

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 641**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008** **E 08781216 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2173169**

54 Título: **Administración nasal de soluciones acuosas de corticosteroides**

30 Prioridad:

28.06.2007 WO PCT/US2007/072387
29.06.2007 WO PCT/US2007/072442

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2014

73 Titular/es:

CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10513 W. 84TH TERRACE
LENEXA, KS 66214, US

72 Inventor/es:

PIPKIN, JAMES D.;
ZIMMERER, RUPERT O. y
SIEBERT, JOHN M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 493 641 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

Administración nasal de soluciones acuosas de corticosteroides

5 Campo de la invención

La presente invención se dirige a métodos de tratamiento de enfermedades, síntomas o trastornos nasales y/o oftálmicos que son terapéuticamente sensibles a la terapia con corticosteroides mediante la administración de formulaciones en solución acuosa que comprenden un corticosteroide en tejidos nasales y oftálmicos. La invención también se dirige a dispositivos y a composiciones para la administración de formulaciones en solución acuosa que comprenden un corticosteroide y un antihistamínico en tejidos nasales y oftálmicos.

Antecedentes de la invención

La administración nasal de fármacos permite su deposición en la nariz, los senos nasales y otras cavidades nasales. La administración intranasal de fármacos tales como los corticosteroides y los antihistamínicos se puede usar para el tratamiento de síntomas nasales, incluyendo la rinitis alérgica estacional, la rinitis alérgica perenne, la rinitis no alérgica perenne, los pólipos nasales, así como para la prevención de pólipos post-quirúrgicos, sinusitis crónica, sinusitis recurrente, asma, rinitis por el polen de gramíneas, fiebre del heno, ronquidos, cefalea y otras enfermedades y trastornos.

La administración oftálmica de fármacos permite su deposición en el ojo, incluyendo la mucosa ocular, la superficie ocular, la córnea, la conjuntiva, la esclerótica y las partes posteriores del ojo tales como la retina, la corioide y los nervios vítreo y óptico, así como los tejidos que rodean al ojo. La administración oftálmica de fármacos tales como los corticosteroides y los antihistamínicos se puede usar para tratar síntomas oculares que incluyen conjuntivitis, inflamación del/de los tejido/s del ojo, sequedad ocular, queratitis filamentosa, eliminación lagrimal retardada, dolor, sequedad queratoconjuntival, queratoconjuntivitis seca, lesiones/tumores del ojo, procesos infecciosos de los ojos, infecciones bacterianas, infecciones virales, glaucoma, uveítis, retinopatía diabética, traumatismo ocular, blefaritis, blefaroconjuntivitis y otras enfermedades o trastornos.

Se han preparado formulaciones acuosas que contienen un corticosteroide y un agente solubilizante: Saidi *et al.* (patente de EE.UU. Nº 6.241.969); Keller *et al.* ("Respiratory Drug Delivery IX" (2004) 221-231); Lintz *et al.* ("Reunión y Exposición Anual de AAPS", Baltimore, 8 de noviembre de 2004; Póster M1128); Schuepp *et al.* ("XCIC Conferencia internacional de ATS", Seattle, 16-21 de mayo de 2003; póster 1607); patente rusa Nº 2180217 concedida a Chuchalin; publicación de EE.UU. Nº 2006/0045850; y Waldrep *et al.* (*J. Aerosol Med.* (1994), 7(2), 135-145); publicaciones internacionales PCT Nº WO 06/108556, Nº WO 30 03/35030 y Nº WO 06/37246, y publicaciones europeas Nº EP1894559 y Nº EP1712220 concedidas a PARI Pharma GmbH.

Se han incluido ciclodextrinas en composiciones nasales u oftálmicas: Kaur *et al.* (*Curr. Drug Deliv.* (2004), 1(4), 351-360); Shimpi *et al.* (*Acta Pharm.* (2005), 55(2), 139-56); Viegas *et al.* (patentes de EE.UU. Nº 6.136.334, Nº 5.587.175 y Nº 5.958.443); Pate *et al.* (patente de EE.UU. Nº 5.977.180); Loftsson *et al.* (*Acta Ophthalmol. Scand.* (2002), 80(2), 144-50).

Es posible usar ciclodextrinas no derivatizadas y derivatizadas para preparar formulaciones acuosas que contienen un corticosteroide: patentes de EE.UU. Nº 5.376.645 y Nº 5.134.127 concedidas a Stella *et al.*; patente de EE.UU. Nº 5.914.122 concedida a Otterbeck *et al.*; Worth *et al.* (XXIV Simposio Internacional sobre la liberación controlada de materiales bioactivos (1997)); Kinnarinen *et al.* (XI Simposio Internacional sobre ciclodextrinas CD (2002)); patente de EE.UU. Nº 5.472.954; patente de EE.UU. Nº 5.089.482; Zimmerer *et al.* en "Respiratory Drug Delivery IX" (2004) 461-464); Singh *et al.* (patente de EE.UU. Nº 7.128.928 y Nº 6.696.426); Loftsson (patentes de EE.UU. Nº 7.115.586, Nº 5.472.954 Nº 5.324.718.); Chang *et al.* (patente de EE.UU. Nº 6.969.706); Beck *et al.* (patentes de EE.UU. Nº 6.723.353 y Nº 6.358.935); Buchanan *et al.* (patente de EE.UU. Nº 6.610.671); Pitha (patentes de EE.UU. Nº 6.576.261 y Nº 5.935.941.); Kis (patente de EE.UU. Nº 6.468.548); Müller *et al.* (patente de EE.UU. Nº 6.407.079); Wiebe *et al.* (patente de EE.UU. Nº 5.739.121); Guy (patente de EE.UU. Nº 5.576.311); Babcock *et al.* (patente de EE.UU. Nº 5.538.721); Folkman *et al.* (patente de EE.UU. Nº 5.227.372); Lipari (patente de EE.UU. Nº 4.383.992.); Publicación Internacional PCT Nº WO 2004/087043 concedida a Sun Pharmaceutical Industries Ltd.; Saari *et al.* (*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2006), 244 (5), 620-6); Kristinsson *et al.* (*Invest. Ophthalmol Vis Sci.* (1996), 37 (6), 1199-203); Usayapant *et al.* (*Pharm. Res.* (1991), 8 (12), 1495-9.); Bary *et al.* (*Eur. J. Pharm Biopharm* (2000), 50 (2), 237-244.); Publicación de EE.UU. Nº 2006/0193783; Publicación de EE.UU. Nº 2002/0198174; Publicación Europea Nº EP 0435682; Lyons *et al.* (Sumario de la Reunión y Exposición Anual de AAPS, Denver, Colorado EE.UU., octubre 1 a 25, 2001); Amselem y col. (patente de EE.UU. Nº 5.747.061).

Se pueden usar derivados de sulfoalquiléter-ciclodextrina para preparar formulaciones acuosas que contienen un corticosteroide: publicación de EE.UU. Nº 2007/0020336; publicación de EE.UU. Nº 2006/0120967; publicación de EE.UU. Nº 2002/0150616 concedida a Van de Cruys; publicaciones de EE.UU. Nº 20070249572, Nº 20070197487, Nº 20070197486, Nº 20070191599, Nº 20070191327; Nº 20070191323, Nº 20070185066, Nº 20070178050, Nº 20070178049 y Nº 20070160542, y publicaciones internacionales PCT Nº WO 07/95342, Nº WO 07/95341, Nº WO

07/95339, N° WO 07/75963, N° WO 07/75859, N° WO 07/75801, N° WO 07/75800, N° WO 07/75799 y N° WO 07/75798 concedidas a Hill; publicaciones de EE.UU. N° 20070202054, N° 20070020299, N° 20070020298 y N° 20070020196, y publicaciones internacionales PCT N° WO 08/05692, N° WO 08/05691, N° WO 08/05053, N° WO 05/065651, N° WO 05/065649, N° WO 05/065435 concedidas a Pipkin *et al.*; publicación de EE.UU. N° 20060120967 y N° 20060045850 concedidas a Namburi *et al.*; y publicaciones de EE.UU. N° 2005085446 y N° 20070049552 concedidas a Babu.

Se han descrito formulaciones que contienen corticosteroides para un uso oftálmico: Pflugfelder *et al.* (patente de EE.UU. N° 6.153.607), Sackeyfio *et al.* (patente de EE.UU. N° 6.995.815), Guo *et al.* (patentes de EE.UU. N° 6.548.078 y 6.217.895), Sher (patente de EE.UU. N° 6.117.907), Clarke *et al.* (patentes de EE.UU. N° 5.358.943 y 4.945.089), Schwartz (patentes de EE.UU. N° 5.212.168 y 4.904.649); y Saidi *et al.* (patente de EE.UU. N° 6.241.969).

La administración nasal y/u oftálmica de una formulación en solución acuosa que comprende un corticosteroide como agente terapéutico solo o en combinación con otro agente terapéutico, tal como un antihistamínico, para el tratamiento de trastornos o síntomas relacionados con la alergia sería útil y especialmente deseable si pudiera proporcionar un mejor beneficio clínico en comparación con la administración de otras formulaciones tales como formulaciones basadas en suspensiones.

Sumario de la invención

La invención proporciona una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un síntoma o trastorno alérgico en un sujeto que lo necesita mediante la administración nasal, en la que la solución de corticosteroide proporciona un alivio más rápido de un síntoma o trastorno alérgico en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria.

En algunas realizaciones, el síntoma o el trastorno alérgicos incluye un síntoma no nasal seleccionado del grupo que consiste en picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos rojos/ardor, picor en los ojos y en el paladar, y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un síntoma o trastorno ocular en un sujeto que lo necesita mediante administración nasal, en la que el síntoma o trastorno ocular es picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos rojos/ardor, o una combinación de los mismos.

La invención también proporciona un dispositivo de dosis medida para la administración nasal que comprende una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antihistamínico, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de un síntoma o trastorno nasal en un sujeto que lo necesita mediante la administración nasal, en la que el síntoma o trastorno nasal se selecciona del grupo que consiste en: rinitis aguda o crónica, pólipos nasales, pólipos nasales post-quirúrgicos, ronquidos, cefalea en racimo y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el síntoma o trastorno se selecciona en cambio del grupo que consiste en apnea obstructiva del sueño, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media serosa, trastornos del sueño, somnolencia diurna, forúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinusal, síndrome de la nariz seca, sangrado nasal y combinaciones de los mismos.

La invención también proporciona una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un síntoma o un trastorno alérgicos en un sujeto que lo necesita mediante la administración oftálmica, en la que la solución de corticosteroide proporciona un alivio más rápido de un síntoma o un trastorno alérgicos en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria.

La invención también proporciona una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la inflamación ocular en un sujeto que lo necesita mediante la administración oftálmica, en la que la solución de corticosteroide proporciona una reducción más rápida de la inflamación ocular en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria.

La invención también proporciona un dispositivo para la administración oftálmica que comprende una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antihistamínico, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable.

5 El dispositivo de administración puede ser: 1) un dispositivo de dosis medida tal como atomizador, pulverizador, pulverizador de bomba, cuentagotas, tubo exprimible, botella exprimible, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medida, inhalador de pulverización nasal, dispositivo nasal de presión de aire positiva continua o dispositivo de administración bidireccional accionado por la respiración; o 2) un dispositivo para la administración oftálmica tal como cuentagotas, envase dispensador de gotas, tubo, dispositivo de pulverización ocular o unidad de lavado
10 ocular. El dispositivo se puede adaptar para emitir de 10 µl a 500 µl de solución de corticosteroide por dosis unitaria. El dispositivo también puede comprender una boquilla, en el que la boquilla comprende una válvula, y la válvula libera un volumen de 25 µl a 260 µl por dosis unitaria a través de la boquilla tras accionar el dispositivo.

15 En algunas realizaciones, el corticosteroide es dipropionato de beclometasona, monopropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, desisobutiril-ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona o una combinación de los mismos.

20 La invención también incluye realizaciones en las que la solución de corticosteroide comprende además uno o más agentes terapéuticamente eficaces adicionales tales como un anticuerpo anti-IgE, agente antibiótico, agente anticolinérgico, agente antifúngico, agente antiinflamatorio, un agente antiinfeccioso, agente antihistamínico, agente analgésico, descongestionante, expectorante, agente antitussivo, agente antimicrobiano, antagonista del receptor de leucotrienos o una combinación de los mismos. Se pueden seleccionar realizaciones específicas de estos agentes terapéuticamente eficaces adicionales de entre las desveladas en el presente documento u otras adecuadas para la
25 administración nasal u oftálmica y para el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de la nariz o los ojos.

En algunas realizaciones, el método comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antihistamínico. En algunas realizaciones, el antihistamínico es difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, doxilamina, tripelenamina, heptadina,
30 carbinoaxima, bromdifenhidramina, hidroxizina, pirilamina, acrivastina, AHR-11325, fenindamina, astemizol, azatadina, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, lodoxina, loratadina, descarboetoxiloratadina levocabastina, mequitazina, oxatomida, setastina, tazifilina, temelastina, terfenadina, tripelenamina, carboxilato de terfenadina, feniltoloxamina feniramina o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el antihistamínico es carebastina, efletirizina, mapinastina, antazolina, bilastina, besilato de bepotastina, rupatadina,
35 emedastina, tecastemizol, epinastina, levocetirizina, mizolastina, noberastina, norastemizol, olopatadina o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el antihistamínico es azelastina. En algunas realizaciones, el antihistamínico es azelastina, estando la azelastina presente en una cantidad de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 275 µg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, el antihistamínico es azelastina, estando la azelastina presente a una concentración de 0,5 a 10 mg/ml. En algunas realizaciones, el antihistamínico es olopatadina. En algunas realizaciones, el antihistamínico es olopatadina, estando la olopatadina presente en una
40 cantidad de aproximadamente 330 µg a aproximadamente 2.660 µg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, el antihistamínico es olopatadina, estando la olopatadina presente a una concentración de 1 a 15 mg/ml. En algunas realizaciones, el antihistamínico es cetirizina. En algunas realizaciones, el antihistamínico es cetirizina, estando la cetirizina presente en una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 4,4 mg por dosis unitaria. En algunas
45 realizaciones, el antihistamínico es cetirizina, estando la cetirizina presente a una concentración de 0,25 a 4,4 mg/ml.

En algunas realizaciones, la administración de la solución de corticosteroide se realiza una vez o dos veces al día.

50 En algunas realizaciones, el síntoma o el trastorno alérgicos es o incluye además un síntoma nasal, síntomas no nasales, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis no alérgica perenne, rinitis provocada por el polen de gramíneas, fiebre del heno, pólipos nasales o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el síntoma o el trastorno alérgicos es o incluye además un síntoma ocular, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis vasomotora, taponamiento de la nariz, congestión nasal o una
55 combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el síntoma nasal es rinorrea, congestión nasal, picor nasal, estornudos, obstrucción nasal, o una combinación de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el síntoma no nasal es picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos rojos/ardor, picor de oídos y paladar o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida. En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida, estando la budesonida presente en una cantidad de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg por dosis unitaria. En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida, estando la budesonida presente a una
65

concentración de 40 a 2.000 µg/ml.

En algunas realizaciones, el corticosteroide es propionato de fluticasona.

5 En algunas realizaciones, el corticosteroide es furoato de fluticasona.

En algunas realizaciones, el corticosteroide es furoato de mometasona.

10 En algunas realizaciones, la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide es de 1:1 o superior. En algunas realizaciones, la relación molar de la SAE-CD con respecto a un agente terapéutico adicional es de 1:1 o superior. En algunas realizaciones, la relación molar de la SAE-CD con respecto a un antihistamínico es superior a 2:1.

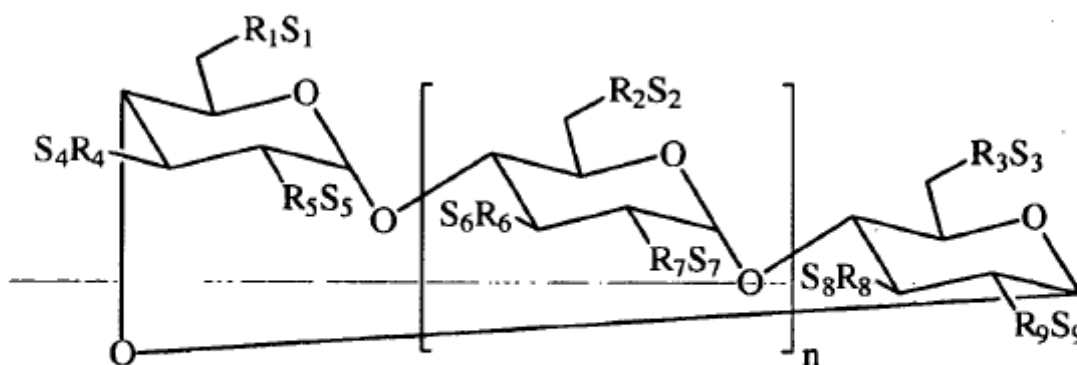
15 Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que la solución de corticosteroide comprende: 1) un corticosteroide tal como budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, ciclesonida o una combinación de los mismos; y 2) otro agente terapéuticamente eficaz tal como azelastina, olopatadina, cetirizina, loratadina, desloratadina, azitromicina, voriconazol o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el vehículo líquido acuoso comprende agua, tampón, alcohol, disolvente orgánico, glicerina, propilenglicol, poli(etilenglicol), poloxámero, tensioactivo o una combinación de los mismos. En algunas
20 realizaciones, el vehículo líquido acuoso comprende povidona, poliol o una combinación de los mismos.

Algunas realizaciones de la invención también proporcionan una dosis unitaria de una solución terapéutica de corticosteroide que comprende: aproximadamente 32 µg de budesonida; SAE-CD; vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable; edetato disódico del aproximadamente 0,005 al aproximadamente 0,1 % en peso de la dosis unitaria; y sorbato de potasio del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 0,2 % en peso de la dosis unitaria, y en la que la solución de corticosteroide es adecuada para la administración nasal a un sujeto en
25 necesidad de la misma.

Algunas realizaciones de la invención también proporcionan un método para tratar, prevenir o mejorar en un sujeto una enfermedad o un trastorno sensible a los corticosteroides, comprendiendo el método medir en la nariz del sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de budesonida que es inferior a aproximadamente 320 µg al día, administrada en 8 o más dosis unitarias, en el que cada dosis unitaria consiste en aproximadamente 32 µg de budesonida; SAE-CD; edetato disódico del aproximadamente 0,005 al aproximadamente 0,1 % en peso de la dosis unitaria; sorbato de potasio del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 0,2 % en peso de la dosis unitaria; y un vehículo líquido
30 acuoso farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la solución de corticosteroide tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,6.

40 En algunas realizaciones, la SAE-CD es un compuesto, o una mezcla de compuestos, de Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

45 n es 4, 5 o 6;
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, de manera independiente, -O- o un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻, en el que al menos uno de R₁-R₉ es, de manera independiente, un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃, un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻, en el que m es de 2 a 6, -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃; y
50 S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, de manera independiente, un catión farmacéuticamente

aceptable.

En algunas realizaciones, la solución de corticosteroide comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como un conservante, un antioxidante, un agente tampón, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente de mejora de la complejación, un diluyente, un electrolito, glucosa, un estabilizador, un agente de carga, un agente antiespumante, un aceite, un agente emulsionante, aroma, edulcorante, un agente enmascarador del sabor, un modificador de la tonicidad, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la viscosidad, un modificador de la densidad o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml de solución de corticosteroide, y/o la SAE-CD está presente en una cantidad de 100 µg a 1.000 mg por dosis unitaria.

La invención incluye todas las combinaciones de las realizaciones y los aspectos desvelados en el presente documento. Por consiguiente, la invención incluye las realizaciones y los aspectos desvelados en concreto, desvelados en términos generales o desvelados de manera restrictiva en el presente documento, así como las combinaciones de los mismos y las subcombinaciones de los elementos individuales de dichas realizaciones y aspectos.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes tras consultar la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras se dan solamente a modo ilustrativo y, por lo tanto, no tienen la intención de limitar el alcance de la presente invención.

La Fig. 1A representa un gráfico de solubilidad de fase de la concentración (molar) de la ciclodextrina frente a la concentración (molar) de la budesonida para γ -CD, HP- β -CD y SBE7- β -CD.

La Fig. 1B representa un gráfico de solubilidad de fase para la concentración de la budesonida (M) frente a la concentración de la ciclodextrina (M) para diversas especies de SBG- γ -CD y CAPTISOL.

La Fig. 2 representa un diagrama de solubilidad de fase para el propionato de fluticasona en presencia de varias ciclodextrinas diferentes.

La Fig. 3 representa un diagrama de solubilidad de fase para el furoato de mometasona en presencia de varias ciclodextrinas diferentes.

La Fig. 4 representa un diagrama de solubilidad de fase para la fluticasona esterificada y no esterificada en presencia de SAE(5-6)- γ -CD.

La Fig. 5 representa un gráfico de barras que resume la solubilidad acuosa del dipropionato de beclometasona en presencia de diversos derivados de SAE-CD.

Las Fig. 6A a 6F representan gráficas que detallan los resultados de un estudio clínico llevado a cabo de acuerdo con el Ejemplo 33.

La Fig. 7 representa un resumen gráfico del protocolo de estudio del Ejemplo 33.

La Fig. 8A representa una gráfica del cambio de la TNSS desde la línea basal con la aparición de la acción para los tres primeros puntos temporales en el estudio del Ejemplo 33.

La Fig. 8B representa una gráfica del cambio de la TNNSS desde la línea basal con la aparición de la acción para los tres primeros puntos temporales en el estudio del Ejemplo 33.

Las Fig. 9A-9C representan los resultados del efecto que tienen las tres soluciones del Ejemplo 33 en EEC-QOLQ determinado usando el cuestionario de calidad de vida.

Las Fig. 10A-10C representan gráficas del perfil de pH-velocidad para la degradación de la azelastina en presencia o ausencia de SAE-CD en diferentes temperaturas y pH: Fig. 10A - % de superficie del perfil de pH-velocidad de la azelastina (25 °C), 0,5 mg/ml de HCl de azelastina en 3 mM, citrato a pH 4, 5 y 6; con y sin CAPTISOL al 1,75 %, almacenamiento en cámara de estabilidad a 25 °C; Fig. 10B - % de superficie del perfil de pH-velocidad de la azelastina (40 °C), 0,5 mg/ml de HCl de azelastina en 3 mM, citrato a pH 4, 5 y 6; con y sin CAPTISOL al 1,75 %, almacenamiento en cámara de estabilidad a 40 °C; Fig. 10C - % de superficie del perfil de pH-velocidad de la azelastina (60 °C), 0,5 mg/ml de HCl de azelastina en 3 mM, citrato a pH 4, 5 y 6; con y sin CAPTISOL al 1,75 %, almacenamiento en cámara de estabilidad a 60 °C.

Las Fig. 11A y 11B representan diagramas de solubilidad de fase para la budesonida en presencia de cantidades variables de clorhidrato de azelastina y cantidades fijas de SBE- β -CD o SBE- γ -CD.

Las Fig. 12A-12C representan gráficas el cambio de la TNSS, TOS y TSS, respectivamente, desde la línea basal con el inicio de la acción para los tres primeros puntos temporales en el estudio del Ejemplo 34 usando budesonida y azelastina.

Las Fig. 13A-13B representan gráficas que detallan los cambios en la presión ocular de conejos tratados de acuerdo con el Ejemplo 41.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a métodos de tratamiento de enfermedades, síntomas o trastornos nasales y/u oftálmicos que son terapéuticamente sensibles a la terapia con corticosteroides mediante la administración de formulaciones en solución acuosa que comprenden un corticosteroide a tejidos nasales u oftálmicos. La invención también se dirige a dispositivos y composiciones para la administración de formulaciones en solución acuosa que comprenden un corticosteroide y un antihistamínico a tejidos nasales u oftálmicos. Los sistemas de la invención comprenden un dispositivo de administración y una composición de la invención. La composición de la invención es una solución de corticosteroide que comprende un corticosteroide y SAE-CD. La composición puede ser una composición nasal o no nasal, o una composición oftálmica. En algunas realizaciones, una composición no nasal excluye una composición inhalable para la administración pulmonar.

Al incluir SAE-CD en una composición líquida que contiene un corticosteroide, el corticosteroide se disuelve. El corticosteroide presenta una mayor estabilidad en presencia de la SAE-CD que en su ausencia. Cuando hay un segundo agente activo, el segundo agente activo también puede presentar una mayor estabilidad en presencia de la SAE-CD que en su ausencia.

