg
Fosfolípidos (soja ; Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania)	35,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,2 mg
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,2 mg
Ácido cítrico	19,2 mg
Hidróxido sódico	8,4 mg
1 M HCl y/o NaOH 1 M	hasta pH 5,0
Agua para inyección	hasta 1 mL

5

Ejemplo 5

Propionato de fluticasona	0,5 mg
Fosfolípidos (soja; Lipoid S100 ; Lipoid GmbH, Alemania)	27,0 mg
Fosfolípidos (DMPC; Lipoid GmbH, Alemania)	8,0 mg
Ácido sórbico	1,0 mg
EDTA Na	0,1 mg

Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,2 mg
Ácido cítrico	19,2 mg
Hidróxido sódico	8,4 mg
HCl 1 M y/o NaOH 1 M	pH 5,0
Agua para inyección	hasta 1 mL

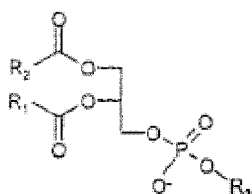
Ejemplo 6

La antihistamina nasal azelastina disponible comercialmente (registrada bajo nombres comerciales tales como Azelvin®, Azosin®, Astelin®, Lastin® y Rhinolast®) fue formulada utilizando las cantidades y los pasos que se indican a continuación.

- 5 1. 160 mL de solución de azelastina para administración nasal (Lastin®) que contiene 0,9 mg/mL de azelastina se pasaron a un matraz aforado de 200 mL.
2. Se añadieron 7 g de fosfolípidos de soja (Lipoid S100; Lipoid GmbH, Alemania) y la mezcla se dejó hinchar durante la noche.
- 10 3. El volumen se llevó a 200 mL mediante la adición de más solución de azelastina (véase la etapa 1 anterior).
4. Se comprobó el pH.
5. La solución se homogeneizó durante 7 ciclos a 800 bares como se describe en el procedimiento general anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica homogénea para ser usada en el tratamiento de un trastorno inflamatorio, que comprende un ingrediente activo antiinflamatorio y/o antihistamínico elegido entre el grupo que comprende azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un esteroide elegido entre alclometasona, beclometasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, deflazacort, dexametasona, valerato de diflucortolona, flucocinonida, fluocortolona, fluprednido, flurometolona, fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, mometasona, prednisolona, rimexolona, triamcinolona y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, en un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, y un liposoma de lípido polar, siempre y cuando el ingrediente activo no sea cetirizina, en donde la concentración de ingrediente activo en el vehículo acuoso es sustancialmente similar, tanto si está localizado dentro como si está fuera de las estructuras liposómicas, y varía en $\pm 20\%$ cuando se comparan las concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposómicas a temperatura ambiente y presión atmosférica.
2. Una composición para su uso según la reivindicación 1, que incluye además un tampón farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar un pH de 4 a 8.
3. Una composición para su uso según la reivindicación 2, en la que el intervalo de pH es de pH 5 a pH 7.
4. Una composición para su uso según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que el tampón es un tampón de fosfato, citrato o acetato.
5. Una composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el tampón es fosfato disódico, fosfato dipotásico, dihidrógeno fosfato sódico, dihidrógeno fosfato potásico, ácido fosfórico más la base, citrato sódico, ácido cítrico más la base, acetato sódico o ácido acético más la base.
6. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en la que la cantidad de tampón está en el intervalo de 1 mg/mL a 30 mg/mL.
7. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el lípido polar es de origen natural, es de origen sintético o semisintético, o comprende una mezcla de los dos.
8. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el lípido polar comprende o consiste en un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos.
9. Una composición para su uso según la reivindicación 8, en la que el fosfolípido comprende un fosfolípido que está basado en fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina o una mezcla de los mismos.
10. Una composición para su uso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el fosfolípido comprende un fosfolípido que está representado por la fórmula general I,

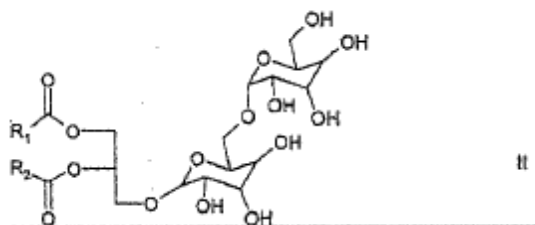


en la que R1 y R2 representan independientemente un grupo alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada, que tiene entre 7 y 23 átomos de carbono, y R3 representa un grupo de unión amida o éster.