Los dispositivos y las composiciones de la invención pueden proporcionar un mejor perfil farmacocinético en comparación con una formulación en suspensión que comprenda aproximadamente la misma cantidad de un agente terapéutico y se administre sustancialmente en las mismas condiciones. El agente terapéutico es solo un corticosteroide o un corticosteroide combinado con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como tales, el uno o más agentes terapéuticos de los dispositivos y las composiciones de la invención pueden demostrar un mejor perfil farmacocinético que el mismo agente o los mismos agentes terapéuticos de una formulación en suspensión. La expresión "mejor perfil farmacocinético" pretende significar una mayor AUC (por ejemplo, $AUC_{\text{última}}$ o $AUC_{(\rightarrow\infty)}$ por μg de agente terapéutico suministrado o administrado, una mayor $C_{\text{máx}}$ por μg de agente terapéutico suministrado o administrado, una mayor biodisponibilidad, absorción o distribución del agente terapéutico en la zona de administración, un $T_{\text{máx}}$ más corto o un $T_{\text{máx}}$ más largo). Los dispositivos y las composiciones de la invención también pueden proporcionar otras mejoras con respecto a una formulación a base de suspensión, tales como una mejor administración del fármaco, una mayor velocidad de administración del fármaco, un menor tiempo de tratamiento, una menor toxicidad, una mayor estabilidad, una mayor bioabsorción, una mayor tasa de salida, una mayor producción total, menores efectos secundarios asociados con el agente terapéutico, un aumento de la deposición en la cavidad nasal, un aumento de la deposición en la cavidad de los senos paranasales, un aumento de la deposición ocular, una mejor calidad de vida, una menor depuración mucociliar, una menor depuración ocular y/o una mejor aceptación del paciente.

Como alternativa, los dispositivos y las composiciones de la invención proporcionan sustancialmente el mismo perfil farmacocinético o un mejor perfil farmacocinético que una formulación en suspensión que comprende una mayor cantidad de agente terapéutico y se administra sustancialmente en las mismas condiciones. El agente terapéutico de la formulación puede estar presente a una dosis que es inferior al aproximadamente 80 %, inferior al aproximadamente 70 %, inferior al aproximadamente 60 %, inferior al aproximadamente 50 %, inferior al aproximadamente 40 %, inferior al aproximadamente 20 % o inferior al aproximadamente 10 % de la dosis en la suspensión.

La cantidad y/o concentración de la SAE-CD en la composición pueden variar según sea necesario o como se describe en el presente documento para proporcionar una composición que posea una propiedad física deseada, proporcionar una eficacia terapéutica en los sujetos a quienes se administre la composición y/o lograr un rendimiento deseado en un dispositivo de administración. La SAE-CD puede estar presente en una cantidad suficiente para disolver y/o estabilizar el agente terapéutico cuando la SAE-CD y el agente terapéutico se colocan en el vehículo acuoso. El vehículo acuoso puede estar presente en una cantidad suficiente para ayudar a la disolución del agente terapéutico y formar una solución de volumen suficiente y una viscosidad suficientemente baja como para permitir la administración con un dispositivo de administración. La SAE-CD puede estar presente en forma sólida o en solución en el vehículo acuoso. El agente terapéutico puede estar presente en forma de polvo seco/partículas o en suspensión en el vehículo acuoso. En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml de la composición y/o la SAE-CD está presente en una cantidad de 100 μg a 1.000 mg por dosis unitaria.

En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disminuir la cantidad de agente terapéutico no disuelto en la composición a base de suspensión y para mejorar la administración de la composición a base de suspensión. En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver el agente terapéutico lo suficiente, de modo que la composición a base de suspensión a la que se añadió la SAE-CD se convierta en una solución, solución sustancialmente transparente (que contiene menos del 5 % de precipitado o sólido) o una solución transparente. Es posible que otros componentes de la composición a base de suspensión no se disuelvan completamente en, o se puedan separar de, la solución.

En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver al menos el 50 %, al menos el 75 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o sustancialmente todo el agente terapéutico. Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que al menos el 50 % en peso, al menos el 75 % en peso, al menos el 90 % en peso, al menos el 95 % en peso, al menos el 98 % en peso o todo el agente terapéutico está disuelto en la composición líquida.

Las composiciones de las invenciones son adecuadas para la administración nasal y/u oftálmica. Las composiciones se pueden administrar a través de un dispositivo de administración adecuado para la administración nasal u oftálmica de composiciones farmacéuticas. Como se usa en el presente documento, un dispositivo de administración es cualquier dispositivo farmacéuticamente aceptable adaptado para suministrar una composición de la invención en la nariz o el/los ojo/s de un paciente. Un dispositivo de administración nasal puede ser un dispositivo de administración medida (volumen medido, dosis medida o peso medido) o un dispositivo productor de aerosol continuo (o sustancialmente continuo). Los dispositivos de administración nasal adecuados también incluyen dispositivos que se pueden adaptar o modificar para la administración nasal. Un dispositivo de administración oftálmica puede ser un cuentagotas, un envase dispensador de gotas, un tubo, un dispositivo de pulverización ocular, unidad de lavado ocular y otros dispositivos conocidos por los expertos habituales en la materia. En algunas realizaciones, la dosis administrada por vía nasal u oftálmica puede ser absorbida en el torrente sanguíneo de un sujeto.

Un dispositivo de administración nasal medida suministra un volumen fijo (medido) o una cantidad (dosis) de una composición nasal tras cada accionamiento. Los ejemplos de dispositivos de dosis medidas para administración nasal incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, un atomizador, pulverizador, cuentagotas, tubo exprimible, botella de pulverización exprimible, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medida, inhalador de pulverización nasal, dispositivo de administración bidireccional accionado por la respiración, pulverizador de bomba, bomba de pulverización de dosis medida de precompresión, bomba de monopulverización, bomba de bipulverización y dispositivo de dosis medida presurizado. El dispositivo de administración puede ser un dispositivo monodosis desechable, dispositivo monodosis reutilizable, dispositivo multidosis desechable o dispositivo multidosis reutilizable.

Las composiciones de la invención se pueden usar con cualquier dispositivo de administración medida conocido. En algunas realizaciones, el dispositivo es una botella de pulverización nasal de bomba o una botella exprimible. En el Ejemplo 35, se detalla el rendimiento de una composición de la invención en un dispositivo de administración medida.

Un dispositivo productor de aerosol continuo ofrece una bruma o un aerosol que comprende gotas de una composición nasal dispersada en una fase gaseosa continua (tal como aire). Un nebulizador, nebulizador de aerosol pulsante y un dispositivo nasal de presión de aire positiva continua son ejemplos de dicho dispositivo. Los nebulizadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, un nebulizador a chorro impulsado por aire, nebulizador ultrasónico, nebulizador capilar, nebulizador electromagnético, nebulizador de membrana pulsante, nebulizador de placa (disco) pulsante, nebulizador de malla pulsante/vibratoria, nebulizador de placa vibratoria, un nebulizador que comprende un generador de vibraciones y una cámara acuosa, un nebulizador que comprende un conjunto de boquillas y nebulizadores que extruyen una formulación líquida a través de un conjunto de boquillas independientes.

Los dispositivos de administración disponibles en el mercado que se usan o que se pueden adaptar para la administración nasal de una composición de la invención incluyen AERONEB™ (Aerogen, San Francisco, CA), AERONEB GO (Aerogen); PARI LC PLUS™, PARI BOY™ N, PARI eflow (un nebulizador desvelado en la patente de EE.UU. N° 6.962.151), PARI LC SINUS, PARI SINUSTAR™, PARI SINUNEB, vibrENT™ y PARI DURANEB™ (PARI Respiratory Equipment, Inc., Monterey, CA o Munich, Alemania); MicroAIR™ (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois), HALOLITE™ (Profile Therapeutics Inc, Boston, MA), RESPIMAT™ (Boehringer Ingelheim Ingelheim, Alemania) AERDOSE™ (Aerogen, Inc, Mountain View, CA), OMRON ELITE™ (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois), OMRON MICROAIR™ (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois), MABISMIST™ II (Mabis Healthcare, Inc., Lake Forest, Illinois), LUMISCOPE™ 6610, (The Lumiscope Company, Inc, East Brunswick, Nueva Jersey), AIRSEP MYSTIQUE™, (AirSep Corporation, Buffalo, Nueva York), ACORN-1 y ACORN-II (Vital Signs, Inc., Totowa, Nueva Jersey), AQUATOWER™ (Medical Industries America, Adel, Iowa), AVA-NEB (Hudson Respiratory Care Incorporated, Temecula, California), AEROCURRENT™ utilizando el cartucho desechable AEROCELL™ (AerovectRx Corporation, Atlanta, Georgia), CIRRUS (Intersurgical Incorporated, Liverpool, Nueva York), DART (Professional Medical Products, Greenwood, Carolina del Sur), DEVILBISS™ PULMO AIDE (DeVilbiss Corp, Somerset, Pensilvania), DOWNDRAFT™ (Marquest, Englewood, Colorado), FAN JET (Marquest, Englewood, Colorado), MB-5 (Mefar, Bovezzo, Italia), MISTY NEB™ (Baxter, Valencia, California), SALTER 8900 (Salter Labs, Arvin, California), SIDESTREAM™ (Medic-Aid, Sussex, RU), UPDRAFT-II™ (Hudson Respiratory Care; Temecula, California), WHISPER JET™ (Marquest Medical Products, Englewood, Colorado), AIOLOS™ (Aiolos Medicnnsk Teknik, Karlstad, Suecia), INSPIRON™ (Intertech Resources, Inc., Bannockburn, Illinois), OPTIMIST™ (Unomedical Inc., McAllen, Texas), PRODOMO™, SPIRA™ (Respiratory Care Center, Hameenlinna, Finlandia), AERx™ Essence™ y Ultra™, (Aradigm Corporation, Hayward, California), nebulizador SONIK™ LDI (Evit Labs, Sacramento, California), ACCUSPRAY™ (BD Medical, Franklin Lake, NJ), ViaNase ID™ (atomizador electrónico; Kurve, Seattle, WA), dispositivo OptiMist u OPTINOSE (Oslo, Noruega), MAD Nasal (Wolfe Tory Medical, Inc., Salt Lake City, UT),

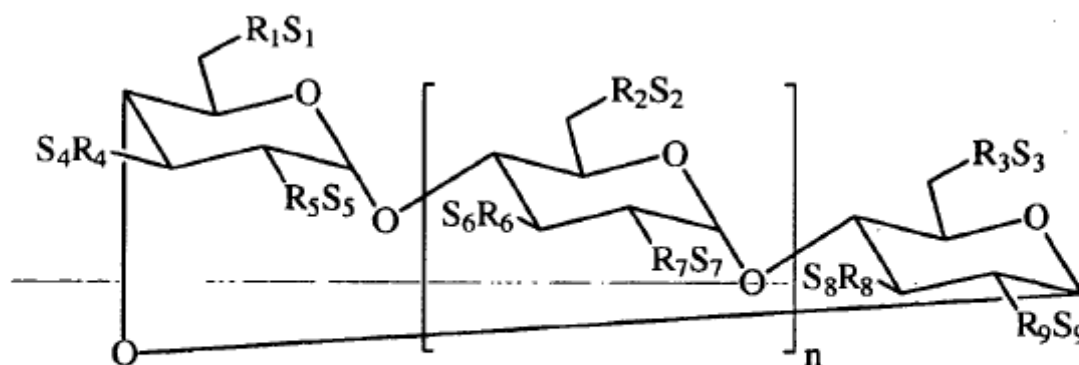
- Freepod™ (Valois, Marly le Roi, Francia), Dolphin™ (Valois), Monopowder™ (Valois), Equadel™ (Valois), VP3™ y VP7™ (Valois), VP6 Pump™ (Valois), bombas de sistemas convencionales (Ing. Erich Pfeiffer, Radolfzell, Alemania), AmPump (Ing. Erich Pfeiffer), bomba de recuento (Ing. Erich Pfeiffer), sistema avanzado libre de conservantes (Ing. Erich Pfeiffer), Sistema Unitdose (Ing. Erich Pfeiffer), Sistema Bidose (Ing. Erich Pfeiffer), sistema de polvo Bidose (Ing. Erich Pfeiffer), Sinus Science™ (Aerosol Science Laboratories, Inc., Camarillo, CA), ChiSys® (Archimedes, Reading, RU), Fit-Lizer® (Bioactis, Ltd, filial de SNBL (Tokio, JP), Swordfish V™ (Mystic Pharmaceuticals, Austin, TX), DirectHaler™ Nasal (DirectHaler, Copenhagen, Dinamarca) y SWIRLER® Radioaerosol System (AMICI, Inc., Spring City, PA).
- Los dispositivos de administración particularmente adecuados incluyen realizaciones monodosis y multidosis de: una botella de pulverización por bomba; el PARI eFlow (un nebulizador dotado de un nebulizador de malla vibratoria que comprende un generador de vibraciones, una cámara de aerosol, una válvula de inhalación y una válvula de exhalación; patentes de Estados Unidos N° 5.954.047, N° 6.026.808, N° 6.095.141 y N° 6.527.151, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia); AERx Essence y AERx Ultra (de ARADIGM; un generador de aerosol que comprende un conjunto de boquillas, por el que se extruye una formulación líquida a través de un conjunto de boquillas independientes); Aeroneb Go (un nebulizador dotado de un nebulizador de malla vibratoria que comprende un generador de vibraciones, una cámara de aerosol, una entrada y una salida); VibrENT™ (un nebulizador que administra aerosol pulsado por presión; la velocidad de administración de la composición líquida es de aproximadamente 0,160 ml/min; en las publicaciones internacionales PCT N° WP 2004/20029 y N° WO 2001/34232; Schuschnig *et al.*, en la publicación de patente europea N° EP 1820493 y "Respiratory Drug Delivery" (2008), cuyas divulgaciones completas se incorporan por referencia); PARI SINUSTAR (un nebulizador adaptado a la administración nasal que administra una composición líquida acuosa a una velocidad de aproximadamente 0,18 ml/min); y el PARI SINUS (incluyendo PARI LC Star, PARI LL y PARI Sprint).
- El sistema de administración Aradigm AERx, AERx Essence y AERx Ultra, es particularmente adecuado para su uso de acuerdo con la invención, pues se reconoce en la técnica que proporciona una expresión controlada de la dosis, un control del tamaño de partícula de aerosol generada, un control del tamaño de partícula de aerosol y un control del proceso de inspiración y de administración (Farr *et al.*, Drug Delivery Technology, mayo de 2002, Vol. 2, N° 3, 42-44). Por ejemplo, el nebulizador de placa vibratoria PARI eFlow es particularmente adecuado para su uso de acuerdo con la invención, pues se reconoce en la técnica que proporciona los parámetros de rendimiento deseados anteriormente mencionados (Keller *et al.*, "XCIC Conferencia internacional de ATS", Seattle, 16-21 de mayo de 2003; póster 2727).
- Los parámetros usados para efectuar la nebulización a través de un nebulizador electrónico, tales como el caudal, el tamaño de membrana de la malla, el tamaño de la cámara de inhalación de aerosol, el tamaño y los materiales de la máscara, las válvulas de entrada y salida, el tubo de salida, la pluralidad de canales internos de salidas de aire que se comunican con la cámara interna, el generador de vibraciones y la fuente de energía se pueden variar de acuerdo con los principios de la presente invención para maximizar su uso con diferentes tipos de composiciones acuosas de corticosteroides. En algunas realizaciones, se administra sustancialmente toda una dosis (peso o volumen) en menos de 1,5 minutos o se administra de forma continua durante 1,5 a 60 minutos.
- Las válvulas y los accionadores se pueden adquirir en Bepak (Milton Keynes, RU). Los accionadores usados en el dispositivo de administración pueden ser horizontales o verticales. El dispositivo de administración puede llevar incorporada la microbomba VelocityJet™. Los dispositivos de administración pueden estar dotados de diferentes tipos de deflectores, válvulas, tubos, canales, depósitos, cámaras de mezcla, cámara de vórtice, cámara de dispersión de partículas, adaptador nasal, generador de impulsos de vibración y/o de ondas de sonido.
- Los nebulizadores que nebulizan formulaciones líquidas que no contienen propulsor son adecuados para su uso con las composiciones proporcionadas en el presente documento. Para administrar la formulación de la invención, se puede usar cualquiera de estos y otros nebulizadores conocidos incluyendo, pero sin limitación, los siguientes: nebulizadores disponibles en Pari GmbH (Starnberg, Alemania), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, RU), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Bredem, AirSep, Luminscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, RU), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, RU), Bard Ltd. (Sunderland, RU), Carri-Med Ltd. (Dorking, RU), Plaem Nuiva (Brescia, Italia), Henleys Medical Supplies (Londres, RU), Intersurgical (Berkshire, RU), Lifecare Hospital Supplies (Leies, RU), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, RU), Medix Ltd. (Essex, RU), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, RU) y otras muchas empresas. Los nebulizadores AERx y RESPIMAT están descritos por D. E. Geller (*Respir. Care* (2002), 47 (12), 1392-1404), cuya divulgación completa se incorpora por referencia.
- Los nebulizadores para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, nebulizadores a chorro (opcionalmente comercializados con compresores), nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de membrana vibratoria, nebulizadores de malla vibratoria, nebulizadores de placa vibratoria, nebulizador de cono vibratorio y otros. Los ejemplos de nebulizadores a chorro para su uso en el presente documento incluyen Pari LC plus/ProNeb, Pari LC plus/ProNeb Turbo, Pari LC Plus/Dura Neb 1000 & 2000 Pari LC plus/Walkhaler, Pari LC plus/Pari Master, Pari LC star, Sistema nebulizador portátil Omron CompAir XL (NE-C18 y nebulizador desechable JetAir), Sistema nebulizador con compresor Omron compare Elite (NE-C21 y nebulizador reutilizable de aire Elite, nebulizador Pari

LC Plus o Pari LC Star con compresor Proneb Ultra, Pulmo-aide, Pulmo-aide LT, Pulmo-aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo-Neb Traveler, DeVilbiss 646, Whisper Jet, Acorn II, Misty-Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Pocet Neb, SideStream Hand Held Neb, Mobil Mist, Up-Draft, Up-Draft II, T Up-Draft, ISO-NEB, Ava-Neb, Micro Mist y PulmoMate. Los ejemplos de nebulizadores ultrasónicos para su uso en el presente documento incluyen MicroAir, UltraAir, Nebulizador Siemens Ultra 145, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 5110 Ultrasonic Neb, Nebulizador ultrasónico 5004 Desk, Mystique Ultrasonic, Nebulizador ultrasónico de Lumiscope, Nebulizador ultrasónico Medisana, Nebulizador ultrasónico Microstat y Nebulizador ultrasónico manual en U Mabismist. Otros nebulizadores para su uso en el presente documento incluyen 5000 Electromagnetic Neb, 5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb, Lumineb I Piston Nebulizer 5500, Sistema nebulizador portátil Aeroneb, Inhalador Aerodose™ y nebulizador accionado por la respiración AeroEclipse. En R. Dhand (*Respiratory Care*, (diciembre de 2002), 47(12), pág. 1406-1418), cuya divulgación completa se incorpora en el presente documento por referencia, se describen ejemplos de nebulizadores de membrana, malla o placa vibratoria.

El volumen o la cantidad de composición administrada pueden variar de acuerdo con la diana de administración deseada y el dispositivo de administración usado. La cantidad de agente activo en una dosis o dosis unitaria puede variar de acuerdo con la diana de administración deseada y el dispositivo de administración usado.

Durante el funcionamiento de un sistema basado en nebulizador, el corticosteroide se puede administrar a una velocidad de al menos aproximadamente 20-50 µg/min o 10-200 µg/min, pudiendo dicho intervalo aumentar o disminuir de acuerdo con la concentración de corticosteroide de la composición en el dispositivo de administración.

La presente invención proporciona formulaciones a base de SAE-CD, en las que la SAE-CD es un compuesto de Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

n es 4, 5 o 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, de manera independiente, -O- o un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃-, en el que al menos uno de R₁-R₉ es, de manera independiente, un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃-, preferentemente, un grupo -O-(CH₂)_mSO₃-, en el que m es de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 (por ejemplo, -OCH₂CH₂CH₂SO₃- o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃-); y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, de manera independiente, un catión farmacéuticamente aceptable que incluye, por ejemplo, H⁺, metales alcalinos (por ejemplo, Li⁺, Na⁺, K⁺), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca⁺², Mg⁺²), iones de amonio y cationes de amina tales como los cationes de alquilaminas (C₁-C₆), piperidina, pirazina, alcanolamina (C₁-C₆) y cicloalcanolamina (C₄-C₈).

Los ejemplos de realizaciones del derivado de SAE-CD de la invención incluyen derivados de Fórmula II (SAEx-α-CD), en la que "x" varía de 1 a 18; de Fórmula III (SAEy-β-CD), en la que "y" varía de 1 a 21; y de Fórmula IV (SAEz-γ-CD), en el que "z" varía de 1 a 24 tal como:

SAEx-α-CD	SAEy-β-CD	SAEz-γ-CD	Nombre
SEEx-α-CD	SEEy-β-CD	SE Ez-γ-CD	Sulfoetiléter-CD
SPEx-α-CD	SPEy-β-CD	SPEz-γ-CD	Sulfopropiléter-CD
SBEx-α-CD	SBEy-β-CD	SBEz-γ-CD	Sulfobutiléter-CD
SptEx-α-CD	SPTey-β-CD	SPT Ez-γ-CD	Sulfopentiléter-CD
SHEx-α-CD	SHEy-β-CD	SHEz-γ-CD	Sulfohexiléter-CD

"SAE" representa un sustituyente sulfoalquiléter unido a una ciclodextrina. Los valores de "x", "y" y "z" representan el grado medio de sustitución como se define en el presente documento en términos del número de grupos de sulfoalquiléter por molécula de CD. Algunas SAE-CD adecuadas incluyen, por ejemplo, sulfobutiléter-4-β-CD o sulfobutiléter-7-β-CD, sulfobutiléter-6-γ-CD, sulfobutiléter-4-γ-CD, sulfobutiléter-3 a 8-γ-CD o sulfobutiléter-5-γ-CD o un compuesto de fórmula 1 o una mezcla de los mismos.

La SAE-CD usada se describe en las patentes de EE.UU. Nº 5.376.645 y Nº 5.134.127 concedidas a Stella *et al.*, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia. La patente de EE.UU. Nº 3.426.011 concedida a Parmerter *et al.* desvela derivados de ciclodextrina aniónicos que tienen sustituyentes sulfoalquiléter. Lammers *et al.* (*Recl. Troy. Chim. Pays-Bas* (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171) y Qu *et al.* (*J. Inclusion Phenom. Macro. Chem.*, (2002), 43, 213-221) desvelan ciclodextrinas derivatizadas de sulfoalquiléter. La patente de EE.UU. Nº 6.153.746 concedida a Shah *et al.* desvela un proceso para la preparación de derivados de sulfoalquiléter-ciclodextrina. Las SAE-CD se pueden preparar de acuerdo con las divulgaciones de Stella *et al.*, Parmerter *et al.*, Lammers *et al.* o Qu *et al.*, y si se procesan para eliminar la mayor parte (> 50 %) de la ciclodextrina no derivatizada precursora, se pueden usar de acuerdo con la presente invención. La SAE-CD puede contener del 0 % hasta menos del 50 % en peso de ciclodextrina no derivatizada precursora.

Los términos "alquileo" y "alquilo", como se usan en el presente documento (por ejemplo, en el grupo -O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃- o en las alquilaminas), incluyen grupos alquileo divalentes y grupos alquilo monovalentes lineales, cíclicos y ramificados, saturados e insaturado (es decir, que contienen un doble enlace), respectivamente. Asimismo, término "alcanol" en el presente documento incluye componentes alquilo tanto lineales, cíclicos como ramificados, saturados e insaturados, de los grupos alcanol, en los que los grupos hidroxilo pueden estar situados en cualquier posición del resto alquilo. El término "cicloalcanol" incluye alcoholes cíclicos no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, con metilo o etilo).

En algunas realizaciones de la presente invención, las composiciones contienen una mezcla de derivados de ciclodextrina que tienen la estructura expuesta en la fórmula (I), en la que la composición contiene en general como media al menos 1 y hasta 3n + 6 restos de ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. La presente invención también proporciona composiciones que contienen un solo tipo de derivado de ciclodextrina, o al menos el 50 % de un solo tipo de derivado de ciclodextrina. La invención también incluye formulaciones que contienen derivados de ciclodextrina que tienen un grado de sustitución limitado o amplio y alto o bajo. Dichas combinaciones se pueden optimizar según sea necesario para proporcionar ciclodextrinas que tengan determinadas propiedades.

La presente invención también proporciona composiciones que contienen una mezcla de derivados de ciclodextrina, en la que se incluyen dos o más diferentes tipos de derivados de ciclodextrina en la composición. "Diferentes tipos" pretende significar ciclodextrinas derivatizadas con diferentes tipos de grupos funcionales, por ejemplo, hidroxialquilo y sulfoalquilo. Cada tipo diferente independiente puede contener uno o más grupos funcionales, por ejemplo, la SBE-CD, en la que el anillo de ciclodextrina solo tiene grupos funcionales sulfobutilo, y la hidroxipropil-etil-β-CD, en la que el anillo de ciclodextrina tiene tanto grupos funcionales hidroxipropilo como grupos funcionales etilo. La cantidad de cada tipo de derivado de ciclodextrina presente se puede variar según se desee para proporcionar una mezcla que tenga las propiedades deseadas.

Los ejemplos de derivados de SAE-CD incluyen SBE4-β-CD, SBE7-β-CD, SBE11-β-CD, SBE3.4-γ-CD, SBE4.2-γ-CD, SBE4.9-γ-CD, SBE5.2-γ-CD, SBE6.1-γ-CD, SBE7.5-γ-CD, SBE7.8-γ-CD y SBE5-γ-CD que corresponden a los derivados de SAE-CD de fórmula I, en la que n = 5, 5, 5 y 6; m es 4; y hay una media de 4, 7, 11 y 5 sustituyentes de sulfoalquiléter presentes, respectivamente. Estos derivados de SAE-CD aumentan la solubilidad de los agentes activos poco hidrosolubles en grados variables.

Dado que la SAE-CD es una ciclodextrina polianiónica, se puede proporcionar en diferentes formas de sal. Los contraiones adecuados incluyen átomos o moléculas orgánicos catiónicos y átomos o moléculas inorgánicos catiónicos. La SAE-CD puede incluir un solo tipo de contraión o una mezcla de diferentes contraiones. Las propiedades de la SAE-CD se pueden modificar cambiando la identidad del contraión presente. Por ejemplo, una primera forma de sal de SAE-CD puede tener un mayor poder de estabilización y/o solubilización de corticosteroides que una segunda forma de sal diferente de SAE-CD. Del mismo modo, una SAE-CD que tenga un primer grado de sustitución puede tener un mayor poder estabilización y/o solubilización de corticosteroides que una segunda SAE-CD que tenga un grado diferente de sustitución.

Las composiciones líquidas de la invención proporcionan un mayor beneficio clínico o beneficio terapéutico que otras formulaciones en suspensión similares que carezcan de SAE-CD pero que comprendan sustancialmente la misma dosis de agente activo, tal como de corticosteroide. Los ejemplos de ventajas pueden incluir mejor administración del fármaco, mayor velocidad de administración del fármaco, menor tiempo de tratamiento, menor toxicidad, facilidad de fabricación, garantía de esterilidad, mejor estabilidad, mayor bioabsorción, sin problemas de crecimiento de partículas sólidas, mayor perfil farmacocinético, menores efectos secundarios relacionados con el corticosteroide, mejor calidad de vida del paciente y/o mejor rendimiento clínico o farmacéutico frente a la formulación en suspensión.

La mayor solubilización de un corticosteroide por parte de una SAE-CD frente a otra se demuestra por los datos de las siguientes tablas que representan la solubilidad molar para el propionato de fluticasona con diferentes SAE-CD a concentraciones de aproximadamente 0,03 a 0,12 M, de modo que el poder de solubilización seguía aproximadamente este orden de rango a lo largo de este intervalo de concentraciones de SAE-CD: SBE5.2- γ -CD > SPE5.4- γ -CD > SBE6.1- γ -CD > SBE9.7- γ -CD > SBE7- α -CD > SBE6.7- β -CD > SPE7- β -CD. Para el furoato de mometasona, el poder de solubilización seguía aproximadamente este orden de rango a lo largo de este intervalo de concentraciones de SAE-CD: SBE9.7- γ -CD > SBE6.1- γ -CD > SBE5.2- γ -CD > SPE5.4- γ -CD > SBE7- α -CD > SBE6.7- β -CD > SPE7- β -CD. También se observaron diferencias para la unión de la budesonida (y la triamcinolona con realizaciones específicas de la SAE-CD. De acuerdo con la invención, una SAE- γ -CD se une a un corticosteroide mejor que una SAE- β -CD. Además, una SAE- β -CD se une a la budesonida mejor que una SAE- α -CD. Los datos de solubilidad de fase se resumen en el Ejemplo 23 y en las Fig. 2-3.

Los inventores también han descubierto que SAE- γ -CD es particularmente adecuada para su uso en la complejación de corticosteroides esterificados y no esterificados en comparación con la complejación de los mismos corticosteroides con SAE- β -CD o SAE- α -CD. La tabla del Ejemplo 23 resume los datos de solubilidad de fase representados en la Fig. 4 para la fluticasona y el propionato de fluticasona con diversas especies diferentes de SAE- γ -CD que tienen un grado de sustitución en el intervalo de 5-10.

SAE- γ -CD es más eficaz en la unión con un determinado regioisómero de los corticosteroides esterificados que SAE- β -CD o SAE- α -CD. El procedimiento expuesto en el Ejemplo 18 detalla la evaluación comparativa de la unión de SAE- γ -CD y SAE- β -CD con una serie de derivados de corticosteroides relacionados estructuralmente.

"Complejado" pretende significar "ser parte de un clatrato o complejo de inclusión con", es decir, un agente terapéutico complejo forma parte de un clatrato o complejo de inclusión con un derivado de ciclodextrina. "Parte principal" pretende significar al menos aproximadamente el 50 % en peso. Por lo tanto, una formulación de acuerdo con la presente invención puede contener un agente activo del cual más del aproximadamente 50 % en peso está complejoado con una ciclodextrina. El porcentaje real de agente activo que está complejoado variará de acuerdo con la constante de unión en equilibrio de la complejación que caracteriza la complejación de una determinada ciclodextrina con un agente activo específico. La invención también incluye realizaciones en las que el agente activo no está complejoado con la ciclodextrina o en las que una parte menor del agente activo está complejada con la ciclodextrina derivatizada. Cabe señalar que una SAE-CD, o cualquier otra ciclodextrina aniónica derivatizada, puede formar uno o más enlaces iónicos con un compuesto cargado positivamente. Esta asociación iónica puede ocurrir independientemente de si el compuesto cargado positivamente está complejoado con la ciclodextrina, ya sea por inclusión en la cavidad o la formación de un puente salino.

La unión de un fármaco con la ciclodextrina derivatizada se puede mejorar mediante la inclusión de un ácido o una base junto con el fármaco y la ciclodextrina. Por ejemplo, se podría mejorar la unión de un fármaco básico con la ciclodextrina mediante la inclusión de un ácido junto con el fármaco básico y la ciclodextrina. Del mismo modo, se podría mejorar la unión de un fármaco ácido con la ciclodextrina mediante la inclusión de una base (material alcalino) junto con el fármaco ácido y la ciclodextrina. La unión de un fármaco neutro se podría mejorar mediante la inclusión de un compuesto ácido, básico u otro compuesto neutro junto con el fármaco neutro y la ciclodextrina. Los compuestos ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos son ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y bromhídrico. Otros ácidos adecuados incluyen ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido sulfénico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos son ácidos carboxílicos alifáticos tales como ácido acético, ácido ascórbico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido butírico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido α -cetoglutárico, ácido láctico, ácido málico, ácido mevalónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido pimélico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido tartárico o ácido tartrónico. También son útiles los ácidos carboxílicos alifáticos que portan uno o más sustituyentes oxigenados en la cadena alifática. Se puede usar una combinación de ácidos.

Los compuestos básicos adecuados incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen amoníaco, óxido metálico e hidróxido de metal. Las bases orgánicas adecuadas incluyen amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, indol, dietanolamina, trietanolamina, dietilamina, metilamina, trometamina (TRIS), amina aromática, amina insaturada, tiol primario y tiol secundario. Se puede usar una combinación de bases.

Una ciclodextrina aniónica derivatizada puede formar un complejo o unirse de otra manera con un agente ionizable con ácido. Como se usa en el presente documento, la expresión agente ionizable con ácido pretende significar cualquier compuesto que se ionice o esté ionizado en presencia de un ácido. Un agente ionizable con ácido comprende al menos un grupo funcional ionizable con ácido que se ionice al exponerlo al ácido o cuando se coloque en un medio ácido. Los ejemplos de grupos funcionales ionizables con ácido incluyen una amina primaria, amina secundaria, amina terciaria, amina cuaternaria, amina aromática, amina insaturada, tiol primario, tiol secundario, sulfonio, hidroxilo, enol y otros conocidos por los expertos habituales en las técnicas químicas.

El grado en el que un agente ionizable con ácido se une por enlace iónico no covalente frente a la formación de complejos de inclusión se puede determinar espectrofotométricamente usando métodos tales como RMN de ^1H , RMN de ^{13}C o dicroísmo circular, por ejemplo, y mediante el análisis de los datos de solubilidad de fase para el agente ionizable con ácido y la ciclodextrina aniónica derivatizada. El técnico habitual en la materia podrá usar estos métodos convencionales para determinar la cantidad de cada tipo de unión que se está produciendo en la solución con el fin de determinar si se está produciendo o no la unión entre las especies predominantemente mediante unión iónica no covalente o mediante la formación de complejos de inclusión. Un agente ionizable con ácido que se une con ciclodextrina derivatizada mediante ambos medios normalmente presenta una curva de solubilidad de fase bifásica. En condiciones en las que predomina el enlace iónico no covalente frente a la formación de complejo de inclusión, la cantidad de formación de complejo de inclusión, medida por RMN o dicroísmo circular, se reducirá a pesar de que los datos de solubilidad de fase indiquen una unión significativa entre las especies en esas condiciones; por otra parte, la solubilidad intrínseca del agente ionizable con ácido, determinada a partir de los datos de solubilidad de fase, generalmente será mayor de la esperada en esas condiciones.

Como se usa en el presente documento, la expresión enlace iónico no covalente se refiere a un enlace formado entre una especie aniónica y una especie catiónica. El enlace es no covalente de manera que las dos especies forman juntas una sal o un par de iones. Una ciclodextrina aniónica derivatizada proporciona la especie aniónica del par de iones, y el agente ionizable con ácido proporciona la especie catiónica del par de iones. Dado que una ciclodextrina aniónica derivatizada es multivalente, una SAE-CD puede formar un par de iones con uno o más agentes ionizables con ácido.

Las ciclodextrinas precursoras tienen una hidrosolubilidad limitada en comparación con la SAE-CD y la HPCD. La α -CD no derivatizada tiene una hidrosolubilidad del aproximadamente 14,5 % p/v en saturación. La β -CD no derivatizada tiene una hidrosolubilidad del aproximadamente 1,85 % p/v en saturación. La γ -CD no derivatizada tiene una hidrosolubilidad del aproximadamente 23,2 % p/v en saturación. La dimetil- β -ciclodextrina (DMCD) forma una solución acuosa al 43 % p/p en saturación. La SAE-CD se puede combinar con uno o más otras ciclodextrinas o derivados de ciclodextrina en la composición para disolver el corticosteroide.

Otros derivados de ciclodextrina hidrosolubles que se pueden usar de acuerdo con la invención incluyen los hidroxietil-, hidroxipropil- (incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-) e dihidroxipropil-éteres, sus correspondientes éteres mixtos y otros éteres mixtos con grupos metilo o etilo tales como metilhidroxietil-, etilhidroxietil- y etilhidroxipropil-éteres de α -, β - y γ -ciclodextrina; y los derivados de maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de α -, β - y γ -ciclodextrina, que pueden contener uno o más restos de azúcar, por ejemplo, glucosilo o diglucosilo, maltosilo o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo, una mezcla de derivados de maltosilo y dimaltosilo. Los derivados de ciclodextrina específicos para el uso en el presente documento incluyen hidroxipropil- β -ciclodextrina, hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- γ -ciclodextrina, hidroxietil- γ -ciclodextrina, dihidroxipropil- β -ciclodextrina, glucosil- α -ciclodextrina, glucosil- β -ciclodextrina, diglucosil- β -ciclodextrina, maltosil- α -ciclodextrina, maltosil- β -ciclodextrina, maltosil- γ -ciclodextrina, maltotriosil- β -ciclodextrina, maltotriosil- γ -ciclodextrina y dimaltosil- β -ciclodextrina, y mezclas de las mismas tales como maltosil- β -ciclodextrina/dimaltosil- β -ciclodextrina, así como metil- β -ciclodextrina. Los procedimientos de preparación de dichos derivados de ciclodextrina son bien conocidos, por ejemplo, por la patente de Estados Unidos concedida a Bodor N° 5.024.998 de 18 de junio de 1991, y las referencias citadas en la misma. Otras ciclodextrinas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen derivados de carboxialquilioéter tales como ORG 26054 y ORG 25969 fabricados por Organon (AKZO-NOBEL), derivados de hidroxibuteniléter fabricados por EASTMAN, derivados de sulfoalquilhidroxialquiléter, derivados de sulfoalquiléter y otros derivados descritos en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. concedidas a Pregrant N° 2002/0128468, N° 2004/0106575, N° 2004/0109888 y N° 2004/0063663, o las patentes de EE.UU. N° 6.610.671, N° 6.479.467, N° 6.660.804 o N° 6.509.323.

La HP- β -CD se puede adquirir en Research Diagnostics Inc. (Flanders, NJ). La HP- β -CD está disponible con diferentes grados de sustitución. Los ejemplos de productos incluyen ENCAPSIN™ (grado de sustitución de ~ 4; HP4- β -CD) y MOLECUSOL™ (grado de sustitución de ~ 8; HP8- β -CD); sin embargo, también hay disponibles realizaciones que incluyen otros grados de sustitución. Dado que la HPCD es no iónica, se encuentra disponible en forma de sal.

La dimetil-ciclodextrina se encuentra disponible en FLUKA Chemie (Buchs, CH) o Wacker (Iowa). Otras ciclodextrinas derivatizadas adecuadas en la invención incluyen ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles. Los ejemplos de ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles incluyen derivados carboxilados; derivados sulfatados; derivados alquilados; derivados hidroxialquilados; derivados metilados; y carboxi- β -ciclodextrinas, por ejemplo, succinil- β -ciclodextrina (SCD), y 6^A-amino-6^A-desoxi-*N*-(3-carboxipropil)- β -ciclodextrina. Todos estos materiales se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica anterior. Por ejemplo, en "Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry" (Eds. Christopher J. Easton, Stephen F. Lincoln, Imperial College Press, Londres, RU, 1999) y "New Trends in Cyclodextrins and Derivatives" (Ed. Dominique Duchene, Editions de Santé, París, Francia, 1991), se describen ciclodextrinas derivatizadas adecuadas.

Se prepararon soluciones en % p/p de sulfobutiléter- β -ciclodextrina (CAPTISOL, CyDex Inc., grado de sustitución = 6,6), 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD, CERESTAR, grado de sustitución = 5,5), β -ciclodextrina succinilada (S-CD, Cyclolab) y 2,6-di-o-metil- β -ciclodextrina (DM-CD, Fluka) a su pH nativo o tamponadas, según sea necesario. Los derivados de sulfoalquiléter- γ -CD y de sulfoalquiléter- α -CD se obtuvieron en CyDex, Inc. (Lenexa, KS) y la Universidad de Kansas (Lawrence, KS).

La cantidad de ciclodextrina derivatizada necesaria para proporcionar el efecto deseado variará de acuerdo con los materiales que comprenden la formulación.

Las diferentes ciclodextrinas pueden disolver un corticosteroide en diferentes grados. La Fig. 1A representa una curva de solubilidad de fase molar de la budesonida con HP- β -CD, SBE7- β -CD y γ -CD en comparación con el agua. Los inventores han encontrado que SAE-CD es superior a otras ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina en la solubilización de la budesonida. En una base molar, SBE- β -CD es un mejor solubilizante de la budesonida que HP- β -CD. Además, el poder solubilizante entre los derivados de SAE-CD siguió aproximadamente este orden de rango para la budesonida en un intervalo de concentraciones de SAE-CD de 0,04 y 0,1 M: SBE5.2- γ -CD - SPE5.4- γ -CD > SBE6.1- γ -CD > SBE7- α -CD > SBE9.7- γ -CD - SBE6.7- β -CD > SPE7- β -CD. Por ejemplo, una concentración de 0,1 M de SBE7- β -CD fue capaz de disolver una cantidad superior de budesonida que cualquier γ -CD o HP- β -CD. Por otra parte, las formulaciones nebulizables que contienen SAE-CD proporcionan una mayor tasa de salida para el corticosteroide por nebulización en comparación con γ -CD o HP- β -CD administradas en condiciones por lo demás similares. En la Fig. 1B, se representan otros datos de solubilidad de fase para diversos derivados de SBE- γ -CD (SBE4.9- γ -CD, SBE5.23- γ -CD, SBE6- γ -CD, SBE9.67- γ -CD y SBE4.9- γ -CD) y CAPTISOL. Los datos indican que los derivados de SBE- γ -CD generalmente superan al CAPTISOL en cuanto a la disolución de la budesonida.

La tasa de salida (la velocidad a la que se administra o se suministra la dosis del/de los agente/s terapéuticamente eficaces en la solución de corticosteroide) variará de acuerdo con los parámetros de rendimiento del dispositivo usado para administrar la dosis. Cuanto mayor sea la tasa de salida de un dispositivo dado, menor será la cantidad de tiempo necesaria para suministrar o administrar la solución de corticosteroide, como se define en el presente documento, o la dosis del/de los agente/s terapéuticamente eficaces en la solución de corticosteroide.

La nebulización de soluciones de CAPTISOL ofrece varias ventajas con respecto a otras ciclodextrinas. Las gotas que salen del nebulizador son de un tamaño más ventajoso y las soluciones de CAPTISOL se nebulizan más rápido que soluciones similares de otras ciclodextrinas. El menor tamaño de la gota de la composición en aerosol se ve favorecido para la administración de agentes activos tales como un corticosteroide en las cavidades de los senos paranasales y/o en la cavidad nasal profunda.

El CAPTISOL se emite desde un nebulizador más rápido y también en mayor medida que las otras ciclodextrinas, por lo tanto, la tasa de salida del nebulizador es mayor cuando se nebuliza CAPTISOL. La tasa de salida es más elevada para la solución de CAPTISOL en comparación con otras soluciones de ciclodextrina, lo que indica que se puede administrar una cantidad equivalente de fármaco en un período más corto de tiempo. En las condiciones usadas, la β -CD no es capaz de disolver una cantidad equivalente de corticosteroide debido a la limitada solubilidad de la β -CD en el agua.

Las composiciones de la invención se pueden preparar a partir de otras formulaciones acuosas a base de suspensión, formulaciones que se pueden adaptar a la administración nasal, mediante la adición de SAE-CD a las mismas. Los ejemplos de formulaciones acuosas a base de suspensión incluyen la formulación de UDB (Sheffield Pharmaceuticals, Inc.), VANCENASE™ AQ (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona, Schering Corporation, Kenilworth, NJ), ATOMASE™ (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona; Douglas Pharmaceuticals Ltd., Auckland, Australia), BECONASE™ (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona, Glaxo Wellcome), NASACORT AQ™ (pulverización nasal de acetónido de triamcinolona, Aventis Pharmaceuticals), TRI-NASAL™ (suspensión acuosa de acetónido de triamcinolona; Muro Pharmaceuticals Inc.) y AEROBID-M™ (aerosol de inhalación de flunisolida, Forest Pharmaceuticals), NASALIDE™ y NASAREL™ (pulverización nasal de flunisolida, Ivax Corporation), FLONASE™ (propionato de fluticasona, GlaxoSmithKline) y NASONEX™ (furoato de mometasona, Schering-Plough Corporation).

La formulación en suspensión puede comprender corticosteroide presente en partículas, micropartículas, nanopartículas o en forma nanocristalina. Por consiguiente, se puede usar una SAE-CD para mejorar la administración de una formulación a base de suspensión de corticosteroide. Por otra parte, la SAE-CD supera a otros derivados de ciclodextrina.

En algunas realizaciones, se mezclan SAE-CD (en forma sólida o líquida) y una formulación a base de suspensión que comprende corticosteroide. La SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para aumentar la cantidad de corticosteroide disuelto, es decir, disminuir la cantidad de corticosteroide no disuelto, en la misma. Antes de la administración, opcionalmente, el líquido se puede filtrar asepticamente o esterilizar al finalizar. A continuación, se administra el líquido por vía nasal a un sujeto. Como resultado de ello, la cantidad de fármaco que el sujeto recibe es más alta de la que hubiera recibido el sujeto si se hubiera administrado la formulación en suspensión sin modificar.

En algunas realizaciones, se mezclan SAE-CD (en forma líquida, como líquido listo para usar o como un concentrado) y una formulación sólida que comprende corticosteroide para formar una composición líquida. La SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver una parte sustancial de corticosteroide. A continuación, se administra el líquido por vía nasal u oftálmica usando un dispositivo de administración adecuado.

En otras realizaciones, se mezclan SAE-CD (en forma sólida) y una formulación sólida que comprende corticosteroide para formar una mezcla sólida a la que se añade un vehículo líquido acuoso en una cantidad suficiente para formar una formulación nebulizable. Opcionalmente, se emplean el mezclado y/o el calentamiento tras la adición del vehículo líquido para formar la formulación. La SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver una parte sustancial del corticosteroide. A continuación, se administra la formulación por vía nasal usando un dispositivo de administración como se define en el presente documento.

En algunas realizaciones, el dispositivo nasal es un nebulizador para la administración nasal. El tamaño del depósito varía de un tipo a otro de nebulizador. El volumen de la formulación líquida se puede ajustar según sea necesario para proporcionar el volumen necesario para cargarlo en el depósito de un determinado tipo o marca de nebulizador. El volumen se puede ajustar mediante la adición de vehículo líquido adicional o solución adicional que contenga SAE-CD. En general, el volumen del depósito de un nebulizador es de aproximadamente 10 µl a 100 ml. Los nebulizadores de bajo volumen tales como los nebulizadores ultrasónicos y los de malla vibratoria/placa vibratoria/cono vibratorio/membrana vibratoria, las tiras de depósito precargado que incluyen boquilla de administración, por lo general, tienen un volumen de depósito de 10 µl a 6 ml o de 10 µl a 5 ml. Los nebulizadores de bajo volumen proporcionan la ventaja de tiempos de administración más cortos en comparación con nebulizadores de alto volumen.

El Ejemplo 28 detalla un procedimiento para la preparación de una solución de la invención para su uso con un nebulizador de bajo volumen (bajo volumen del recipiente y/o bajo volumen del depósito residual), tal como un nebulizador AERx. Las soluciones de la invención se pueden nebulizar con cualquier nebulizador. Sin embargo, con un sistema de administración AERx que coordina los procesos tanto de inspiración nasal como de administración para optimizar la penetración profunda en la cavidad del seno paranasal, se puede usar un volumen de muestra inicial de aproximadamente 10 µl a 100 µl, o de 50 µl para cargar el recipiente de dosis unitarias de múltiples tiras AERx. La administración de esta solución con el sistema hace que sea viable la administración de una dosis terapéutica a un sujeto en una sola descarga (una sola inspiración nasal completa por sujeto, es decir, 3-5 segundos) mediante nebulización. Basándose en las expectativas generales de rendimiento de dichos dispositivos, cabe esperar que el corticosteroide se administre en la nariz en una sola dosificación usando soluciones de corticosteroide preparadas con SAECD.

El Ejemplo 32 detalla un procedimiento para la comparación de los parámetros de nebulización en cuatro nebulizadores diferentes usando una formulación de la invención y PULMICORT RESPULES (formulación a base de suspensión). En cada caso, la formulación de la invención realiza la formulación a base de suspensión. La solución de la invención proporciona 1,25, 1,4, 2,1, 3,3, 3,67, 1,25 a 3,7, o 1,25 a 4 veces más cantidad de budesonida administrada. En las condiciones ensayadas, AIRSEP MYSTIQUE fue más eficaz en la emisión/nebulización de la formulación de SAE-CD/budesonida.

En algunas realizaciones, se convierte una formulación a base de suspensión en una formulación líquida antes de su administración (como una bruma o aerosol) a un sujeto. La conversión puede tener lugar en el mismo recipiente en el que se proporciona la suspensión, en un recipiente diferente o en el depósito de un dispositivo de administración. Para formar una composición líquida, se puede disolver una parte sustancial de corticosteroide. Como se usa en referencia a la cantidad de corticosteroide disuelto, una "parte sustancial" es al menos el 20 % en peso, al menos el 30 % en peso, al menos el 40 % en peso o al menos el 20 % en peso y al menos del 50 % en peso del corticosteroide. Como se usa en referencia a la cantidad de corticosteroide disuelto, una "parte principal" es al menos el 50 % en peso del corticosteroide.

Los farmacéuticos que trabajan en la elaboración de compuestos pueden y, de hecho, preparan formulaciones a base de suspensiones que comprenden corticosteroide. Dichos farmacéuticos podrán ahora preparar composiciones líquidas de un solo uso o de múltiples usos empleando un método descrito en el presente documento. Como alternativa, un sujeto (paciente) sometido a tratamiento con corticosteroides puede convertir la formulación a base de suspensión en una formulación líquida de la invención mediante el empleo de un método descrito en el presente documento. En lugar de preparar la formulación líquida a partir de la suspensión en la farmacia, se puede preparar un kit que contenga la formulación en suspensión y SAE-CD.

La concentración de SAE-CD en solución se puede expresar en peso/peso o en peso/volumen. Sin embargo, estas dos unidades son interconvertibles. Cuando se disuelve un peso conocido de ciclodextrina en un peso conocido de agua, el % p/p de la concentración de ciclodextrina se determina dividiendo el peso de ciclodextrina en gramos entre el peso total (ciclodextrina + peso de agua) en unidades similares y multiplicando por 100. Cuando se disuelve un peso conocido de ciclodextrina hasta un volumen total conocido, el % p/v de concentración de ciclodextrina se determina dividiendo el peso de ciclodextrina en gramos entre el volumen total en mililitros y multiplicando por 100. La correlación entre los dos porcentajes de concentración de ciclodextrina se determinó experimentalmente

mediante la preparación de diversas soluciones de ciclodextrina en % p/p y la medición de la densidad de cada una con un picnómetro a 25 °C. La densidad (g/ml) de cada solución de CAPTISOL en % p/p se presenta en la siguiente tabla.