11. Una composición para su uso según la reivindicación 10, en la que el grupo de unión amida o éster es -CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₃, -CH₂-CH₂-NH₂, -H o -CH₂-CH(NH₂)-COOH.
12. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que el fosfolípido comprende un lípido de membrana derivado de la soja.
13. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que el fosfolípido comprende dilaurilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dilaurilfosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dioleilfosfatidilcolina y dioleilfosfatidilglicerol.
14. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el lípido polar comprende o consiste en un glucolípido o una mezcla de glucolípidos.
15. Una composición para su uso según la reivindicación 14, en la que el glucolípido comprende un glucoglicerolípido.

16. Una composición para su uso según la reivindicación 15, en la que el glucoglicerolípido comprende un galactoglicerolípido.

17. Una composición para su uso según la reivindicación 15, en la que el glucoglicerolípido comprende un digalactosildiácilglicerol de fórmula general II,



5

en la que R1 y R2 son como se definen en la reivindicación 10ª.

18. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en la que el glucolípido comprende digalactosildiácilglicerol.

10 19. Una composición para su uso según la reivindicación 14, en la que el glucolípido comprende un glucoesfingolípido.

20. Una composición para su uso según la reivindicación 19, en la que el glucoesfingolípido comprende un monoglucosilesfingoide, un oligoglucosilesfingoide, una oligoglucosilceramida, una monoglucosilceramida, un sialoglucosilesfingolípido, un uronoglucosilesfingolípido, un sulfoglucosilesfingolípido, un fosfoglucoesfingolípido, un fosfonoglucosilesfingolípido, una ceramida, una monohexosilceramida, una dihexosilceramida, una esfingomielina, una lisosfingomielina, una esfingosina o una mezcla de los mismos.

15

21. Una composición para su uso según la reivindicación 20, en la que el glucoesfingolípido comprende esfingomielina o un producto derivado de la misma.

22. Una composición para su uso según la reivindicación 14, en la que el glucolípido comprende un glucofosfatidilinositol.

20

23. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de sustancia lipídica polar que se usa está en el intervalo de 10 mg/mL a 120 mg/mL.

24. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 23, en la que la cantidad de fosfolípido en la composición es de 17 mg/mL a 70 mg/mL.

25. Una composición para su uso según la reivindicación 24, en la que la cantidad es de 20 mg/mL a 40 mg/mL.

25

26. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un antioxidante, un agente quelante, un conservante o un agente de aumento de la viscosidad.

30

27. Una composición para su uso según la reivindicación 26, en la que el antioxidante es alfa-tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito sódico, ácido tartárico y/o vitamina E; en la que el agente quelante es ácido etilendiaminatetraacético (y/o una sal del mismo), ácido etilendiaminatriacético y/o ácido dietilentriaminapentaacético; en la que el conservante es cloruro de benzalconio, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorobutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol y/o alcohol feniletílico; o en la que el agente de aumento de la viscosidad es polietilenglicol, polivinilpirrolidona entrecruzada y/o hidroxipropilmetilcelulosa.

35

28. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el diámetro de los liposomas es menor que 200 nm.

29. Una composición para su uso según la reivindicación 28, en la que el diámetro está entre 40 nm y 100 nm.

30. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la que la composición es administrada por vía nasal.

40

31. Una composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la que el trastorno inflamatorio es rinitis, asma o dolor inflamatorio.