CAPTISOL % p/p	Densidad (g/ml)	Viscosidad (Cp, 25 °C)
59,4	1,320	527,0
49,4	1,259	51,9
39,7	1,202	17,0
29,8	1,149	5,91
19,7	1,095	2,78
8,5	1,041	1,75
0,0	1,002	1
pendiente = 0,0053 Intersección con y = 0,995 correlación = 0,9989		

5 La relación lineal resultante permite convertir fácilmente las concentraciones de CAPTISOL expresadas en % p/p en aquellas expresadas en % p/v mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ p/v} = ((\% \text{ p/p} \times \text{pendiente}) + \text{intersección con y}) \times \% \text{ p/p}$$

10 en la que los valores de pendiente y de intersección se determinan a partir de una regresión lineal de los datos de densidad de la tabla. Por ejemplo, mediante el uso de la ecuación anterior, una solución de CAPTISOL al 40 % p/p equivaldría a una solución de CAPTISOL al ~48,3 % p/v.

15 En algunas realizaciones, la composición comprende menos del o aproximadamente el 25 % p/p de SAE-CD para la administración mediante nebulizador, o menos del o aproximadamente el 50 % p/p de SAE-CD para la administración con dispositivos de administración de dosis medidas.

20 La nariz comprende las fosas nasales, o narinas, que admiten y expulsan el aire para la respiración, los pelos de la nariz (vibrisas), que capturan partículas contaminantes aéreas y evitan que lleguen a los pulmones, la mucosa olfativa y la cavidad nasal. Dentro de la cavidad nasal, los sitios diana para la administración de agente activo incluyen el meato medio, el cornete superior y las regiones posteriores. Los senos paranasales (cavidades de los senos paranasales) están conectados a la cavidad nasal por pequeños orificios denominados ostia. Los senos paranasales incluyen: (1) los senos maxilares, también denominados antra, que se encuentran debajo de los ojos, en la mandíbula superior; (2) los senos frontales, que se encuentran sobre los ojos, en el hueso de la frente; (3) los senos etmoidales, situados entre la nariz y los ojos, hacia atrás en el cráneo; y (4) los senos esfenoidales, que están más o menos en el centro de la base del cráneo.

30 La cavidad nasal y los senos paranasales están revestidos de mucosa. Estas mucosas a menudo se pueden ver afectadas por condiciones tales como alergias e infecciones. La administración nasal de las soluciones de los dispositivos y las composiciones de la invención proporcionan mejores medios para suministrar agentes activos terapéuticamente útiles en estas mucosas y tratar enfermedades, trastornos y/o síntomas de las mismas.

35 Anatómicamente, los ojos y la nariz están conectados a través del conducto nasolagrimal e, indirectamente, a través mecanismos neurosensoriales locales (por ejemplo, el nervio trigémino). Los alérgenos y los tratamientos alérgicos procedentes de la superficie ocular se drenan a través del conducto nasolagrimal en el cornete inferior de la nariz. A través del conducto nasolagrimal, los tratamientos oculares pueden afectar a los síntomas nasales en pacientes que padecen rinitis alérgica. Los líquidos pueden desplazarse desde los ojos hasta la nariz en cinco minutos, y los tratamientos tópicos pueden influir positivamente en los síntomas nasales inducidos por el desafío de un alérgeno conjuntivo (Spangler *et al.*, *Clin Ther* 25(8): 2245-2267 (2003)). Por lo tanto, los tratamientos oculares tópicos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de los síntomas tanto oculares como nasales de la rinitis alérgica.

45 En circunstancias normales, los senos paranasales se ventilan mal durante la respiración. La mayor parte del intercambio de aire de los senos se produce a través de la difusión de aire a través de los ostia, mientras que se observa poco o ningún flujo de convección. Si un aerosol, tal como un aerosol terapéutico generado por un nebulizador convencional, se inspira a través de la nariz, el aerosol fluirá a través de la cavidad nasal. Dado que prácticamente no hay flujo activo en los senos paranasales, muy poco o casi nada del aerosol se deposita en los mismos. Sin embargo, se puede variar el tamaño de las gotas del aerosol o de la bruma administradas por vía nasal

a un sujeto para proporcionar una deposición preferencial en la cavidad nasal en lugar de en las cavidades de los senos paranasales o viceversa. El porcentaje relativo de deposición en las cavidades de los senos paranasales se puede aumentar mediante el empleo de un dispositivo de administración nasal capaz de generar gotas de tamaño adecuado y/o capaz de generar una columna de aerosol a presión variable.

El diámetro medio de masa (DMM), que dará lugar a la deposición de aerosol relativamente mayor puede depender de factores individuales, en particular, de la geometría de los senos paranasales, incluyendo los ostia a través de los cuales el aerosol alcanza los senos. Por ejemplo, el volumen de los senos y el diámetro de los ostia difieren sustancialmente de un individuo a otro. Se cree que un mayor diámetro de los ostia para favorece la entrada de gotas de aerosol de mayor tamaño en los senos, a pesar de que los diámetros de los ostia y de las gotas son de magnitudes completamente diferentes. Si cada anatomía sinusal, o un parámetro derivado de la misma, de una persona que se va a tratar con un aerosol se conoce al menos parcialmente, es posible seleccionar un determinado DMM para una administración sinusal o sinusal optimizada.

El sitio diana para la administración de la formulación dependerá del DMM de las gotas (aerosoles, bruma, vapor, columna o pulverización) administradas a un sujeto. En general, cuanto menor es el tamaño de gota, mayor es el porcentaje de deposición en la cavidad del seno paranasal, cornete y/o la cavidad nasal posterior, y viceversa. Para maximizar la administración nasal (nariz, cavidad sinusal, cavidad nasofaríngea, vestíbulo nasal, región anterior, cornete superior, cornete medio, cornete inferior y/o región olfativa), la formulación se puede administrar por vía nasal, y el DMM medio puede ser de al menos aproximadamente 3,5 micrómetros, al menos aproximadamente 5 micrómetros, al menos aproximadamente 10 micrómetros, al menos aproximadamente 20 micrómetros, al menos aproximadamente 35 micrómetros, al menos aproximadamente 50 micrómetros, al menos aproximadamente 100 micrómetros o al menos aproximadamente 150 micrómetros.

En algunas realizaciones, el DMM de las gotas de aerosol (fase líquida dispersa dentro de una fase gaseosa continua) puede variar de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 6 μm , medido por difracción de láser. En algunas realizaciones, el DMM más útil para depositar el aerosol en la cavidad nasal y en los senos paranasales puede variar de 3 μm a 3,5 μm . En algunas realizaciones, el aerosol de la invención puede tener un DMM de aproximadamente 2,5 μm a aproximadamente 4,5 μm , aproximadamente 3 μm a aproximadamente 4 μm , o de aproximadamente 2,8 μm a aproximadamente 3,5 μm . En realizaciones adicionales, el DMM es de aproximadamente 2,8 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$, 3,0 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$, 3,2 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$, 3,4 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$, 3,6 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$, 3,8 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$ o 4,0 $\mu\text{m} \pm 0,2 \mu\text{m}$. Se conocen diversos aparatos de análisis apropiados para determinar el diámetro medio de masa y están disponibles en el mercado, tales como el Malvern MasterSizer X o Malvern SprayTec. La distribución geométrica de las partículas o gotas de líquido aerosolizadas se puede determinar de forma simultánea con el diámetro medio de masa.

La administración de agente activo en la cavidad nasal profunda o en las cavidades de los senos paranasales también se puede potenciar mediante un dispositivo de administración generador de aerosol que comprenda una cámara de dispersión de gotas adecuada para proporcionar un flujo vorticial de partícula del aerosol antes de la administración a un sujeto, en el que el dispositivo de administración sea capaz de producir gotas que tengan sustancialmente un diámetro medio uniforme de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 25 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 20 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 17 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 15 μm y aproximadamente 12 μm a aproximadamente 17 μm . En algunas realizaciones, el aerosol comprende gotas que tienen sustancialmente un diámetro medio uniforme de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 50 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 50 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 40 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 35 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 20 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 17 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 15 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 30 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 25 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 20 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 30 μm , aproximadamente 10 μm a aproximadamente 25 μm , aproximadamente 11 μm a aproximadamente 40 μm , aproximadamente 11 μm a aproximadamente 30 μm , aproximadamente 11 μm a aproximadamente 20 μm , aproximadamente 11 μm a aproximadamente 15 μm , aproximadamente 15 μm a aproximadamente 25 μm , aproximadamente 15 μm a aproximadamente 20 μm o aproximadamente 17 μm a aproximadamente 23 μm . La expresión "que tiene sustancialmente un diámetro medio uniforme", como se usa en el presente documento con respecto a los intervalos de diámetros de partícula, se refiere al uso de colecciones de partículas, en las que al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 98 % tienen el intervalo de diámetros preferido. En algunas realizaciones, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % de las partículas nebulizadas son del intervalo de diámetros de partícula. En algunas realizaciones, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % de las partículas nebulizadas son del intervalo de diámetros de partícula. El atomizador electrónico ViaNase ID™ (Kurve, Bothell, WA) es particularmente adecuado para este modo de administración, y administra una composición líquida acuosa a una velocidad de aproximadamente 0,1 ml/min.

Otro método para potenciar la administración de la composición en las cavidades de los senos paranasales consiste en: proporcionar la composición líquida; y convertir en aerosol la composición líquida con un generador de aerosol capaz de emitir un aerosol cuya presión tenga una frecuencia de pulsación en el intervalo de aproximadamente 10 Hz a aproximadamente 90 Hz, en el que el generador de aerosol esté adaptado a mantener una amplitud de pulsación de la presión del aerosol emitido de al menos aproximadamente 0,5 kPa (5 mbar). En algunas realizaciones, la composición líquida tiene un volumen inferior a o de aproximadamente 5 ml. Un flujo de aerosol que se superpone con las fluctuaciones de presión, o impulsos de presión, crea gradientes de presión transitorios periódicos que se extienden desde la cavidad nasal ventilada activamente a través de los ostia de los senos paranasales, gradientes que causan un corto período de flujo de convección de aire y aerosol en los senos hasta que la presión en los mismos se iguala a la presión de aire en la cavidad nasal. Una parte de las gotas de aerosol que, por tanto, entran en los senos paranasales se deposita en los mismos sobre la mucosa. La medida en que se deposita el aerosol depende del tamaño de la gota. Las gotas que tienen un tamaño inferior al tamaño de partícula preferido son relativamente propensas a ser expulsadas de los senos durante la fase de pulsación posterior, en la que la presión de aerosol y, por tanto, la presión en la cavidad nasal, es inferior a la presión del interior de los senos, y durante la que se produce un flujo de convección de aire de los senos paranasales hacia la cavidad nasal. Para inducir un flujo eficaz de aire y aerosol en los senos paranasales, es importante generar el aerosol pulsante con un dispositivo apropiado que sea capaz de emitir dicho aerosol, tal como la familia de nebulizadores PARI SINUS (incluyendo PARI LC Star, PARI LL y PARI Sprint) o VibrENT™ (PARI) cuyos compresores están adaptados a generar un aerosol pulsante mediante el empleo de pulsos de presión de frecuencia y altitud apropiadas.

Tras la administración de una dosis de agente activo a un sujeto, el porcentaje relativo de la dosis administrada en la cavidad nasal frente a las cavidades de los senos paranasales puede variar de manera que: 1) una mayor parte (superior al 50 % en peso) de la dosis se administre en la cavidad nasal y una menor parte (inferior al 50 % en peso) de la dosis se administre en las cavidades de los senos paranasales; 2) una mayor parte (superior al 50 % en peso) de la dosis se administre en las cavidades de los senos paranasales y una menor parte (inferior al 50 % en peso) de la dosis se administre en la cavidad nasal; o 3) aproximadamente el 50 % en peso de la dosis se administre en cada una de entre la cavidad nasal y las cavidades de los senos paranasales.

La invención puede proporcionar al menos aproximadamente el 30 % en peso, al menos aproximadamente el 40 % en peso, al menos aproximadamente al 50 % en peso, al menos aproximadamente el 60 % en peso, al menos aproximadamente el 70 % en peso, al menos aproximadamente el 80 % en peso, al menos aproximadamente el 90 % en peso o al menos aproximadamente el 95 % en peso para la administración del agente activo en la cavidad nasal y/o en las cavidades de los senos paranasales basándose en la dosis emitida.

Como el fármaco de la solución se distribuirá por igual en las gotas grandes y pequeñas que salen del nebulizador, la fracción de partículas finas contendrá más corticosteroide, dando lugar a una dosis inspirable superior que pueda llegar a las cavidades de los senos paranasales.

Se determinaron las características de pulverización *in vitro* de las preparaciones acuosas que contenían budesonida del Ejemplo 33. Se determinaron el patrón de pulverización a los 3 y 6 cm, el tamaño de la gota usando un Malvern SprayTec y la fracción respirable usando un impactador de cascada para la solución A y la suspensión B. No hubo diferencias aparentes entre la solución A y la suspensión B en términos de las longitudes de los ejes y las proporciones de ovalidad en cada distancia de pulverización. El tamaño de gota medio (D50) era de 35 μm y 38 μm , respectivamente. Las gotas pequeñas (D10) eran de 17 μm y 17 μm , respectivamente. La fracción respirable (% < 9 μm) era una media inferior al 1 % tanto para la solución A como para la suspensión B.

El rendimiento de una solución de la invención en un nebulizador puede depender de la viscosidad de la solución en su depósito, la solución de nebulización. La viscosidad de una solución acuosa de SBE7- β -CD cambia con respecto a la concentración aproximadamente como se indica en la tabla anterior. La viscosidad de la composición puede tener un impacto en el porcentaje de composición de nebulización emitida desde un nebulizador, en la tasa de salida de corticosteroide nebulizado y en la distribución del tamaño de gota.

La cantidad de composición residual que queda en el depósito del nebulizador puede ser mayor para las soluciones que contienen SAE-CD que para una suspensión que contenga budesonida. En condiciones de nebulización similares, algunos nebulizadores reducen más eficazmente el volumen de la suspensión de nebulización que el de la solución de nebulización del depósito del nebulizador. Sin embargo, esto no se corresponde necesariamente con la cantidad total de fármaco emitida por el nebulizador.

En otras palabras, la tasa de salida de una solución de nebulización de SAE-CD frente a la de una suspensión puede diferir de manera que la solución tenga una tasa de salida superior (en términos de producción de fármaco) al de la suspensión.

Se identificó una concentración de SAE-CD (SBE7- β -CD) inferior al o del aproximadamente 25 % p/p como el nivel superior aceptable aproximado para una composición adaptada a su uso en un nebulizador, definiéndose "aceptable" como la concentración superior de SAE-CD que se puede usar sin producir una viscosidad excesiva que

pueda afectar adversamente al tiempo de nebulización y a la tasa de salida. Se identificó una concentración de SAE-CD inferior al o del aproximadamente 50 % p/p como el nivel superior aceptable aproximado para una composición adaptada a su uso en un dispositivo de administración de dosis medidas. El límite superior práctico para la concentración de SAE-CD puede variar entre el tipo de dispositivo de administración usado en particular. La concentración superior aceptable de SAE-CD en una composición líquida puede variar de acuerdo con el DS del derivado, la longitud de la cadena alquilo del grupo sulfoalquilo funcional y/o el tamaño del anillo de la CD de la SAE-CD.

La viscosidad de la composición líquida puede afectar al tamaño de gota y a la distribución del tamaño de gota de la composición en aerosol. Por ejemplo, las presentes composiciones tienden a formar gotas de mayor tamaño, en términos de DV50, a las concentraciones inferiores y, por tanto, viscosidad inferior de la SAE-CD en ausencia de corticosteroide, por ejemplo budesonida. Una parte significativa de la masa en aerosol es de un intervalo de tamaños respirables. Por otra parte, las soluciones que contienen SAE-CD aparentemente forman gotas de un tamaño comparable al de la suspensión nebulizada.

Una solución (composición líquida acuosa) preparada mediante la mezcla de una suspensión de corticosteroide con SAE-CD es adecuada para su uso en varios nebulizadores diferentes a chorro impulsados por aire.

Las soluciones que contienen SAE-CD son adecuadas para la administración con un dispositivo de administración, por ejemplo, por nebulización, a través de un intervalo de concentraciones. Por otra parte, la distribución de tamaño de gota se puede controlar parcialmente ajustando la concentración de SAE-CD.

Dependiendo del nebulizador usado, las condiciones en las que funciona el nebulizador y la concentración de SAE-CD en la solución, se pueden alcanzar diferentes tasas de salida máximas. Sin embargo, el uso de SAE-CD en una composición puede producir un aumento de la tasa de salida de corticosteroide, por ejemplo, budesonida, independientemente del formato del dispositivo de administración.

Por consiguiente, el tiempo de nebulización total del AERONEB GO es un cuarto del tiempo de pulverización por bombardeo aniónico del nebulizador de chorro de aire Pari LC+. Como resultado de ello, el tiempo de tratamiento se reduciría con el nebulizador de membrana pulsante en comparación con el nebulizador de chorro de aire, y la cantidad de budesonida emitida desde el nebulizador de membrana pulsante es de 2 a 3 veces superior a la del nebulizador de chorro de aire. También se determinó que el porcentaje de fármaco que sale del nebulizador (la dosis emitida) fue el 81 % de la cantidad cargada inicialmente en el depósito (la dosis nominal). Por lo tanto, se necesitaría cargar menos fármaco en el nebulizador de membrana vibratoria para tratar al paciente que lo necesita para proporcionar la misma "dosis por sujeto" proporcionada por un nebulizador de chorro de aire.

Se pueden comparar los datos de AUC teniendo en cuenta la dosis administrada a cada sujeto ("dosis por sujeto") o la dosis administrada en las cavidades nasales o paranasales de cada sujeto ("dosis en nariz") o la dosis administrada en la superficie ocular de cada sujeto ("dosis en ojo") o la dosis emitida por el dispositivo de administración ("dosis emitida") o la dosis disponible para la administración o suministro ("dosis nominal" o "dosis disponible nominal" o "dosis cargada").

La puesta en práctica de la composición de la invención puede dar lugar a diferencias en la cantidad de corticosteroide absorbido sistémicamente en comparación con la administración de una composición de corticosteroide a base de suspensión, por ejemplo RHINOCORT AQUA. En algunas realizaciones, la composición y el método de la invención proporcionan una mayor AUC ($(\text{pg} \times \text{h/ml})/\mu\text{g}$ de corticosteroide administrado), una menor AUC o aproximadamente la misma AUC que una composición de corticosteroide a base de suspensión administrada sustancialmente en las mismas condiciones. Del mismo modo, en algunas realizaciones, la composición de la invención proporciona una mayor $C_{\text{máx}}$ (pg de corticosteroide/ ml de plasma), una menor $C_{\text{máx}}$ o aproximadamente la misma $C_{\text{máx}}$ que una composición de corticosteroide a base de suspensión administrada sustancialmente en las mismas condiciones.

Las soluciones de la invención pueden proporcionar un mejor perfil farmacocinético que el de las formulaciones a base de suspensión tras su administración nasal u oftálmica.

Los corticosteroides que son útiles en la presente invención generalmente incluyen cualquier esteroide producido por la corteza suprarrenal, incluyendo glucocorticoides y mineralocorticoides, y análogos sintéticos y derivados de corticosteroides de origen natural que tienen actividad antiinflamatoria. Los análogos sintéticos adecuados incluyen profármacos y derivados de éster. Los ejemplos de los corticosteroides que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida (Altana Pharma AG), cloprednol, cortisona, cortivazol, desoxicortona, desonida, desoximetasona, dexametasona, difluorcortolona, flucicortolona, flumetasona, flunisolida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin-butilo, fluorocortisona, fluorocortolona, fluorometolona, flurandrenolona, fluticasona, valerato de fluticasona, halcinonida, hidrocortisona, icometasona, etabonato de loteprednol, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, parametasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, RPR 106541, tixocortol, triamcinolona y sus respectivos derivados farmacéuticamente aceptables tales como dipropionato de beclometasona (anhidro o monohidrato),

monopropionato de beclometasona, dexametasona 21-isonicotinato, propionato de fluticasona, embutato de icometasona, tixocortol 21-pivalato y acetónido de triamcinolona. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona o una combinación de los mismos. Otros corticosteroides aún no comercializados, pero que se comercializarán con posterioridad a la presentación de la presente solicitud, se consideran útiles en la presente invención, a menos que se establezca experimentalmente que no son adecuados.

Los corticosteroides se pueden proporcionar como la formulación de UDB (budesonida de dosis unitaria) (Sheffield Pharmaceuticals, Inc.), VANCENASE AQ (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona, Schering Corporation, Kenilworth, NJ), ATOMASE (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona; Douglas Pharmaceuticals Ltd., Auckland, Australia), BECONASE (suspensión acuosa de dipropionato de beclometasona, Glaxo Wellcome, NASACORT AQ (pulverización nasal de acetónido de triamcinolona, Aventis Pharmaceuticals), TRI-NASAL (suspensión acuosa de acetónido de triamcinolona; Muro Pharmaceuicals Inc.) y AEROBID-M, (aerosol de inhalación de flunisolida, Forest Pharmaceuticals), NASALIDE y NASAREL (pulverización nasal de flunisolida, Ivax Corporation), FLONASE (propionato de fluticasona, GlaxoSmithKline), VERAMYST (furoato de fluticasona, GSK) y NASONEX (furoato de mometasona, Schering-Plough Corporation). Los corticosteroides disponibles en el mercado para la administración oftálmica incluyen solución oftálmica de fosfato de sodio de prednisolona (INFLAMASE) y una solución oftálmica de acetato de prednisolona (PRED FORTE). Se puede añadir SAE-CD a la totalidad de dichas formulaciones comerciales para proporcionar una composición de la invención.

Los corticosteroides se pueden agrupar en función de su lipofilidad relativa según lo descrito por Barnes *et al.* (*Am. J. Respir. Care Med.* (1998), 157, pág. S1-S53), Miller-Larsson *et al.* (*Am J. Respir. Crit. Care Med.* (2003), 167, A773), D. E. Mager *et al.* (*J. Pharm. Sci.* (Noviembre de 2002), 91(11), 2441-2451) o S. Edsbacker ("Uptake, retention, and biotransformation of corticosteroids in the lung and airways". En: Schleimer R. P., O'Byrne P. M. O., Szeffler S. J., Brattsand R., editor(es). "Inhaled steroids in asthma: optimizing effects in the airways". Nueva York: Marcel Dekker, 2002: 213-246). Generalmente, cuanto menos lipófilo es un corticosteroide, menor es la cantidad de SAE-CD necesaria para disolverlo en un medio acuoso y viceversa.

Algunas realizaciones de la invención comprenden un corticosteroide que tiene una lipofilidad que se aproxima o supera la de la flunisolida. Algunas realizaciones de la invención comprenden un corticosteroide que tiene una lipofilidad inferior a la de la flunisolida. Algunas realizaciones de la invención no incluyen un corticosteroide que tenga una lipofilidad inferior a la de la flunisolida, es decir, realizaciones que excluyen la hidrocortisona, prednisolona, prednisona, dexametasona, betametasona, metilprednisolona, triamcinolona y fluocortolona.

Los corticosteroides que son menos lipófilos que la flunisolida generalmente requieren una relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide inferior a 10:1 para disolver el corticosteroide en un medio acuoso. Los corticosteroides a modo de ejemplo de este grupo incluyen hidrocortisona, prednisolona, prednisona, dexametasona, betametasona, metilprednisolona, triamcinolona y fluocortolona. Algunas realizaciones de la invención no incluyen los corticosteroides que son menos lipófilos que la flunisolida. Otras realizaciones de la invención incluyen los corticosteroides que son más lipófilos que la flunisolida.

Los corticosteroides que son al menos tan lipófilos como o más lipófilos que la flunisolida generalmente requieren una relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide superior a 10:1 para disolver el corticosteroide en un medio acuoso. En algunas realizaciones, el corticosteroide usado en la invención es al menos tan lipófilo como o más lipófilo que la flunisolida. Los corticosteroides a modo de ejemplo de este grupo incluyen beclometasona, dipropionato de beclometasona, monopropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, desisobutiril-ciclesonida, flunisolida, fluticasona, propionato de fluticasona, mometasona, furoato de mometasona y acetónido de triamcinolona.

La budesonida ((*R,S*)-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona cíclica 16,17-acetal con butiraldehído; C₂₅H₃₄O₆; PM: 430,5) es un corticosteroide antiinflamatorio que presenta una potente actividad glucocorticoide.

Las formulaciones comerciales de budesonida son comercializadas por AstraZeneca LP (Wilmington, DE) con las marcas ENTOCORT EC, PULMICORT RESPULES, RHINOCORT AQUA, RHINOCORT NASAL INHALER y PULMICORT TURBOHALER, y con su nombre genérico. La suspensión PULMICORT RESPULES, que es una suspensión acuosa estéril de budesonida micronizada, se administra por inhalación usando un nebulizador. La formulación general para una dosis unitaria de PULMICORT RESPULES se expone en la patente de EE.UU. N° 6.598.603, y es una suspensión acuosa en la que la budesonida está suspendida en un medio acuoso que comprende de aproximadamente 0,05 a 1,0 mg de budesonida, de 0,05 a 0,15 mg de NaEDTA, de 8,0 a 9,0 mg de NaCl, de 0,15 a 0,25 mg de polisorbato, de 0,25 a 0,30 mg de ácido cítrico anhidro y de 0,45 a 0,55 mg de citrato de sodio por cada ml de agua. RHINOCORT NASAL INHALER es una unidad de aerosol presurizado de dosis medida que contiene una suspensión de budesonida micronizada en una mezcla de propulsores. RHINOCORT® AQUA™ (patentes de EE.UU. N° 6.986.904, N° 6.565.832 y N° 5.976.573; cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia) es una formulación de pulverización por bomba manual de dosis medidas sin perfume (para la administración nasal) que contiene una suspensión de budesonida micronizada en un medio acuoso. Una dosis unitaria de la formulación consiste en: (a) aproximadamente 32 μ g de budesonida; y (b) una mezcla que

consiste en (1) celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, la mezcla presente al aproximadamente 0,5-2,5 % en peso de la composición terapéutica, (2) dextrosa, (3) Polisorbato 80 presente al aproximadamente 0,005-0,5 % en peso de la composición terapéutica, (4) edetato disódico presente al aproximadamente 0,005-0,1 % en peso de la composición terapéutica y (5) sorbato de potasio presente al aproximadamente 0,05-0,2 % en peso de la composición terapéutica, en la que la budesonida está en forma de partículas finamente divididas, al menos el 90 % de las cuales tiene un diámetro de esfera equivalente en masa inferior a 20 μm , suspendidas en un medio acuoso. La budesonida se encuentra disponible en el mercado como una mezcla de dos isómeros (22*R* y 22*S*) y también se puede preparar como un solo isómero 22*R*-budesonida.

La invención también proporciona composiciones que comprenden un derivado de γ -CD hidrosoluble, un corticosteroide (ya sea esterificado o no esterificado) y un medio líquido acuoso. En ciertas realizaciones, la invención también proporciona composiciones que comprenden un derivado de β -CD hidrosoluble y un vehículo líquido acuoso.

La idoneidad de un corticosteroide para su uso en la composición/formulación líquida se puede determinar mediante la realización de un estudio de unión de solubilidad de fase como se detalla en el Ejemplo 23. Los datos de unión de solubilidad de fase se usan para determinar la solubilidad de saturación de un corticosteroide en presencia de cantidades variables de SAE-CD en un vehículo líquido acuoso. La curva de unión de solubilidad de fase mostrada en la Fig. 3 representa la solubilidad de saturación de la budesonida en un vehículo líquido acuoso que comprende γ -CD, HP- β -CD o SBE7- β -CD. Una curva de solubilidad de fase de la gráfica define el límite de la solubilidad de saturación del corticosteroide en soluciones que contienen varias concentraciones diferentes de ciclodextrina. Se puede usar una curva de solubilidad de fase molar para determinar la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide o del corticosteroide con respecto a la SAE-CD a varias concentraciones de corticosteroide. El área bajo la curva de solubilidad de fase, por ejemplo, de la Fig. 3, indica la región en la que el corticosteroide se disuelve en un medio líquido acuoso para proporcionar una solución acuosa sustancialmente transparente. En esta región, la SAE-CD está presente en un exceso molar del corticosteroide y en una cantidad suficiente para disolver el corticosteroide presente en el vehículo líquido. El límite definido por la curva de solubilidad de fase variará de acuerdo con el corticosteroide y la SAE-CD de una composición o formulación de la invención. Los datos detallados en el Ejemplo 23 proporcionan un resumen de la relación molar mínima de la SAE-CD con respecto al corticosteroide necesaria para lograr la solubilidad de saturación del corticosteroide en la composición o formulación de la invención en las condiciones estudiadas.

Dependiendo del corticosteroide usado en la formulación, la relación molar del corticosteroide con respecto a la SAE-CD (o de la SAE-CD con respecto al corticosteroide) puede variar para obtenerse una solución adecuada para su administración. Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que la relación molar del corticosteroide con respecto a la SAE-CD es de 0,5 a 0,0001 (1:2 a 1:10.000), 1:1 a 1:100, 1:1 a 1:10.000 (1:10), 0,1 a 0,03 (1:33,33), aproximadamente 0,072 (1:13,89 o aproximadamente 1:14) a 0,0001 (1:10.000) o 0,063 (1:15,873 o aproximadamente 1:16) a 0,003 (1:333,33 o aproximadamente 1:333). En algunas realizaciones, el corticosteroide es budesonida y la relación molar de la SAE-CD con respecto a la budesonida es superior a 10:1, o al menos de 14:1.

En algunas realizaciones, la relación molar mínima de la SAE-CD con respecto al corticosteroide es de aproximadamente 1:1 o superior, aproximadamente 1,5:1 o superior, aproximadamente 1,6:1 o superior, aproximadamente 1,8:1 o superior, aproximadamente 2:1 o superior, aproximadamente 2,2:1 o superior, aproximadamente 3:1 o superior, aproximadamente 3,4:1 o superior, aproximadamente 3,8:1 o superior, aproximadamente 4:1 o superior, aproximadamente 5:1 o superior, aproximadamente 5,7:1 o superior, aproximadamente 6:1 o superior, aproximadamente 7:1 o superior, aproximadamente 8:1 o superior, aproximadamente 8,8:1 o superior, aproximadamente 9:1 o superior, aproximadamente 10:1 o superior, aproximadamente 12:1 o superior, mayor de aproximadamente 11:1, mayor de aproximadamente 13:1, mayor de aproximadamente 14:1, aproximadamente 16:1 o superior, aproximadamente 20:1 o superior, aproximadamente 25:1 o superior, aproximadamente 30:1 o superior, aproximadamente 40:1 o superior. En algunas realizaciones, la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroides varía de aproximadamente > 10:1 a aproximadamente 1.000:1, de aproximadamente > 10:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente > 10:1 a aproximadamente 50:1, de aproximadamente > 10:1 a aproximadamente 30:1, de aproximadamente > 10:1 a aproximadamente 500:1. En algunas realizaciones, la relación molar máxima de la SAE-CD con respecto al corticosteroide puede ser de aproximadamente 4.000:1 o inferior, aproximadamente 3.000:1 o inferior, aproximadamente 2.000:1 o inferior, aproximadamente 1.500:1 o inferior, aproximadamente 1.400:1 o inferior, aproximadamente 1.200:1 o inferior, aproximadamente 1.000:1 o inferior, aproximadamente 900:1 o inferior, aproximadamente 800:1 o inferior, aproximadamente 600:1 o inferior, aproximadamente 500:1 o inferior, aproximadamente 400:1 o inferior, aproximadamente 360:1 o inferior, aproximadamente 300:1 o inferior, aproximadamente 275:1 o inferior, aproximadamente 250:1 o inferior, aproximadamente 200:1 o inferior, aproximadamente 150:1 o inferior, aproximadamente 100:1 o inferior, aproximadamente 80:1 o inferior, o aproximadamente 60:1 o inferior. Las combinaciones de las relaciones molares superiores e inferiores son útiles.

La solubilidad de un corticosteroide en una composición se ve afectada por su solubilidad intrínseca en el medio acuoso y su constante de unión con la SAE-CD. Cuanto mayor sea la solubilidad intrínseca del corticosteroide,

menor será la cantidad de SAE-CD necesaria para disolver una dosis del mismo en la composición. La concentración máxima de corticosteroide en una solución acuosa que contiene SAE-CD se conoce como su concentración a la solubilidad de saturación. La solubilidad de saturación de un corticosteroide en presencia de una cantidad fija de SAE-CD variará de acuerdo con la identidad del corticosteroide y la SAE-CD. Cuanto mayor sea la concentración a la solubilidad de saturación, más soluble será el corticosteroide en presencia de SAE-CD. El Ejemplo 45 resume los datos de solubilidad de saturación para algunos corticosteroides en ausencia (solubilidad intrínseca del corticosteroide en el medio acuoso de ensayo) y en presencia de dos SAE-CD diferentes como se determina en el presente documento.

La unión de un corticosteroide con la SAE-CD se puede caracterizar por su constante de unión en equilibrio. Cuanto mayor sea la constante de unión, más estrechamente se unirá el corticosteroide a la SAE-CD. El Ejemplo 46 resume las constantes de unión en equilibrio (K) para algunos corticosteroides en presencia de CAPTISOL® o SBE6.1- γ -CD (0,04 M).

Los datos de las constantes de unión en equilibrio se pueden usar en combinación con los datos de solubilidad de fase (datos de solubilidad de saturación) para preparar composiciones de acuerdo con la invención que tengan una concentración diana de corticosteroide y SAE-CD. Por consiguiente, algunas realizaciones de la invención comprenden un corticosteroide que tiene una hidrosolubilidad intrínseca que se aproxima o es inferior a la hidrosolubilidad intrínseca de la flunisolida (menos de aproximadamente 11×10^{-5} M o menos de aproximadamente $11,3 \times 10^{-5}$ M) como se determina en el presente documento. En algunas realizaciones, la invención comprende un corticosteroide que tiene una hidrosolubilidad intrínseca que es superior a la de la flunisolida.

A pesar de que una composición o formulación de la invención puede comprender el corticosteroide presente en un medio acuoso a una concentración de hasta su solubilidad de saturación en presencia de una determinada concentración de SAE-CD, algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que el corticosteroide está presente a una concentración que es inferior a su solubilidad de saturación en presencia de la concentración de SAE-CD. El corticosteroide puede estar presente a una concentración que es un 95 % o inferior, 90 % o inferior, 85 % o inferior, 80 % o inferior o 50 % o inferior de su solubilidad de saturación determinada en presencia de SAE-CD. En general, es más fácil preparar soluciones que comprendan el corticosteroide a una concentración inferior a su solubilidad de saturación en presencia de SAE-CD.

Por lo tanto, la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide en una formulación o composición de la invención puede ser superior a la relación molar obtenida en la solubilidad de saturación del corticosteroide en presencia de SAE-CD, según lo definido por la curva de unión de solubilidad de fase del corticosteroide. En dicho caso, la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide en la composición o formulación puede ser al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 7,5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 75 %, al menos aproximadamente un 100 % o al menos aproximadamente un 200 % superior a la relación molar a la solubilidad de saturación del corticosteroide en presencia de SAE-CD. Por ejemplo, si la relación molar a la solubilidad de saturación es de aproximadamente 14:1, entonces, la relación molar en la composición o formulación puede ser al menos aproximadamente 14,1:1 (para al menos un 1 % superior), al menos aproximadamente 14,3:1 (para al menos un 2 % superior), al menos aproximadamente 14,7:1 (para al menos un 5 % superior), al menos aproximadamente 15,4:1 (para al menos un 10 % superior), al menos aproximadamente 16,1:1 (para al menos un 15 % superior), al menos aproximadamente 16,8:1 (para al menos un 20 % superior), al menos aproximadamente 17,5:1 (para al menos un 25 % superior), al menos aproximadamente 21:1 (para al menos un 50 % superior), al menos aproximadamente 24,5:1 (para al menos un 75 % superior), al menos aproximadamente 28:1 (para al menos un 100 % superior) o al menos aproximadamente 42:1 (para al menos un 100 % superior).

Los cambios en la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide también pueden afectar a la velocidad de disolución del corticosteroide en un medio acuoso. En general, el aumento de la relación molar se traduce en un aumento de la velocidad de disolución del corticosteroide.

El compuesto corticosteroide puede estar presente en la composición nebulizable de corticosteroide diluida final en una cantidad de aproximadamente 1 μ g/ml a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 10 μ g/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 20 μ g/ml a aproximadamente 500 μ g/ml. Por ejemplo, la concentración del fármaco puede ser de entre aproximadamente 30 y 1.000 μ g/ml para el acetónido de triamcinolona, y de entre aproximadamente 50 y 2.000 μ g/ml para la budesonida, dependiendo del volumen que se vaya a administrar. Siguiendo los métodos preferidos de la presente invención, se pueden alcanzar concentraciones relativamente altas del corticosteroide en una composición de base acuosa.

Del mismo modo, el compuesto corticosteroide está presente en la composición de corticosteroide diluida final diseñada para la administración nasal en una cantidad de aproximadamente 10 μ g/ml a 6 mg/ml, de 50 μ g/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 100 μ g/ml a aproximadamente 2 mg/ml o de aproximadamente 300 μ g/ml a aproximadamente 1 mg/ml. Por ejemplo, la concentración de fármaco puede variar de aproximadamente

250 µg/ml a aproximadamente 1 mg/ml o de aproximadamente 250 µg/ml a aproximadamente 6 mg/ml para el acetónido de triamcinolona, y variar de aproximadamente 400 µg/ml a aproximadamente 1,6 mg/ml, de 40 µg/ml a aproximadamente 6 mg/ml, de 40 µg/ml a aproximadamente 3 mg/ml, de 250 µg/ml a aproximadamente 6 mg/ml o de aproximadamente 250 µg/ml a aproximadamente 3 mg/ml para la budesonida, dependiendo del volumen que se vaya a administrar.

Para el tratamiento de la cavidad nasal, la cavidad de los senos paranasales y/o enfermedades, síntomas o trastornos oftálmicos, la composición de corticosteroide se prepara como se describe en el presente documento. El corticosteroide para dicho tratamiento puede ser dipropionato de beclometasona, monopropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, desisobutiril-ciclesonida, flunisolida, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, mometasona, furoato de mometasona o acetónido de triamcinolona, y se puede formular a las concentraciones establecidas en el presente documento.

El corticosteroide o cualquier otro agente terapéutico (activo) del presente documento puede estar presente en su forma neutra, iónica, de sal, básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, isomérica, enantioméricamente pura, enantioméricamente enriquecida, racémica, de solvato, anhidra, hidratada, sesquihidratada, de quelato, derivada, análoga, esterificada, no esterificada, polimorfa, cocrystalina, otra forma común o una combinación de las mismas. Cuando se usa en referencia a un agente terapéutico, "combinación de las mismas" pretende significar una combinación de dos cualquiera o más de las formas del agente terapéutico definidas en el presente documento. Por consiguiente, cada vez que se nombra un agente terapéutico en el presente documento, se incluye la totalidad de dichas formas disponibles. Por ejemplo, en el alcance de la invención, se consideran todas las formas conocidas de budesonida.

Como se usa en el presente documento, una dosis incluye una dosis unitaria, una dosis nominal, dosis emitida, dosis nominal disponible, dosis por sujeto, dosis en nariz, dosis en ojo, u otro término de este tipo usado en la técnica. A menos que se especifique lo contrario, la expresión "dosis unitaria" es una sola dosis, como una sola pulverización desde un dispositivo de pulverización de dosis medidas. Una administración de una cantidad eficaz, dosis eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto puede comprender una o más dosis unitarias. En ciertas realizaciones, la dosis eficaz puede ser una sola dosis unitaria administrada en una fosa nasal o un ojo. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser dos dosis unitarias administradas en una fosa nasal o un ojo. En ciertas realizaciones, la dosis eficaz puede ser dos dosis unitarias, administrándose una dosis unitaria en cada ojo o cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede ser más de dos dosis unitarias, administrándose más de una dosis en una o ambas fosas nasales, o uno o ambos ojos. La expresión "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" es la cantidad de agente activo que es suficiente para producir el efecto terapéutico requerido o deseado, o la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un sujeto en una administración o un período de administración. Un solo período de administración puede comprender la administración de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más dosis unitarias. Para la administración con un nebulizador, o cualquier otro dispositivo que genere de manera continua un aerosol durante un período de tiempo, el "período de administración" es el período de tiempo requerido para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo en una o ambas fosas nasales de un sujeto. Para la administración con un nebulizador, o cualquier otro dispositivo que genere un aerosol de manera continua durante un período de tiempo, la dosis unitaria es una cantidad contenida en el depósito del dispositivo que se administra en un período de administración, es decir, para un nebulizador, la dosis unitaria es la dosis terapéuticamente eficaz administrada en un período de administración. Un nebulizador puede contener una sola dosis unitaria que se administra durante un solo período de administración. Como alternativa, un nebulizador puede contener varias dosis unitarias que se administran en múltiples períodos de administración, por ejemplo, de 1 a 8 dosis unitarias administradas en 1 a 8 períodos de administración. Un nebulizador también puede contener múltiples depósitos que contienen una o varias dosis unitarias. Para la administración con un dispositivo de administración medida, es decir, un dispositivo que proporciona un volumen fijo o una cantidad fija de la composición tras el accionamiento, por ejemplo, pulverización nasal de bomba, botella exprimible, atomizador, cuentagotas y otros dispositivos similares, la administración, para el suministro de una dosis eficaz, es un número predeterminado de accionamientos del dispositivo que libera el correspondiente número predeterminado de dosis unitarias, por ejemplo, de 1 a 8 accionamientos del dispositivo libera de 1 a 8 dosis unitarias en una o ambas fosas nasales de un sujeto. Se supone que la dosis unitaria de agente activo administrado es la cantidad de agente activo emitida desde el dispositivo de administración, es decir, la dosis emitida.

La expresión "dosis nominal" se refiere a una cantidad de agente activo colocado en el depósito de un nebulizador, en el que el volumen de líquido del depósito se determina según el tamaño del depósito. La expresión "dosis nominal disponible" se refiere a la cantidad de agente activo que se determina que podría estar o debería haber estado disponible para un sujeto cuando se administra una formulación de la invención mediante nebulización, pero sin administrar la formulación en su totalidad. La expresión "dosis emitida" se refiere a la cantidad de agente activo emitida desde un nebulizador. La expresión "dosis por sujeto" se refiere a la cantidad de agente activo administrada y retenida por un sujeto tras la administración de una formulación de la invención mediante nebulización. La expresión "dosis en nariz" se refiere a la cantidad de agente activo administrada y retenida por la nariz (cavidad nasal y/o cavidades de los senos paranasales) de un sujeto tras la administración de una formulación de la invención mediante nebulización.

La dosis diaria del corticosteroide es generalmente de aproximadamente 0,05 mg a 10 mg, dependiendo del fármaco y de la enfermedad, de conformidad con "2006 Physician's Desk Reference (PDR)". Sin embargo, en vista de la mejor biodisponibilidad de un corticosteroide cuando se administra como una solución de la invención, la dosis requerida para conseguir un punto final clínico, beneficio clínico o beneficio terapéutico deseado puede ser inferior a la dosis correspondiente indicada en el PDR.

La siguiente tabla proporciona ejemplos de pautas de dosificación para diversos corticosteroides como los incluidos en los productos de administración nasal de marca disponibles en el mercado, en particular, concentraciones de dosificación. La composición de la invención se puede administrar de acuerdo con estas mismas pautas de dosificación u otras pautas de dosificación del presente documento.

Nombre genérico/Nombre comercial	Pauta de dosificación	Cantidad de fármaco por dosis unitaria (intervalo total de dosis al día)	Peso/volumen total administrado
Dipropionato de beclometasona Beconase® AQ (GSK)	1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día	42 µg (168-336 /día)	100 mg
Ciclesonida Omnaris® (Sepracor)	2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día	50 µg (200 µg/día)	70 µl
Propionato de fluticasona Flonase® (GSK)	Tratamiento inicial: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día o 1 pulverización dos veces al día. Mantenimiento: 1 pulverización en cada fosa nasal una vez al día.	50 µg, tratamiento inicial: (200 µg/día). Mantenimiento: (100 µg/día)	100 mg
Furoato de fluticasona Veramyst® (GSK)	Tratamiento inicial: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día. Mantenimiento: 1 pulverización en cada fosa nasal una vez al día.	27,5 µg, tratamiento inicial: (110 µg/día). Mantenimiento: (55 µg/día)	50 µl
Budesonida Rhinocort® Aqua (AZ)	1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal una o dos veces al día.	32 µg (64 µg en Canadá) (64-320 µg/día)	51 mg
Acetonido de triamcinolona Nasacort® AQ (Sanofi-Aventis)	2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día	55 µg (220 µg/día)	100 mg
Furoato de mometasona Nasonex® (Schering-Plough)	2 pulverizaciones en cada fosa nasal una vez al día	50 µg (200 µg/día)	100 mg
Flunisolida Nasarel® (Ivax)	2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día. Valoración: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal tres veces al día	29 µg- Nasarel (232-464 µg/día)	100 mg
Dexametasona Dexacort® Turbinaire (USB)		84 µg (vapor de inhalación)	
Betametasona + sulfato de neomicina, Gotas nasales Betnesol-N® (GSK)	2-3 gotas infundidas en cada fosa nasal 2-3 veces al día	Concentración: 1 mg/ml (1,04 mg-3,6 mg/día)	0,13-0,20 ml
Propionato de fluticasona Flixonase® Nasule Drops (Allen & Hanbury/GSK)	1 contenido de nasule infundido en cada fosa nasal 1-2 veces al día	400 µg/Nasule (400-800 µg/día)	400 µl
Dexametasona + HCl de tramazolina (Dexa-Rhinapray® Duo)	1 pulverización por fosa nasal hasta un máximo de 6 veces al día; no apto para más de 14 días seguidos.	Dexametasona: 20 µg; (40-240 µg/día). Tramazolina: 120 µg (240-1440 µg/día)	

La siguiente tabla proporciona ejemplos de pautas de dosificación para diversos corticosteroides como los incluidos en los productos de administración ocular de marca disponibles en el mercado, en particular, concentraciones de dosificación. La composición de la invención se puede administrar de acuerdo con estas mismas pautas de dosificación u otras pautas de dosificación del presente documento

5

Nombre genérico	Pauta de dosificación	Concentración de fármaco	Pauta de dosificación por ojo afectado	Fármaco total administrado al día*
Dexametasona (susp.)	Maxidex® (Alcon)	0,1 % p/v	1-2 gotas cada 4-6 horas	0,16-0,48 mg*
Fosfato de sodio de Dexametasona (solución)	Decadron® (Merck)	0,1 % p/v	1-2 gotas cada hora durante el día y cada 12 horas por la noche.	0,8-1,6 mg*. También se supone 20 gotas/día.
Fluorometolona	Fluor-Op® (Novartis)	0,1 %, 0,25 % p/v	1 gota 2-4 veces al día	0,06-0,24 mg
Etabonato de loteprednol	Alrex® (Bausch & Lomb)	0,2 % p/v	1 gota 4 veces al día	0,32 mg*
Acetato de prednisolona (susp.)	Pred-Forte® (Allergan)	0,12 %, 0,125, 1 % p/v	1-2 gotas de 2 a 4 veces al día	1,2-9,4 mg (para la suspensión al 1 %)
Fosfato de sodio de prednisolona (solución)	Inflamase Forte® (Novartis)	0,125 %, 0,1 % p/v	1-2 gotas cada hora durante el día y cada 12 horas por la noche	0,8-2 mg* También, se supone 20 gotas/día.
* Se ha encontrado que un volumen típico de una gota ocular varía de 25 a 50 µl. Por lo que si no se especifica el volumen en la etiqueta del producto, para los fines de la presente tabla, se asumió un volumen de 40 µl como se indica por un asterisco.				

Una dosis de corticosteroide, tal como budesonida, también se puede administrar una vez al día, una vez cada dos días, siete días a la semana, una vez a la semana, una vez al mes, durante un período prolongado de tiempo, tal como varios días, semanas, o incluso más tiempo, o incluso con menor frecuencia. Una dosis de budesonida, o corticosteroide, se puede administrar dos veces, tres veces o más veces al día o según sea necesario. La administración puede ser durante el día y/o durante la noche. En algunas realizaciones tales como las expuestas en las patentes de EE.UU. N° 6.598.603 y N° 6.899.099, una dosis comprende de 0,05 a 2,0 mg o de 0,25 a 1,0 mg de budesonida.

10

15

20

25

30

35

En algunas realizaciones, una dosis comprende de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,025 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,125 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2 mg, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2,5 mg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 250 µg, de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 130 µg, de aproximadamente 45 µg a aproximadamente 1.000 µg, de aproximadamente 1 µg, de aproximadamente 10 µg, de aproximadamente 16 µg, de aproximadamente 25 µg, de aproximadamente 27,5 µg, de aproximadamente 29 µg, de aproximadamente 32 µg, al menos aproximadamente 25 µg, de aproximadamente 40 µg, de aproximadamente 42 µg, de aproximadamente 45 µg, de aproximadamente 48 µg, de aproximadamente 50 µg, de aproximadamente 55 µg, de aproximadamente 64 µg, de aproximadamente 84 µg, de aproximadamente 96 µg, de aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 125 µg, de aproximadamente 128 µg, de aproximadamente 200 µg, de aproximadamente 250 µg, de aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 800 µg, de aproximadamente 25 µg a aproximadamente 66 µg, de aproximadamente 48 µg a aproximadamente 81 µg, de aproximadamente 73 µg a aproximadamente 125 µg, de aproximadamente 95 µg, de aproximadamente 35 µg a aproximadamente 95 µg, de aproximadamente 25 µg a aproximadamente 125 µg, de aproximadamente 60 µg a aproximadamente 170 µg, de aproximadamente 110 µg, de aproximadamente 170 µg, de aproximadamente 45 µg a aproximadamente 220 µg, de aproximadamente 45 µg a aproximadamente 85 µg, de aproximadamente 48 µg a aproximadamente 82 µg, de aproximadamente 85 µg a aproximadamente 160 µg, de aproximadamente 140 µg a aproximadamente 220 µg, de aproximadamente 120 µg a aproximadamente 325 µg, de aproximadamente 205 µg, de aproximadamente 320 µg, de aproximadamente 325 µg, de aproximadamente 90 µg a

aproximadamente 400 µg, de aproximadamente 95 µg a aproximadamente 170 µg, de aproximadamente 165 µg a aproximadamente 275 µg o de aproximadamente 275 µg a aproximadamente 400 µg de corticosteroide tal como budesonida, siendo dicha dosis una dosis unitaria, dosis nominal, dosis nominal disponible, dosis emitida, dosis administrada, dosis por sujeto, dosis en ojo o dosis en nariz.

Algunas realizaciones de la invención también proporcionan una dosis unitaria de una solución terapéutica de corticosteroide que comprende: aproximadamente de 32 µg a 64 µg de budesonida; SAE-CD; vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable; edetato disódico presente del aproximadamente 0,005 al aproximadamente 0,1 % en peso de la dosis unitaria de la composición terapéutica; y sorbato de potasio presente del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 0,2 % en peso de la dosis unitaria de la composición terapéutica, y en la que la solución de corticosteroide es adecuada para la administración nasal a un mamífero como una dosis unitaria.

Algunas realizaciones de la invención también proporcionan un método de tratamiento para tratar, prevenir o mejorar en un sujeto una enfermedad o un trastorno sensible a los corticosteroides, comprendiendo el método:

la medición en la nariz de un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de budesonida que es inferior a aproximadamente 320 µg al día, administrada en forma de 8 o más dosis unitarias, en el que cada dosis unitaria consiste en: aproximadamente 32 µg de budesonida; SAE-CD; edetato disódico presente del aproximadamente 0,005 al aproximadamente 0,1 % en peso de la dosis unitaria de la composición terapéutica; sorbato de potasio presente del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 0,2 % en peso de la dosis unitaria de la composición terapéutica; y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de budesonida se administra en forma de 7 dosis unitarias, 6 dosis unitarias, 5 dosis unitarias, 4 dosis unitarias, 3 dosis unitarias, 2 dosis unitarias o una dosis unitaria. En algunas realizaciones, la dosis unitaria comprende 64 µg, 96 µg, 128 µg, 160 µg, 192 µg, 224 µg, 256 µg, 288 µg o 320 µg de budesonida.

En algunas realizaciones, la solución de corticosteroide tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 4,6.

El corticosteroide puede estar presente a una concentración de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 30 mg de corticosteroide por ml de solución. Como resultado de ello, de aproximadamente 10 mg a 500 mg de SAE-CD, o de 10 mg a 250 mg de SAE-CD, o de 10 mg a 300 mg de SAE-CD por ml o por g de solución con el fin de disolver una parte sustancial del corticosteroide.

Debido al amplio intervalo de volúmenes del depósito disponibles para los dispositivos de administración y de los requisitos de dosis variables entre los corticosteroides, una formulación de la invención puede comprender de 1 µg a 20 mg de corticosteroide en 0,01 ml a 100 ml de volumen de la solución. Las composiciones de la invención pueden comprender una dosis o dosis unitaria de corticosteroide en un volumen de solución aproximado de 10 µl a 100 ml, de 10 µl a 5.000 µl, de 10 µl a 2,5 ml, de 20 µl a 5 ml, de 10 µl a 500 µl, de 10 µl a 200 µl, de 10 µl a 400 µl, de 50 µl a 50 ml, de 50 µl a 10 ml, de 50 µl a 5 ml, de 0,1 a 10 ml, de 0,1 ml a menos de 10 ml, de 0,1 ml a 7,5 ml, de 0,1 ml a 5 ml, de 0,1 ml a 3 ml, de 0,1 ml a 2 ml, de 0,1 ml a 1 ml, de 0,05 ml a 7,5 ml, de 0,05 ml a 5 ml, de 0,05 ml a 3 ml, de 0,05 ml a 2 ml, de 0,05 ml a 1 ml, de 50 µl a 137 µl, de 50 µl a 70 µl, de 137 µl a 400 µl, de 50 µl a 200 µl, 25 µl, 50 µl, 75 µl, 100 µl, 150 µl, 200 µl, 250 µl, 500 µl, 750 µl, 1 ml, 2 ml, 5 ml o 10 ml.

Un dispositivo de administración se puede adaptar para emitir de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 µl, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 ml o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 ml de una composición líquida por accionamiento o por dosis. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración comprende una boquilla que comprende una válvula. Conjuntamente, la boquilla y la válvula se pueden adaptar para liberar de 25 µl a 260 µl, de 50 µl a 137 µl, de 50 µl a 70 µl, de 137 µl a 400 µl o de 51 a 100 mg de una composición líquida de la invención.

La composición de la invención se puede envasar para un solo uso o para múltiples usos. Un envase de un solo uso comprende una sola dosis de corticosteroide y un envase de múltiples usos comprende dos o más dosis de corticosteroide. El envase puede comprender uno o más recipientes. Un recipiente puede comprender una o más dosis. Un recipiente de un solo uso comprende una sola dosis, y un recipiente de múltiples usos comprende dos o más dosis. El envase y los recipientes adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, botella, frasco, ampolla, jeringa, blíster, cápsula o recipiente soplado/llenado/sellado, y otros dispositivos tales como los detallados en los ejemplos. El envase puede estar en un sistema libre de conservantes tal como el sistema avanzado libre de conservantes de Pfeiffer o el Freepod de Valois, o en un dispositivo de pulverización de un solo uso tal como el Sistema Bidose o el sistema Unitdose de Pfeiffer.

La composición puede salir del dispositivo en forma de líquido, gel, vapor, aerosol fino, bruma, nube o columna. Dependiendo del modo de administración, la composición se puede administrar en la cavidad nasal, en las cavidades de los senos paranasales o por vía tópica en uno o ambos ojos de un sujeto.

El dispositivo de administración puede emplear un envase de un solo uso (monodosis) o de múltiples usos (multidosis). Un dispositivo de administración se puede usar repetidamente con envases y/o recipientes de un solo uso o de múltiples usos.

5 El volumen de llenado para el depósito del pulverizador nasal de dosis medida multidosis debe ser suficiente para proporcionar el número de accionamientos necesario para cebar inicialmente la bomba de pulverización, volver a
 10 cebar periódicamente la bomba y proporcionar el número deseado de dosis de una manera sistemática. Dado que las características de agotamiento (rendimiento cuando el recipiente está casi vacío) pueden variar en función del diseño de la bomba, la geometría del recipiente y la formulación, el volumen de llenado debe ser suficiente para
 15 compensar todas estas variables. Como tal, el depósito de un dispositivo de administración puede comprender un sobrellenado. Como se usa en el presente documento, "sobrellenado" es la cantidad o el porcentaje de composición extra (ya sea en términos de volumen o de peso de la composición o la cantidad de fármaco de la composición) añadido a la composición del depósito para compensar las características de agotamiento del dispositivo. En algunas realizaciones, el sobrellenado es al menos del aproximadamente 1 %, al menos del aproximadamente 2,5 %, al menos del aproximadamente 5 %, al menos del aproximadamente 7,5 %, al menos del aproximadamente 10 %, al menos del aproximadamente 15 %, al menos del aproximadamente 25 %, al menos del aproximadamente 35 %, al menos del aproximadamente 45 %, al menos del aproximadamente 50 % del volumen o peso diana de la composición en una dosis unitaria o dosis de la composición.

20 El tiempo necesario para administrar o suministrar una dosis de la invención dependerá de su modo de administración, es decir, del dispositivo de administración usado. Para la administración con un dispositivo de administración que emite de manera sustancialmente continua un aerosol durante un período de tiempo, por ejemplo, un nebulizador, el tiempo necesario para administrar o suministrar una dosis de corticosteroide es inferior a 30 min, inferior a 20 min, inferior a 10 min, inferior a 7 min, inferior a 5 minutos, inferior a 3 min o inferior a 2 min, o el
 25 tiempo es de aproximadamente 0,05 minutos a 10 minutos, de aproximadamente 0,1 min a 5 min, de aproximadamente 0,1 min a 3 min, de aproximadamente 0,1 min a 2 min, de aproximadamente 0,1 min a 1,5 min, de aproximadamente 0,5 min a aproximadamente 1,5 min o de aproximadamente 1 min. El tiempo variará de acuerdo con la dosis de agente activo, la concentración de agente activo y el volumen de composición en el depósito de un dispositivo de administración, y también dependerá del formato del dispositivo de administración, la eficacia de aerosolización y el volumen del depósito. En un dispositivo de administración dado, cuanto menor sea el volumen de la composición líquida, más rápido se administrará o suministrará una dosis correspondiente de agente activo. Cuanto mayor sea la concentración del agente activo en la composición, más rápido se podrá administrar o suministrar la dosis del agente activo.

35 Para los dispositivos de administración de volumen medido (o peso medido) que generan una columna de aerosol por accionamiento, por ejemplo, pulverizador de bomba de botella exprimible, pulverizador de bomba, atomizador, el tiempo para la administración de una dosis es simplemente el tiempo necesario para efectuar uno, dos o más accionamientos del dispositivo en una o ambas fosas nasales de un sujeto o aproximadamente el tiempo requerido por un sujeto para efectuar una sola aspiración (de aproximadamente 1 segundo a 3 segundos, o de 1 segundo a 5 segundos).

La formulación de la invención se puede usar para administrar dos o más agentes activos diferentes (principios activos, agentes terapéuticos, etc.). Mediante la presente formulación, se pueden proporcionar combinaciones particulares de agentes activos. Algunas combinaciones de agentes activos incluyen: 1) un primer fármaco de una
 45 primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de la misma clase terapéutica; 2) un primer fármaco de una primera clase terapéutica y un segundo fármaco diferente de una clase terapéutica diferente; 3) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene aproximadamente la misma actividad biológica; 4) un primer fármaco que tiene un primer tipo de actividad biológica y un segundo fármaco diferente que tiene un segundo tipo de actividad biológica diferente. Los ejemplos de combinaciones de
 50 agentes activos se describen en el presente documento.

Un corticosteroide, tal como budesonida, se puede administrar en forma de su par de isómeros o isómero único y en combinación con uno o más de otros fármacos (principios activos, agentes terapéuticos, agentes activos, etc., siendo las expresiones usadas indistintamente en el presente documento a menos que se especifique lo contrario).
 55 Dichos otros medicamentos incluyen: agonistas de los receptores adrenérgicos B₂, anestésico tópico, agonista del receptor D₂, agente anticolinérgico, agente antiinfeccioso, antibiótico, agente antifúngico; hormonas tales como insulina, hormona de crecimiento, factor de liberación de hormona de crecimiento, glucagón, somatostatina, gonadotropina coriónica, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e interferón; agentes antiinflamatorios tales como aspirina, aminopirina, acetaminofeno, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, colchicina, sulpirina, ácido mefenámico, fenacetina, fenilbutazona, ácido flufenámico y probenecid; antibióticos tales como penicilina o sus derivados, cefalosporina o sus derivados; eritromicina, tetraciclina, furadiomicina, leucomicina; agentes quimioterapéuticos tales como sulfatiazol y nitrofurazona; agentes cardíacos tales como digitalis y digoxina; agentes vasodilatadores tales como nitroglicerina y clorhidrato de papaverina; agentes contra la tos tales como codeína; azulen; fenovalina; pepsina; enzimas tales como clorhidrato de lisozima; otros agentes sistémicos tales como antihipertensivos y
 60 diuréticos; tranquilizantes; hormona sexual; vitamina; medicamentos contra las úlceras; analgésico; descongestionante; expectorante; antitusivo; agente antihistamínico; broncodilatador; anestésico tópico; agentes

sensoriales; agentes para el cuidado oral; diversos agentes respiratorios; agente gastrointestinal; y combinaciones de los mismos.

Los agonistas de los receptores adrenérgicos B₂ para su uso en combinación con las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, albuterol (α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); Bambuterol (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-fenilenéster de ácido dimetilcarbámico); Bitolterol (4-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,2-fenilenéster de ácido 4-metilbenzoico); Broxaterol (3-bromo- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-5-isoxazolmetanol); Isoproterenol (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-benceno-diol); Trimetoquinol (1,2,3,4-tetrahidro-1-((3,4-,5-trimetoxifenil)-metil)-6,7-isoquinolindiol); Clenbuterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenometanol); Fenoterol (5-(1-hidroxi-2-((2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); Formoterol (2-hidroxi-5-((1*R,S*)-1-hidroxi-2-(((1*R,S*)-2-(*p*-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)formanilida); (*R,R*)-Formoterol; Desformoterol ((*R,R*) o (*S,S*)-3-amino-4-hidroxi- α -(((2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil)amino)metil)bencenometanol); Hexoprenalina (4,4'-(1,6-hexano-diil)-bis(imino(1-hidroxi-2,1-etanodiil)))bis-1,2-bencenodiol); Isoetarina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-1,2-bencenodiol); Isoprenalina (4-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,2-bencenodiol); Metaproterenol (5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)etil)-1,3-bencenodiol); Picumeterol (4-amino-3,5-dicloro- α -(((6-(2-(2-piridinil)etoxi)hexil)-amino)metil)bencenometanol); Pirbuterol (α^6 -(((1,1-dimetiletil)-amino)metil)-3-hidroxi-2,6-piridinmetanol); Procaterol (((*R*^{*},*S*^{*})-(±)-8-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((1-metiletil)amino)butil)-2(1*H*)-quinolinona); Reproterol ((7-(3-((2-(3,5-dihidroxifenil)-2-hidroxietil)amino)-propil)-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1*H*-purin-2,6-diona); Rimiterol (4-(hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-bencenodiol); Salbutamol ((±)- α^1 -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol); (*R*)-Salbutamol; Salmeterol ((±)-4-hidroxi- α^1 -(((6-(4-fenilbutoxi)hexil)-amino)metil)-1,3-bencenodimetanol); (*R*)-Salmeterol; Terbutalina (5-(2-((1,1-dimetiletil)amino)-1-hidroxietil)-1,3-bencenodiol); Tulobuterol (2-cloro- α -(((1,1-dimetiletil)amino)metil)bencenometanol); y TA-2005 (clorhidrato de 8-hidroxi-5-((1*R*)-1-hidroxi-2-(*N*-((1*R*)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)amino)etil)carbostirilo).

Los agonistas del receptor de la dopamina (D₂) incluyen, pero sin limitación, Apomorfina ((*r*)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4*H*-dibenzo[de,gl]quinolin-10,11-diol); Bromocriptina ((5' α)-2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metil-propil)ergotaman-3',6',18-triona); Cabergolina ((8 β)-*N*-(3-(dimetilamino)propil)-*N*-((etilamino)carboni-1)-6-(2-propenil)ergolin-8-carboxamida); Lisurida (*N*'-((8- α)-9,10-didehidro-6-metilelgolin-8-il)-*N,N*-dietilurea); Pergolida ((8- β)-8-((metiltio)metil)-6-propilergolina); Levodopa (3-hidroxi-L-triosina); Pramipexol ((*s*)-4,5,6,7-tetrahidro-*N*⁶-propil-2,6-benzotiazoldiamina); Clorhidrato de Quinpirol (clorhidrato de *trans*-(-)-4a*R*-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-5-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*g*]quinolina); Ropinirol (4-(2-(dipropilamino)etil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona); y Talipexol (5,6,7,8-tetrahidro-6-(2-propenil)-4*H*-tiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amina). Otros agonistas del receptor de la dopamina D₂ para su uso en el presente documento se desvelan en la publicación de solicitud de patente Internacional N° WO 99/36095, cuya divulgación pertinente se incorpora en el presente documento por referencia.

Los agentes anticolinérgicos para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, metilnitrato de atropina, sulfato de atropina, ipratropio, extracto de belladona, escopolamina, metobromuro escopolamina, metobromuro de homatropina, hiosciamina, isopriopramida, orfenadrina, cloruro de benzalconio, bromuro de tiotropio y bromuro de glicopirronio. En ciertas realizaciones, las composiciones contienen un agente anticolinérgico tal como bromuro de ipratropio o bromuro de tiotropio, a una concentración de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 5 mg/ml o de aproximadamente 50 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml. En otras realizaciones, las composiciones para su uso en los métodos de la presente invención contienen un agente anticolinérgico que incluye bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio, a una concentración de aproximadamente 83 µg/ml o de aproximadamente 167 µg/ml.

Otros principios activos para su uso en el presente documento en la terapia combinada incluyen, pero sin limitación, inhibidores de IL-5 tales como los desvelados en las patentes de Estados Unidos N° 5.668.110, N° 5.683.983, N° 5.677.280, N° 6.071.910 y N° 5.654.276, cuyas divulgaciones pertinentes se incorporan en el presente documento por referencia; moduladores antisentido de IL-5 tales como los desvelados en la patente de EE.UU. N° 6.136.603, cuya divulgación pertinente se incorpora en el presente documento por referencia; milrinona (1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-[3,4'-bipiridin]-5-carbonitrilo); lactato de milrinona; inhibidores de triptasa tales como los desvelados en la patente de EE.UU. N° 5.525.623, cuya divulgación pertinente se incorpora en el presente documento por referencia; antagonistas de los receptores de taquiquinina tales como los desvelados en las patentes de EE.UU. N° 5.691.336, N° 5.877.191, N° 5.929.094, N° 5.750.549 y N° 5.780.467, cuyas divulgaciones pertinentes se incorporan en el presente documento por referencia; antagonistas de los receptores de leucotrienos tales como montelukast sódico (SingularTM, ácido *R*-(*E*)-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]-fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]-ciclopropano-acético, sal monosódica), inhibidores de la 5-lipoxigenasa tales como zileuton (ZyfloTM, Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill) y anticuerpos anti-IgE tales como XolairTM (anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE (CGP 51901; IGE 025A; rhuMAb-E25), Genentech, Inc., South San Francisco, CA) y anestésicos tópicos tales como la lidocaína, *N*-arilamida, aminoalquilbenzoato, prilocaína, etidocaína (patentes de EE.UU. N° 5.510.339, N° 5.631.267 y N° 5.837.713, cuyas descripciones relevantes se incorporan en el presente documento por referencia).

Los analgésicos útiles para la presente invención incluyen cualquier analgésico narcótico y no narcótico tal como mentol, acetaminofeno, AINE, salicilatos incluyendo aspirina (ácido acetilsalicílico), salsalato, salicilato de sodio, diflunisal, etc. y mezclas de los mismos, indometacina e isómeros ópticamente activos o racematos o metabolitos activos de los AINE (los AINE incluyen derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido fenámico, derivados de ácido bifenilcarboxílico y oxicamos) incluyendo fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, oxaprozina, etodolac, indometacina, ketorolaco, nabumetona, sulindaco, tolmetina, meclofenamato, ácido mefenámico, piroxicam, bromfenaco, carprofeno, ácido tiaprofénico, cicloprofeno, diclofenaco, benzidomina, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Todos ellos, así como los intervalos de dosificación aceptables, se describen en: patente de EE.UU. N° 4.749.720 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988; patente de EE.UU. N° 4.749.721 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988; patente de EE.UU. N° 4.749.722 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988; patente de EE.UU. N° 4.749.723 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988; patente de EE.UU. N° 4.749.711 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988, patente de EE.UU. N° 4.749.697 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 7 de junio de 1988, patente de EE.UU. N° 4.783.465 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 8 de noviembre de 1988, patente de EE.UU. N° 4.619.934 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 28 de octubre de 1986, patente de EE.UU. N° 4.840.962 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 20 de junio de 1989; patente de EE.UU. N° 4.906.625 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 6 de marzo de 1990; patente de EE.UU. N° 5.025.019 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 18 de junio de 1991; patente de EE.UU. N° 4.552.899 concedida a Sunshine *et al.*, publicada el 12 de noviembre de 1985; "Facts and Comparisons", 1998, pág. 242-260, la totalidad de las cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

Los descongestionantes usados en las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, fenilefrina, epinefrina, efedrina, nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, propilhexedrina, tetrahidrozolina, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Los expectorantes (también conocidos como agentes mucolíticos) usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, guaifenesina, glicerol yodado, guayacolato de glicerilo, hidrato de terpina, cloruro de amonio, *N*-acetilcisteína y bromhexina, ambroxol, yoduro, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Los antitusivos usados en la presente invención incluyen, por ejemplo, mentol (también se puede usar como un analgésico), dextrometorfano, clofedianol, carbetapentano, caramifeno, noscapina, difenhidramina, codeína, hidrocodona, hidromorfona, fominoben, benzonatato, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agente antihistamínico usado en la presente invención incluyen antihistamínicos tanto sedantes como no sedantes, tales como difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, doxilamina, tripelenamina, heptadina, carbinoaxima, bromdifenhidramina, hidroxizina, pirilamina, acrivastina, AHR-11325, fenindamina, astemizol, azatadina, azelastina, cetirizina, carebastina, efletirizina, mapinastina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, lodoxina, loratadina, descarboetoxiloratadina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, setastina, tazifilina, temelastina, terfenadina, tripelenamina, carboxilato de terfenadina, feniltoloxamina, feniramina, antazolina, bilastina, besilato de bepotastina, rupatadina, emedastina, tecastemizol, epinastina, levocetirizina, mizolastina, noberastina, norastemizol, olopatadina, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos, isómeros o racematos ópticamente activos, y mezclas de los mismos. Todos estos antihistamínicos, así como sus intervalos de dosis aceptables, se describen en: las patentes de EE.UU. concedidas a Sunshine *et al.* enumeradas anteriormente en el apartado de analgésicos; "Facts and Comparisons", 1998, pág. 188-195, la totalidad de las cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. Los antihistamínicos son muy fáciles de obtener en el mercado. La invención incluye realizaciones en las que el antihistamínico es azelastina, olopatadina, cetirizina o loratadina. La azelastina (4-[(4-clorofenil)metil]-2-(1-metilacepan-4-il)-ftalazin-1-ona) es un antihistamínico y estabilizador de los mastocitos disponible en el mercado como ASTELIN® (MedPointe Inc., Cranbury, NJ; MEDA Pharmaceuticals, Solna, Suecia) y está indicado para el tratamiento de la fiebre del heno, las alergias estacionales y la conjuntivitis alérgica. La olopatadina también es un antihistamínico y se encuentra disponible en el mercado como PATANASE® (Alcon. Ft. Worth, TX). Estos fármacos se administran de la siguiente manera. Las composiciones de la invención que comprenden dichos fármacos se pueden administrar de acuerdo con las pautas de dosificación que se presentan a continuación o otras pautas de dosificación desveladas en el presente documento.

Nombre genérico	Nombre comercial	Conc. del fármaco	Pauta de dosificación por ojo afectado	Fármaco total administrado al día*
Fumerato de ketotifeno	Zaditor® (Novartis)	0,025 % p/v	1 gota cada 12 horas	0,02-0,04 mg
HCl de olopatadina	Patanol®; Pataday™ (Alcon)	0,1 %; 0,2 % p/v	1-2 gotas dos veces al día; 1 gota una vez al día	0,08-0,16 mg

HCl de azelastina	Optivar® (Meda)	0,05 % p/v	1 gota dos veces al día	0,03-0,06 mg
HCl de epinastina	Elestat® (Allergan)	0,05 % p/v	1 gota dos veces al día	0,04 mg*
Difumerato de emadastina	Emadine® (Alcon)	0,05 % p/v	1 gota cuatro veces al día	0,08 mg*
HCl de levocabastina	Livostin® (Novartis)	0,05 % p/v	1 gota cuatro veces al día	0,06-0,12 mg
* Se ha encontrado que un volumen típico de una gota ocular varía de 25 a 50 µl. Por lo que si no se especifica el volumen en la etiqueta del producto, para los fines de la presente tabla, se asumió un volumen de 40 µl como se indica por un asterisco.				

En algunas realizaciones, la composición de la invención comprende una dosis o dosis unitaria de azelastina presente en una cantidad de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 275 µg, de aproximadamente 65 µg a aproximadamente 100 µg, de aproximadamente 130 µg a aproximadamente 650 µg, de aproximadamente 30 µg, de aproximadamente 65 µg, de aproximadamente 137 µg, de aproximadamente 274 µg, de aproximadamente 548 µg o de aproximadamente 1.096 µg.

En algunas realizaciones, la composición de la invención comprende una dosis o dosis unitaria de olopatadina presente en una cantidad de aproximadamente 330 µg a aproximadamente 5.500 µg, de aproximadamente 330 µg a aproximadamente 2.660 µg, de aproximadamente 660 µg a aproximadamente 5.320 µg, de aproximadamente 660 µg a aproximadamente 2.660 µg, de aproximadamente 550 µg a aproximadamente 1.330 µg, de aproximadamente 665 µg, de aproximadamente 130 µg, de aproximadamente 1.995 µg, de aproximadamente 2.660 µg, de aproximadamente 3.325 µg, de aproximadamente 3.990 µg, de aproximadamente 4.655 µg o de aproximadamente 5.320 µg.

En algunas realizaciones, la composición de la invención comprende una dosis o dosis unitaria de cetirizina presente en una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a 5,55 mg, de 0,25 mg a aproximadamente 4,4 mg, de 0,55 mg a 4,4 mg, de 0,55 mg a 3,3 mg, de 0,55 mg a 2,2 mg, de aproximadamente 0,55 mg, aproximadamente 1,1 mg, aproximadamente 2,2 mg, aproximadamente 3,3 mg, aproximadamente 4,4 mg o aproximadamente 5,5 mg por dosis unitaria.

Los broncodilatadores usados en la invención incluyen, por ejemplo, sulfato de terbutalina, isoetarina, aminofilina, oxtrifilina, difilina, etilnorepinefrina, isoproterenol, epinefrina, isoprenalina, metaproterenol, bitoterol, teofilina, albuterol, isoproterenol y bitartrato de fenilefrina, bitolterol, sulfato de efedrina, acetato de pirbuterol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. La totalidad de dichos broncodilatadores, así como sus intervalos de dosis aceptables, se describen en "Facts and Comparisons", 1998, pág. 173b-179e, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los anestésicos tópicos incluyen, por ejemplo, lidocaína, dibucaína, diclonina, benzocaína, butambeno, tetracaína, pramoxina, sus sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. La totalidad de dichos agentes, así como sus intervalos de dosis aceptables, se describen en "Facts and Comparisons", 1998, pág. 601-607, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los agentes sensoriales incluyen, por ejemplo, refrigerantes, agentes de salivación y agentes de calentamiento. Estos agentes están presentes en las composiciones a un nivel del aproximadamente 0,001 % al aproximadamente 10 %, preferentemente del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 1 %, en peso de la composición. Los agentes refrigerantes adecuados incluyen carboxamidas, mentoles, timol, alcanfor, capsicum, fenol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de brote de clavo de olor y hexilresorcinol, cetales, dioles, y mezclas de los mismos. Los refrigerantes pueden ser agentes de carboxamida de paramentano tales como *N*-etil-*p*-mentan-3-carboxamida (WS-3 suministrado por Sterling Organics), enseñado por la patente de EE.UU. N° 4.136.163, publicada el 23 de enero de 1979, concedida a Watson *et al.*, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Otro agente de carboxiamida de paramentano es *N*-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23", y las mezclas de WS-3 y WS-23. Otros refrigerantes adicionales se seleccionan de entre mentol, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, conocido como TK-10 suministrado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokio, Japón, glicerolacetato de mentona, conocido como MGA, fabricado por Haarmann y Reimer, lactato de mentilo, conocido como Frescolat™ fabricado por Haarmann y Reimer, y mezclas de los mismos. Otros agentes refrigerantes adicionales incluyen sulfonas y sulfóxidos cíclicos y otros, la totalidad de los cuales se describe en la patente de EE.UU. N° 4.032.661 concedida a Rowsell *et al.*, que se incorpora en el presente documento por referencia. Los términos "mentol" y "mentilo" como se usan en el presente documento incluyen isómeros dextrógiros y levógiros de dichos compuestos y sus mezclas racémicas. TK-10 se describe en detalle en la patente de EE.UU. N° 4.459.425, concedida a Amano *et al.*, e incorporada en el presente documento por referencia.

Los agentes de salivación incluyen Jambu™ fabricado por Takasago Perfumería Co., Ltd., Tokio, Japón. Los agentes de calentamiento incluyen capsicum y ésteres de nicotinato, tales como nicotinato de bencilo.

Varios agentes respiratorios incluyen, por ejemplo, antagonistas de los receptores de leucotrienos tales como zafirlukast, zileutón; productos inhalantes nasales tales como corticosteroides, otros esteroides, beclometasona, flunisolida, triamcinolona; mucolíticos tales como acetilcisteína; anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; cromoglicato sódico, nedocromil sódico; tensioactivos; y mezclas de los mismos. Dichos agentes pueden estar presentes en las composiciones a un nivel del aproximadamente 0,001 % al aproximadamente 10 %, o del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 5 % en peso de la composición.

También puede haber agentes antimicrobianos. Dichos agentes pueden incluir, pero sin limitación, triclosán, 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, según lo descrito en "The Merck Index", XI ed. (1989), pág. 1529 (Nº de entrada 9573) de la patente de EE.UU. Nº 3.506.720, y en la solicitud de patente europea Nº 0.251.591 de Beecham Group, PLC, publicada el 7 de enero de 1988; clorhexidina (Índice Merck Nº 2090.), alexidina (Índice Merck Nº 222.; hexetidina (Índice Merck Nº 4624); sanguinarina (Índice Merck Nº 8320); cloruro de benzalconio (Índice Merck Nº 1066); salicilanilida (Índice Merck Nº 8299.); bromuro de domifeno (Índice Merck Nº 3411.); cloruro de cetilpiridinio (CPC) (Índice Merck Nº 2024); cloruro de tetradecilpiridinio (TPC); cloruro de *N*-tetradecil-4-etilpiridinio (TDEPC); octenidina; delmopinol, octapinol, y otros derivados de piperidino; preparaciones de nicina, agentes de iones de cinc/estaño; antibióticos como augmentine, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina y metronidazol; nistatina, ácido tánico (forma película protectora sobre el herpes labial, las ampollas febriles y las úlceras bucales), clotrimazol, peróxido de carbamida, amlexanox (indicado para el tratamiento de úlceras aftosas); y análogos y sales de los agentes antimicrobianos antiplaca anteriores. Los agentes antimicrobianos generalmente comprenden del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 5 % en peso de las composiciones de la presente invención.

En la siguiente tabla, se enumeran ejemplos de compuestos antiinfecciosos, antibióticos y antifúngicos adecuados para su uso en combinación en una formulación de la invención. Una composición combinada de la invención puede comprender uno o más corticosteroides y uno o más de otros agentes terapéuticos, y se puede administrar de acuerdo con las pautas de dosificación que figuran a continuación u otras pautas de dosificación del presente documento.

Nombre genérico	Nombre comercial	Clase	Intervalo de dosificación
Amikacina	Amikin	Aminoglucósido	50-500 mg
Anfotericina B	Fungizone	Antifúngico	2.5-45 mg
Azitromicina	Zithromax	Macrólido	50-400 mg
Aztreonam	Azactam	Monobactámico	250-1.000 mg
Cefazolina	Ancef, Kefzol	Cefalosporina (Gen I)	250-1.000 mg
Cefepima	Maxipime	Cefalosporina (Gen IV)	125-1.000 mg
Cefonicid	Moniacid	Cefalosporina (Gen II)	250-1.000 mg
Cefoperazona	Cefobid	Cefalosporina (Gen III)	250-1.000 mg
Cefotaxima	Claforan	Cefalosporina (Gen III)	250-1.000 mg
Cefotetan	Cefotan	Cefalosporina (Cefamicina)	250-1.000 mg
Cefoxitina	Mefoxin	Cefalosporina (Cefamicina)	250-1.000 mg
Ceftazidima	Fortaz, Ceptaz	Cefalosporina (Gen III)	250-1.000 mg
Ceftizoxima	Cefizox	Cefalosporina (Gen III)	250-1.000 mg
Ceftriaxona	Rocephin	Cefalosporina (Gen III)	250-1.000 mg
Cefuroxima	Ceftin	Cefalosporina (Gen II)	100-600 mg
Cefapirina	Cefadyl	Cefalosporina (Gen I)	250-1.000 mg
Ciprofloxacina	Cipro	Quinolona	25-200 mg
Clindamicina	Cleocin	Lincosamida	50-600 mg
Doxiciclina	Vibramycin	Tetraciclina	10-100 mg
Fluconazol	Diflucan	Antifúngico	12,5-150 mg

Gentamicina	Garamycin	Aminoglucósido	10-200 mg
Itraconazol	Sporanox	Antifúngico	12,5-150 mg
Levofloxacina	Levaquin	Quinolona	40-200 mg
Meropenem	Merrin	Carbapenémico	200-750 mg
Mezlocillina	Mezlin	Penicilina	300-1.500 mg
Miconazol	Monistat	Antifúngico	12,5-300 mg
Nafcilina	Nafcil	Penicilina	100-1.000 mg
Ofloxacina	Floxin	Quinolona	25-200 mg
Piperacilina	Pipracil	Penicilina	100-1.000 mg
Rifampina	Rifadin	Varias	500-5.000 mg
Ticarcilina + Clavulanato	Timentin	Penicilina	500-5.000 mg
Tobramicina	Nebcin	Aminoglucósido	10-200 mg
Vancomicina	Vancocin	Antifúngico	50-400 mg

Otros agentes antifúngicos adecuados incluyen butoconazol, econazol, oxiconazol, sulconazol, tioconazol, posaconazol, terconazol, tiniconazol, voriconazol, anidulafungina (LY303366, VER-002), micafungina (FK463), equinocandinas, antifúngicos peptídicos cíclicos, triazoles, genaconazol, ravuconazol, TAK-457 y TAK-456, ZD0870, UR-9625, UR-9746, UR-975 1 y UR-9825, T-8581, CS-758, SS-750, equinocandina B (A30912A), Cilofungina (LY 121 01 9), FR901379 (péptido de tipo equinocandina, WF11899A), FR901469 (lipopeptidolactona), FR131535, FR203903, aculeacina A-G, mulundocandina, esporiofungina, pneumocandina A, S3 17941F1, corinecandina, Mer-WF3010, fusacandina, artriquitina, furanocandina, azalomycinas, LY 329960, DB 289, aminocandina, naftifina, terbinafina, caspofungina, nistatina, flucitosina, griseofulvina y sus mezclas.

La cantidad y/o concentración de corticosteroide y/u otro agente terapéuticamente eficaz en una dosis unitaria o dosis de la composición pueden ser como se especifica en el presente documento o como están habitualmente presentes en las formas de dosificación conocidas que comprenden los mismos fármacos.

El corticosteroide y/u otro agente terapéuticamente eficaz, si está presente, se puede/n administrar a un sujeto que lo necesita de acuerdo con una pauta de dosificación como la descrita en el presente documento o como la reconocida en la técnica como adecuada para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un síntoma terapéuticamente sensible al corticosteroide y/o al otro agente terapéuticamente eficaz.

Los métodos de la invención pueden comprender además la administración de un agente terapéuticamente eficaz adicional. En algunas realizaciones, el corticosteroide y el agente terapéuticamente eficaz adicional se administran simultáneamente, secuencialmente o por separado.

La dosificación, el uso y la administración de los agentes terapéuticos desvelados en el presente documento pretenden seguir en general las directrices establecidas en "Physician's Desk Reference", LV edición (Thompson Healthcare, Montvale, NJ, 2005), cuya divulgación pertinente se incorpora en el presente documento por referencia. La cantidad de fármaco incluida en las composiciones de la presente invención será cualquier cantidad que sea terapéuticamente eficaz, y dependerá de una serie de factores, incluyendo la identidad y potencia del fármaco seleccionado, el trastorno que se esté tratando, la salud del sujeto que se esté tratando y otros de dichos factores comunes en la industria farmacéutica para la prescripción de fármacos a un sujeto. Los fármacos generalmente se administrarán de acuerdo con sus pautas de dosificación conocidas tales como las desveladas en el "Pharmaceutical Desk Reference", o aquellas reconocidas como adecuadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (EE.UU.), la Agencia Europea de Medicamentos (Europa), el Instituto Nacional de Ciencias de la Salud (Japón) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.

Los ejemplos no limitantes de las composiciones de la invención que comprenden un corticosteroide y otro agente activo pueden comprender los siguientes componentes.

FORMA	Corticosteroide (A)	Otro agente activo (B)
I	Budesonida	Olopatadina*
II	Budesonida	Azelastina*

III	Budesonida	Azitromicina
IV	Budesonida	Voriconazol
V	Budesonida	Azitromicina y voriconazol
VI	Furoato de mometasona	Azelastina*
VII	Furoato de mometasona	Olopatadina*
VIII	Furoato de mometasona	Azitromicina
IX	Propionato de fluticasona	Loratadina
X	Propionato de fluticasona	Desloratadina
XI	Propionato de fluticasona	Cetirizina*
XII	Propionato de fluticasona	Azelastina*
XIII	Propionato de fluticasona	Olopatadina*
XIV	Furoato de fluticasona	Azelastina*
XV	Furoato de fluticasona	Olopatadina*
XVI	Ciclesonida	Azelastina*
XVII	Ciclesonida	Olopatadina*
* Indica el uso como su sal, por ejemplo, sal clorhidrato, o base libre		

Una formulación combinada de la invención puede comprender uno o más corticosteroides y uno o más segundos agentes terapéuticos (activos) seleccionados de entre azitromicina, clinafloxacin, gemifloxacin (Factive®), moxifloxacin (Avelox®), gatifloxacin (Tequin®, Zymar®), sitafloxacin, roxitromicina, norfloxacin, clorhidrato de cetirizina, desloratadina, clorhidrato de fexofenadina, natamicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, capsaicina, benzocaína, clorhidrato de tetrahidrozolina, HCl de oximetazolina, epinefrina, zileutón, cromoglicato sódico, triazolam, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un isómero del mismo.

Una composición que comprende un corticosteroide y otro agente activo se puede preparar de acuerdo con los siguientes ejemplos. En algunas realizaciones, la SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver el corticosteroide y el otro agente activo. En otras realizaciones, la SAE-CD está presente en una cantidad suficiente para disolver el corticosteroide o el otro agente activo.

Dependiendo del otro agente activo usado, puede o no puede unirse de forma competitiva contra el corticosteroide a la SAE-CD. En algunas realizaciones, la SAE-CD tiene una constante de unión en equilibrio más alta para el otro agente activo de la que tiene para el corticosteroide. En algunas realizaciones, la SAE-CD tiene una constante de unión en equilibrio para el corticosteroide más alta de la que tiene para el otro agente activo. En algunas realizaciones, la SAE-CD tiene aproximadamente la misma constante de unión en equilibrio para el otro agente activo que la que tiene para el corticosteroide. Como alternativa, el otro agente activo no se une a la CD-SAE, aunque el corticosteroide sí lo hace. Por consiguiente, la invención proporciona realizaciones en las que la SAE-CD disuelve el corticosteroide, el otro agente activo o una combinación de los mismos. La invención también proporciona realizaciones en las que la SAE-CD disuelve al menos una parte importante del corticosteroide, el otro agente activo o una de cada uno. La invención también proporciona realizaciones en las que la SAE-CD no disuelve el otro agente activo.

La relación molar del SAE-CD con respecto al corticosteroide y del SAE-CD con respecto al otro agente activo puede variar según sea necesario para proporcionar una formulación combinada como se describe en el presente documento. Por lo general, la SAE-CD está presente en exceso molar con respecto al corticosteroide, el otro agente activo o ambos.

Una composición de la invención puede comprender SAE-CD, corticosteroide, vehículo líquido acuoso y un antihistamínico. En algunas realizaciones, la composición contiene SAE-CD, budesonida, agua (o tampón acuoso) y azelastina. El Ejemplo 14 detalla la preparación de una composición de este tipo. Se prepararon otras soluciones de azelastina en tampón con cantidades variables de SAE-CD, en ausencia de la budesonida, y se exploraron con un espectrómetro UV. Se representó gráficamente el cambio en la absorción en función de la concentración de SAE-CD y se usó para determinar la constante de unión en equilibrio de la azelastina con SAE-CD, de acuerdo con la ecuación de Benesi-Hildebrand. La constante de unión en equilibrio de la azelastina con el captisol resultó ser de

aproximadamente 10.000 a pH 4,5. La constante de unión para la budesonida en condiciones similares resultó ser de aproximadamente 1.000. Por lo tanto, la azelastina competirá con la budesonida, u otro corticosteroide, para unirse con la SAE-CD. Por consiguiente, se puede aumentar la cantidad de SAE-CD presente para permitir la disolución completa de ambos fármacos.

La constante de unión en equilibrio del corticosteroide puede cambiar cuando hay un segundo agente activo presente en una composición de la invención. Dado que el clorhidrato de azelastina (AZ-HCl) tiene una constante de unión aproximadamente 10 veces superior para la SBE- β -CD que la budesonida (BUD), la cantidad de SBE- β -CD presente en una composición acuosa de los tres necesita ser suficiente para disolver ambos fármacos. El Ejemplo 19 detalla un procedimiento para la determinación de la solubilidad de fase de la budesonida en presencia de cantidades variables de azelastina. Los resultados se representan en las Fig. 11A (para la SBE- β -CD) y 11B (para la SBE- β -CD y SBE- γ -CD). La Fig. 11A es una gráfica de la solubilidad de fase de la BUD en función de la concentración de AZ-HCl en solución en presencia de CAPTISOL 20-40 mM. Los datos indican que la concentración de BUD a la solubilidad de saturación disminuye a medida que aumenta la concentración de AZ-HCl. La Fig. 11B es una gráfica de la solubilidad de fase de la BUD en función de la concentración de SBE- β -CD o SBE- γ -CD en solución usando diversas concentraciones diferentes de AZ-HCl (1,00 a 2,75 mg/ml). Los datos indican que la concentración de BUD a la solubilidad de saturación disminuye a medida que aumenta la concentración de AZ-HCl, y que se requieren concentraciones más altas de SBE-CD para disolver la BUD al aumentar la concentración de AZ-HCl. Por lo tanto, el aumento de la cantidad de AZ-HCl en la solución disminuye la solubilidad global de la BUD. La constante de estabilidad del complejo en equilibrio entre la azelastina y SBE- β -CD es sorprendentemente aproximadamente 5 veces superior a la existente entre la azelastina y SBE- γ -CD ($\sim 10.000 \text{ M}^{-1}$ frente a 2.200 M^{-1}), mientras que la constante de estabilidad del complejo en equilibrio para la budesonida con SBE- β -CD es la mitad de la constante de estabilidad del complejo en equilibrio para la budesonida con SBE- γ -CD (es decir, 1.000 M^{-1} frente a 2.000 M^{-1}). Sorprendentemente, la cantidad nominal de SBE- β -CD requerida para disolver una dosis similar de budesonida en presencia de azelastina es superior a la necesaria en ausencia de azelastina, así como superior al aumento requerido si la ciclodextrina fuera SBE- γ -CD. Por lo tanto, es ventajoso preparar composiciones en solución de estas combinaciones usando SBE- γ -CD debido a la eficacia de interacción para requerir menos de una SAE $\times$ CD frente a otra SAE γ CD diferente para disolver cantidades similares de sustancias activas en presencia de la otra.

En algunas realizaciones de la invención, las concentraciones de budesonida, azelastina (base libre o sal HCl) y SAE-CD (por ejemplo, SBE-CD) en la composición son las siguientes:

- a) la budesonida está presente a una concentración de aproximadamente 0,627 mg/g (32 μg /51 mg), aproximadamente 0,457 mg/ml (32 μg /70 μl), 0,320 mg/ml (32 μg /100 μl), aproximadamente 0,320 mg/g (32 μg /100 μl), de 0,04 mg/ml a 2 mg/ml, o de 0,04 mg/ml a 1 mg/ml;
- b) la azelastina está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 2,75 mg/ml, aproximadamente 0,137 mg/51 mg, aproximadamente 0,137 mg/0,137 ml, aproximadamente 0,137 mg/0,050 ml, aproximadamente 0,137 mg/0,070 ml, aproximadamente 0,137 mg/0,1 ml o aproximadamente 1 mg/ml a 10 mg/ml (0,137 mg/0,020 ml); y/o
- c) SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml o aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/g.

En algunas realizaciones, las concentraciones de budesonida, azelastina y SAE-CD en la composición son como se expone en la siguiente tabla.

[budesonida]	[azelastina]	[SBE-CD]
32 μg /51 mg de composición	137 μg /51 mg de composición	7 mg/51 mg
32 μg /70 μl de composición	137 μg /70 μl de composición	7 mg/70 μl
32 μg /100 mg de composición	137 μg /100 mg de composición	7 mg/100 mg
0,04 a 2 mg/ml de composición	1 a 10 mg/ml de composición	10 a 500 mg/ml de composición (o por g de composición)

En algunas realizaciones de la invención, las concentraciones de budesonida, olopatadina (base libre o sal HCl) y SAE-CD (por ejemplo, SBE-CD) en la composición son las siguientes:

- a) la budesonida está presente a una concentración de aproximadamente 0,627 mg/g (32 µg/51 mg), aproximadamente 0,457 mg/ml (32 µg/70 µl), 0,320 mg/ml (32 µg/100 µl), aproximadamente 0,320 mg/g (32 µg/100 mg), de 0,04 mg/ml a 2 mg/ml, o de 0,04 mg/ml a 1 mg/ml;
- b) la olopatadina está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 0,665 mg/0,10 ml, aproximadamente 0,665 mg/0,70 ml, aproximadamente 0,665 mg/0,50 ml, 5,32 mg/0,2 ml o aproximadamente 6,5 mg/5 ml; y/o
- c) la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml o aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/g.

En algunas realizaciones de la invención, las concentraciones de budesonida, cetirizina (base libre o sal HCl) y SAE-CD (por ejemplo, SBE-CD) en la composición son las siguientes:

- a) la budesonida está presente a una concentración de aproximadamente 0,627 mg/g (32 µg/51 mg), aproximadamente 0,457 mg/ml (32 µg/70 µl), 0,320 mg/ml (32 µg/100 µl), aproximadamente 0,320 mg/g (32 µg/100 ml), de 0,04 mg/ml a 2 mg/ml o de 0,04 mg/ml a 1 mg/ml;
- b) la cetirizina está presente a una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 0,55 a aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,2 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 7 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 1,1 mg/0,1 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,05 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,70 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,2 ml o aproximadamente 2,2 mg/5 ml; y/o
- c) la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml o aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/g.

En algunas realizaciones de la invención, las concentraciones de furoato de mometasona, olopatadina (base libre o sal HCl) y SAE-CD (por ejemplo, SBE-CD) en la composición son las siguientes:

- a) el furoato de mometasona está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml (50 µg/100 µl), aproximadamente 0,71 mg/ml (50 µg/70 µl), aproximadamente 1,0 mg/ml (50 µg/100 µl), aproximadamente 1,0 mg/ml (200 µg/200 µl) o aproximadamente 0,1 mg/ml (500 µg/5.000 µl);
- b) la olopatadina está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 6 a aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 0,665 mg/0,10 ml, aproximadamente 0,665 mg/0,70 ml, aproximadamente 0,665 mg/0,50 ml, 5,32 mg/0,2 ml o aproximadamente 6,5 mg/5 ml; y/o
- c) SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml o aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/g.

En algunas realizaciones de la invención, las concentraciones de propionato de fluticasona, cetirizina (base libre o sal HCl) y SAE-CD (por ejemplo, SBE-CD) en la composición son las siguientes:

- a) el propionato de fluticasona está presente a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml (50 µg/100 µl), aproximadamente 0,71 mg/ml (50 µg/70 µl), aproximadamente 1,0 mg/ml (50 µg/100 µl), aproximadamente 1,0 mg/ml (200 µg/200 µl) o aproximadamente 0,1 mg/ml (500 µg/5.000 µl);
- b) la cetirizina está presente a una concentración de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2,2 mg/ml, aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 2 a aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 7 a aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 1,1 mg/0,1 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,05 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,70 ml, aproximadamente 1,1 mg/0,2 ml o aproximadamente 2,2 mg/5 ml; y/o
- c) la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/ml o aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/g.

Las realizaciones de la presente invención permiten la preparación de composiciones combinadas (aquellas que contienen dos o más agentes activos (agentes terapéuticos)) de varias maneras:

- 1) Mezcla de soluciones listas para usar de un segundo agente terapéutico con una solución lista para usar de un corticosteroide en SAE-CD;
- 2) Mezcla de soluciones listas para usar de un segundo agente terapéutico con una solución concentrada de un corticosteroide disuelto usando SAE-CD;
- 3) Mezcla de una solución lista para usar de un segundo agente terapéutico con SAE-CD sustancialmente seca y

un corticosteroide sustancialmente seco;

4) Mezcla de una solución lista para usar de un segundo agente terapéutico con una mezcla sustancialmente seca de SAE-CD y un corticosteroide o más convenientemente una cantidad medida previamente de la mezcla en un recipiente unitario tal como una cápsula (vaciar una cápsula en la solución lista para usar);

5) Mezcla de una solución lista para usar de un corticosteroide tal como budesonida con un segundo agente terapéutico sustancialmente seco; o

6) Disolución de un segundo agente terapéutico sustancialmente seco y una SAE-CD sustancialmente seca más un corticosteroide sustancialmente seco.

Los materiales usados en el presente documento se pueden usar en forma micronizada o no micronizada y en forma cristalina, polimórfica o amorfa. Esto se cumple particularmente para los corticosteroides y otros principios activos.

Es bien sabido por los expertos habituales en la materia que las soluciones o los polvos anteriores pueden contener opcionalmente otros ingredientes tales como tampones y/o ajustadores de la tonicidad y/o antimicrobianos y/o aditivos u otros excipientes tales como los expuestos en el presente documento o como los que se usan actualmente en formulaciones líquidas administradas por vía nasal.

Una enfermedad, un síntoma o un trastorno sensible a los corticosteroides son aquellos en los que un sujeto que los padece recibirá un beneficio clínico tras la administración de un corticosteroide de acuerdo con la invención. Un tipo de enfermedad, síntoma o trastorno sensible a los corticosteroides es cualquier enfermedad, síntoma o trastorno alérgicos y/o inflamatorio. Los ejemplos incluyen síntomas nasales, síntomas no nasales, síntomas oculares, rinitis aguda o crónica, pólipos nasales, pólipos postquirúrgicos, apnea obstructiva del sueño, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media serosa, trastornos del sueño, somnolencia diurna, ronquidos, cefalea en racimo, forúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinusal, síndrome de la nariz seca, hemorragia nasal, herpes, sarcoidosis, fibrosis, cáncer, reacción autoinmune o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la rinitis aguda o crónica se selecciona del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis no alérgica perenne, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis por el polen de gramíneas, fiebre del heno, bloqueo nasal, congestión nasal, rinitis vasomotora, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el síntoma nasal es rinorrea, congestión nasal, picor nasal, estornudos, obstrucción nasal o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el síntoma no nasal es picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos rojos/ardor, picazón de oídos y paladar, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la invención excluye un método de o un sistema para el tratamiento del asma, asma alérgica, rinosinusitis y/o sinusitis.

La conjuntivitis es una inflamación de la conjuntiva, la membrana que recubre la superficie externa del ojo, y la mayoría de las veces está causada por una reacción alérgica. La conjuntivitis alérgica es una de las afecciones oculares más comunes en niños y adultos con síntomas que incluyen picor, escozor, ardor, enrojecimiento, lagrimeo e hinchazón de los párpados y la parte blanca de los ojos. La conjuntivitis alérgica se asocia más con la rinitis alérgica (fiebre del heno) y puede estar asociada con el asma.

La rinitis alérgica es una de las enfermedades atópicas más crónicas que se asocia con un coste considerable y comorbilidad. La rinitis alérgica se inicia por una respuesta mediada por IgE a los alérgenos y genera la consiguiente liberación de mediadores preformados y sitocinas, que inducen el reclutamiento de células inflamatorias y su activación en el órgano diana. La rinitis alérgica estacional (RAE), desencadenada por el polen de árboles, pastos y malezas, se caracteriza por estornudos, congestión nasal, picor nasal, rinorrea y prurito, y ojos enrojecidos llorosos.

La caspa animal, el moho, el polvo y los ácaros del polvo también pueden desencadenar los síntomas de la rinitis. La rinitis no alérgica también puede ser inducida por virus y factores ambientales tales como toxinas y el humo del tabaco.

Los corticosteroides también se pueden usar para tratar afecciones oculares tales como: (1) afecciones inflamatorias, incluyendo las afecciones de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo, tal como conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclotos, conjuntivitis infecciosa seleccionada; (2) lesiones corneales incluyendo lesiones producidas por compuestos químicos, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de cuerpos extraños; y (3) dolor ocular y ardor/escozor tras una cirugía ocular tal como la cirugía refractiva corneal.

Las composiciones de la invención generalmente pueden tener un período de caducidad de almacenamiento de 6 meses. En este caso, el período de caducidad se determina solo en lo que respecta al aumento en la cantidad de degradación de subproductos por el corticosteroide o una reducción en la cantidad de corticosteroide que queda en la composición. Por ejemplo, para una composición que tiene un período de caducidad de al menos seis meses, la composición no demostrará un aumento inaceptable ni sustancial en la cantidad de productos de degradación

durante el período de almacenamiento de al menos seis meses. Los criterios para un período de caducidad aceptable se establecen según sea necesario de acuerdo con un determinado producto y sus requisitos de estabilidad de almacenamiento. En otras palabras, la cantidad de productos de degradación de una composición que tiene un período de caducidad aceptable no aumentará más allá de un valor predeterminado durante el período previsto de almacenamiento. Por otro lado, la cantidad de productos de degradación de una composición que tiene un período de caducidad de almacenamiento inaceptable aumentará más allá del valor predeterminado durante el período previsto de almacenamiento.

Se puede seguir el método del Ejemplo 3 para determinar la estabilidad del agente activo en la solución. El período de caducidad se puede definir como el tiempo hasta la pérdida de menos del aproximadamente 10 %, menos del aproximadamente 5 %, menos del aproximadamente 3 %, menos del aproximadamente 2 % o menos del aproximadamente 1 % de potencia. En las condiciones ensayadas, la pérdida de potencia fue de primer orden. El período de caducidad de una solución nasal de budesonida CAPTISOL-ENABLED (una solución que comprende budesonida y SBE7- β -CD) es superior a aproximadamente 3 años a un pH entre 4 y 5, es decir, de aproximadamente 90 meses a pH 4,0 y aproximadamente 108 meses a pH 5,0 sin la necesidad de añadir cualquier otro estabilizador tal como EDTA, en agua en presencia del aproximadamente 5 % p/v de SAE-CD.

La SAE-CD también es capaz de estabilizar los isómeros de budesonida en diferentes grados. La SBE7- β -CD estabilizó ambos isómeros *R* y *S* de budesonida en soluciones tanto a pH 4 como 6. La relación con/sin CAPTISOL de las constantes de velocidad fue muy inferior a 1 a todas las temperaturas. La SBE7- β -CD tuvo un mayor efecto sobre la estabilidad de ambos isómeros *R* y *S* a pH 6 que a pH 4. A una temperatura dada, la relación de las constantes de velocidad con/sin SBE7- β -CD fue menor a pH 6 que a pH 4. Aunque SBE7- β -CD estabilizó ambos isómeros, el isómero *S* pareció estabilizarse hasta un grado incluso superior al isómero *R*. A todas las temperaturas y valores de pH ensayados, la relación de las constantes de velocidad con/sin SBE7- β -CD fue menor para el isómero *S*. El grado de estabilización efectuado por SBE7- β -CD a 60 °C es superior que a 80 °C. Cabría esperar un grado de estabilización aún mayor a 40 °C y/o temperatura ambiente (20-30 °C). Por consiguiente, una solución que comprende SAE-CD y budesonida es estable a un pH de 4 a 6, de 4 a 5 o de aproximadamente 4,5.

La SBE7- β -CD también redujo significativamente la fotodescomposición de la budesonida. La pérdida de budesonida fue de primer orden e independiente del pH.

De SAE-CD también es capaz de estabilizar un segundo agente activo incluido en la composición. El Ejemplo 16 detalla de un procedimiento para la evaluación de la estabilidad de la azelastina en presencia de SAE-CD a diferentes temperaturas y en soluciones de diferentes pH. Los resultados se representan en las Fig. 10A a 10C. La SAE-CD estabilizó la azelastina durante el período de dieciséis semanas independientemente de la temperatura o del pH de la solución. Cuanto menor fue la temperatura, mayor fue la estabilización. De los tres valores de pH evaluados, la mayor estabilización se observó a pH 5. Por consiguiente, una solución que comprende SAE-CD y azelastina es más estable a un pH de 4 a 6 o 4,5 a 5,5.

La composición de la invención se puede proporcionar en forma de un polvo adaptado a formar una solución acuosa para la administración nasal, no nasal y/u oftálmica. El polvo también se puede adaptar a la administración con un dispositivo de administración de polvo. En cambio, el polvo puede comprender una mezcla de una ciclodextrina derivatizada de un sólido y un corticosteroide sólido y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéutico sólido, de manera que una parte principal del agente activo no forma un complejo con la ciclodextrina derivatizada antes de la reconstitución de la mezcla con un vehículo acuoso. Como alternativa, la composición puede comprender una mezcla sólida que comprende el complejo de inclusión de una ciclodextrina derivatizada y un agente activo, en la que una parte principal del agente activo forma un complejo con la ciclodextrina derivatizada antes de la reconstitución de la mezcla sólida con un vehículo acuoso.

Se puede preparar una composición en polvo de la invención de acuerdo con cualquiera de los siguientes procesos. Primero se prepara una composición líquida de la invención, luego se forma un sólido por liofilización (criodesecación), secado por pulverización, liofilización por pulverización, precipitación antisolvente, diversos procesos que utilizan fluidos supercríticos o casi supercríticos, u otros métodos conocidos por los expertos habituales en la materia para preparar sólidos para reconstitución. Los Ejemplos 25, 26, 27 y 29 detallan un método para la preparación de una composición sólida liofilizada que comprende corticosteroide y SAE-CD por liofilización de una composición o formulación líquida de la invención.

Un vehículo líquido (portador) incluido en una formulación de la invención comprende un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, tal como agua o tampón, alcohol acuoso, propilenglicol, glicerina, poli(etilenglicol), poloxámero, povidona, poliol (tal como sorbitol), disolvente orgánico acuoso o una combinación de los mismos. El Ejemplo 30 detalla la preparación de una formulación líquida que comprende SAE-CD al 20 % p/v, corticosteroide, agua y etanol (0-5 %). El aumento de la concentración del etanol en el líquido produjo una disminución en la solubilidad de saturación máxima del corticosteroide. Para la administración nasal, un vehículo líquido acuoso puede ser solución salina acuosa (que generalmente contiene cloruro de sodio como sal, y se describe completamente en "Remington's Pharmaceutical Sciences", edición XIX (1995) pág. 1502, que se incorpora en el presente documento

por referencia). La sal puede estar presente en la solución a un nivel del aproximadamente 0,01 % al aproximadamente 2 %, preferentemente del aproximadamente 0,5 % al aproximadamente 1,0 % en peso de solución. Los vehículos nasales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos para los expertos en la materia. La elección de un vehículo adecuado dependerá de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal requerida en particular, por ejemplo, si el agente activo se va a formular en una solución nasal (para su uso como gotas o como una pulverización), una pomada nasal, un gel nasal u otra forma nasal.

Las composiciones de la invención pueden incluir un conservante, antioxidante, agente tampón, agente acidificante, agente alcalinizante, colorante, agente solubilizante, agente potenciador de la solubilidad, agente potenciador de la complejación, diluyente, electrolito, glucosa, estabilizador, agente de carga, agente antiespumante, aceite, agente emulsionante, crioprotector, plastificante, aromatizantes, edulcorantes, agente enmascarador del sabor, modificador de la tonicidad, modificador de la tensión superficial, tensioactivo, modificador de la viscosidad, modificador de la densidad, modificador de la volatilidad, solución salina, otros excipientes conocidos por los expertos habituales en la materia para usar en formulaciones conservadas, o una combinación de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente alcalinizante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar medio alcalino, tal como para la estabilidad del producto. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, dietanolamina, base de amina orgánica, aminoácidos alcalinos y trolamina, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente acidificante" pretende significar un compuesto usado para proporcionar un medio ácido para la estabilidad del producto. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácido fumárico y otros α -hidroxiácidos, ácido clorhídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido nítrico y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

La inclusión de un conservante en la solución es opcional, ya que la formulación es autoconservada por la SAE-CD dependiendo de su concentración en la solución. Si se incluye un conservante convencional en la composición, el corticosteroide, tal como budesonida, puede tener una mayor unión con la SAE-CD que un conservante convencional. Sin embargo, si se desea, también se puede añadir un conservante en la formulación. Los conservantes se pueden usar para inhibir el crecimiento microbiano en las composiciones. La cantidad de conservante es generalmente aquella necesaria para prevenir el crecimiento microbiano en la composición durante un período de almacenamiento de al menos seis meses. Como se usa en el presente documento, un conservante es un compuesto usado para al menos reducir la velocidad a la que aumenta la carga microbiana, pero preferentemente para mantener constante la carga biológica o reducir la carga biológica una vez producida la contaminación. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de 3-(trimetoxisilil)propildimetiloctadecilamonio, cloruro de estearildimetilbencilamonio, 6-acetoxi-2,4-dimetilmetadioxano, sorbatos de metales alcalinos y mezclas, sorbato de amonio, BAC, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico (y sales), alcohol bencílico, ácido bórico, bronopol, butilparabenos, compuestos de haluro de benzalconio C₁₆, cetrimida, cloruro de cetildimetilbencilamonio, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de cetilpiridinio, clorbutanol, clorhexidina, dióxido de cloro, componentes de clorito, clorobutanol, clorocresol, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, cresol, cloruro de diestearildimetilamonio, dodecilguanidina, clorhidrato de dodecilguanidina, bromuro de domifeno, etanol, etilparabenos, guanidinas, bromuro de lauroilisoquinolio, metacresol, metilparabeno, cloruro de miristil- γ -picolinio, mezclas de parabenos, fenol, derivado de fenol, fenoxietanol, feniletanol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, sales fenilmercúricas, clorhidrato de poliheximetilenbiguanidina, compuestos de amonio cuaternario poliméricos, sorbato de potasio, propilparabeno, derivados fosfolípidicos de alquilenglicol de amonio cuaternario, sales de amonio cuaternario, propilparabenos, sorbato de sodio, ácido sórbico (y sales), cloruro de estearilpentaetoxiamonio, cloruro de esteariltolilmetilamonio, sulfitos inorgánicos, tiomersal, timol y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Como se usa en el presente documento, el término "antioxidante" pretende significar un agente que inhibe la oxidación y, por lo tanto, se usa para prevenir el deterioro de preparaciones por el proceso oxidativo. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, acetona, metabisulfito de potasio, sulfito de potasio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, citrato de sodio, sulfuro de sodio, sulfito de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído de sodio sulfoxilado, ácido tioglicólico, EDTA, pentetato, metabisulfito de sodio y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente tampón" pretende significar un compuesto usado para resistir el cambio de pH tras la dilución o adición de ácido o álcali. Los tampones se usan en las presentes composiciones para ajustar el pH a un intervalo de entre aproximadamente 2 a aproximadamente 8, aproximadamente 3 a aproximadamente 7 o aproximadamente 4 a aproximadamente 5. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido acético, acetato de sodio, ácido adípico, ácido benzoico, benzoato de sodio, ácido bórico, borato de sodio, ácido cítrico, glicina, ácido maleico, fosfato de sodio monobásico,

fosfato de sodio dibásico, HEPES, ácido láctico, ácido tartárico, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato de sodio monobásico, bicarbonato de sodio, tris, tartrato de sodio y citrato de sodio anhidro y dihidratado, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Otros tampones incluyen mezcla de ácido cítrico/fosfato, acetato, barbitol, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES (ácido 2-(*N*-morfolin)etanosulfónico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxietil)imino-tris(hidroximetil)metano), ADA (ácido *N*-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido *N*-(carbamoylmetil)-2-aminoetanosulfónico), PIPES (ácido piperazin-*N,N'*-bis(2-etanosulfónico)), MOPSO (3-(*N*-morfolin)-2-hidroxipropanosulfónico), BIS-TRIS PROPANO (1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano), BES (ácido *N,N*-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanosulfónico), MOPS (ácido 3-(*N*-morfolin)propanosulfónico), TES (ácido *N*-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido *N*-(2-hidroxietil)piperazin-*N'*-(2-etanosulfónico), DIPSO (ácido 3-(*N,N*-bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxipropanosulfónico), MOBS (ácido 4-(*N*-morfolin)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(*N*-tris(hidroximetil)metilamino)-2-hidroxipropanosulfónico), TRIZMA™ (tris (hidroximetilaminometano), HEPPSO (ácido *N*-(2-hidroxietil)-*N'*-(piperazina-2-hidroxipropanosulfónico), POPSO (ácido piperazin-*N,N'*-bis(2-hidroxipropanosulfónico)), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido *N*-(2-hidroxietil)piperazin-*N'*-(3-propanosulfónico), TRICINE (*N*-tris(hidroximetil)metilglicina), Gly-Gly (glicilglicina), BICINE (*N,N*-bis(2-hidroxietil)glicina), HEPBS (ácido *N*-(2-hidroxietil)piperazin-*N'*-(4-butanosulfónico)), TAPS (ácido *N*-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol) y/o cualquier otro tampón conocido por los expertos en la materia.

Se puede añadir un agente potenciador de la complejación a las composiciones de la invención. Cuando dicho agente está presente, la proporción de ciclodextrina/agente activo se puede cambiar. Un agente potenciador de la complejación es un compuesto o compuestos que mejora/n la complejación del agente activo con la ciclodextrina. Los agentes potenciadores de la complejación adecuados incluyen uno o más polímeros hidrosolubles farmacológicamente inertes, hidroxiácidos y otros compuestos orgánicos usados normalmente en las formulaciones líquidas para mejorar la complejación de un determinado agente con ciclodextrinas.

Se pueden usar polímeros hidrófilos como agentes potenciadores de la complejación, potenciadores de la solubilidad y/o reductores de la actividad del agua para mejorar el rendimiento de las formulaciones que contienen una ciclodextrina. En *Pharmazie* (2001), 56(9), 746-747; *International Journal of Pharmaceutics* (2001), 212(1), 29-40; "Cyclodextrin: From Basic Research to Market", International Symposium on Cyclodextrins, X, Ann Arbor, MI, EE.UU., 21-24 de mayo de 2000 (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, Mich.); publicación internacional PCT Nº WO 9942111; *Pharmazie*, 55 53(11), 733-740 (1998); *Pharm. Technol. Eur.*, 9(5), 26-34 (1997); *J. Pharm. Sci.* 85(10), 1017-1025 (1996); solicitud de patente europea EP0579435; "Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins", IV, Santiago de Compostela, España, 31 de mayo-3 de junio de 1998 (1999), 261-264 (Editor(es): Labandeira, J. J. Torres; Vila-Jato, J. L. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth); S. T. P. *Pharmaceutical Sciences* (1999), 9(3), 237-242; *ACS Symposium Series* (1999), 737 ("Polysaccharide Applications"), 24-45; *Pharmaceutical Research* (1998), 15(11), 1696-1701; "Drug Development and Industrial Pharmacy" (1998), 24(4), 365-370; *International Journal of Pharmaceutics* (1998), 163(1-2), 115-121; Libro de sumarios, CCXVI ACS National Meeting, Boston, 23-27 de agosto (1998), CELL-016, American Chemical Society; *Journal of Controlled Release*, (1997), 44/1 (95-99); *Pharm. Res.* (1997) 14(11), S203; *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, (1996), 37(6), 1199-1203; "Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials" (1996), XXIII, 453-454; "Drug Development and Industrial Pharmacy" (1996), 22(5), 401-405; "Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins", VIII, Budapest, 31 de marzo-2 de abril, (1996), 373-376. (Editor(es): Szejtli, J.; Szente, L. Kluwer: Dordrecht, Neth.); *Pharmaceutical Sciences* (1996), 2(6), 277-279; *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1996) 4(SUPL.), S144; "Third European Congress of Pharmaceutical Sciences" Edinburgh, Escocia, RU, 15-17 de septiembre, 1996; *Pharmazie*, (1996), 51(1), 39-42; *Eur. J. Pharm. Sci.* (1996), 4 (Supl.), S143; patentes de EE.UU. Nº 5.472.954 y Nº 5.324.718; *International Journal of Pharmaceutics* (Países bajos), (29 de diciembre, 1995) 126, 73-78; "Abstracts of Papers of the American Chemical Society", (02 APR 1995) 209(1), 33-CELL; *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1994) 2, 297-301; *Pharmaceutical Research* (Nueva York), (1994) 11(10), S225; *International Journal of Pharmaceutics* (Países bajos), (11 de abril, 1994) 104, 181-184; y *International Journal of Pharmaceutics* (1994), 110(2), 15 169-77, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia, se desvelan polímeros adecuados.

Otros polímeros adecuados son excipientes muy conocidos usados comúnmente en el campo de las formulaciones farmacéuticas y se incluyen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", XVIII Edición, Alfonso R. Gennaro (editor), Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 291-294; Alfred Martin, James Swarbrick y Arthur Commarata, "Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences", III edición (Lea y Febinger, Filadelfia, PA, 1983, pág. 592-638); A. T. Florence y D. Altwood, "Physicochemical Principles of Pharmacy", II Edición, MacMillan Press, Londres, 1988, pág. 281-334. Las divulgaciones completas de las referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia. Otros polímeros adecuados más incluyen polímeros hidrosolubles naturales, polímeros semisintéticos hidrosolubles (tal como los derivados hidrosolubles de celulosa) y polímeros sintéticos hidrosolubles. Los polímeros naturales incluyen polisacáridos tales como inulina, pectina, derivados de algina (por ejemplo, alginato de sodio) y agar, y polipéptidos tales como caseína y gelatina. Los polímeros semisintéticos incluyen derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sus éteres mixtos tales como hidroxipropilmetilcelulosa y otros éteres mixtos tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus

sales, especialmente carboximetilcelulosa de sodio. Los polímeros sintéticos incluyen derivados de polioxietileno (polietilenglicoles) y derivados de polivinilo (alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y sulfonato de poliestireno) y diversos copolímeros de ácido acrílico (por ejemplo, carbómero). Otros polímeros naturales, semisintéticos y sintéticos que no se citan en el presente documento que cumplen los criterios de hidrosolubilidad, aceptabilidad farmacéutica e inactividad farmacológica se consideran igualmente dentro del ámbito de la presente invención.

Un agente emulsionante pretende significar un compuesto que ayuda en la formación de una emulsión. El emulsionante se puede usar para humedecer el corticosteroide y hacerlo más susceptible a la disolución. Los emulsionantes para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ésteres grasos de polioxietilensorbitán o polisorbato, incluyendo, pero sin limitación, monooleato de polietilensorbitán (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilen (20)-sorbitán), polisorbato 65 (triestearato de polioxietilen (20)-sorbitán), monooleato de polioxietilen (20)-sorbitán, monopalmitato de polioxietilen (20)-sorbitán, monoestearato de polioxietilen (20)-sorbitán, lecitinas; ácido alginico; alginato de sodio; alginato de potasio; alginato de amonio; alginato de calcio; alginato de propano-1,2-diol; agar; carragenina; goma de algarrobo; goma de guar; tragacanto; goma arábiga; goma de xantano; goma de karaya; pectina; pectina amidada; fosfátidos de amonio; celulosa microcristalina; metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; etilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa; sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y di-acetiltartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético y tartárico mixtos de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sucroglicéridos; poliglicerolésteres de ácidos grasos; poliglicerolésteres de ácidos grasos policondensados de aceite de ricino; propan-1,2-diolésteres de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato sódico; estearoil-2-lactilato cálcico; estearoil-tartrato; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; monooleato de sorbitán; monopalmitato de sorbitán; extracto de quillay; poliglicerolésteres de ácidos grasos dimerizados de aceite de soja; aceite de soja polimerizado por oxidación; y el extracto de pectina.

Como se usa en el presente documento, el término "estabilizador" pretende significar un compuesto usado para estabilizar el agente terapéutico contra un proceso físico, químico o bioquímico que reduciría la actividad terapéutica del agente. Los estabilizadores adecuados incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, albúmina, ácido siálico, creatinina, glicina y otros aminoácidos, niacinamida, acetiltriptofonato de sodio, óxido de cinc, sacarosa, glucosa, lactosa, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenglicoles, caprilato de sodio, sacarina de sodio y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "modificador de la viscosidad" pretende significar un compuesto o una mezcla de compuestos que se puede usar para ajustar la viscosidad de una composición líquida acuosa de la invención. El modificador de la viscosidad puede aumentar o disminuir la viscosidad. Los modificadores de la viscosidad adecuados incluyen HPMC, CMC (carboximetilcelulosa de sodio), glicerina, PEG y otros reconocidos por los técnicos en el campo. En algunas realizaciones, la composición excluye la HPMC.

Como se usa en el presente documento, la expresión "modificador de la tonicidad" pretende significar un compuesto o compuestos que se puede/n usar para ajustar la tonicidad de la formulación líquida. Los modificadores de la tonicidad adecuados incluyen glicerina, lactosa, manitol, dextrosa, cloruro de sodio, sulfato de sodio, sorbitol, trehalosa y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Otros modificadores de la tonicidad incluyen tantos agentes de ajuste de la tonicidad polimerizado inorgánicos como orgánicos. Los modificadores de la tonicidad incluyen, pero sin limitación, carbonato de amonio, cloruro de amonio, lactato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio, sulfato de amonio, ácido ascórbico, tartrato de sodio y de bismuto, ácido bórico, cloruro de calcio, edetato disódico de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio, ácido cítrico, dextrosa, dietanolamina, dimetilsulfóxido, edetato disódico, edetato trisódico monohidratado, fluoresceína sódica, fructosa, galactosa, glicerina, ácido láctico, lactosa, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, manitol, polietilenglicol, acetato de potasio, clorato de potasio, cloruro de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, fosfato de potasio, sulfato de potasio, propilenglicol, nitrato de plata, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bifosfato de sodio, bisulfito de sodio, borato de sodio, bromuro de sodio, cacodilato de sodio, carbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, yoduro de sodio, lactato de sodio, metabisulfito de sodio, nitrato de sodio, nitrito de sodio, fosfato de sodio, propionato de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, sulfito de sodio, tartrato de sodio, tiosulfato de sodio, sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, trietanolamina, urea, uretano, uridina y sulfato de cinc. En algunas realizaciones, la tonicidad de la formulación líquida se aproxima a la tonicidad de los tejidos en el tracto respiratorio.

Se puede usar un agente osmótico en las composiciones para mejorar la satisfacción global del paciente tras la administración de la composición de corticosteroide. Los agentes osmóticos se pueden añadir para ajustar la tonicidad de las soluciones que contienen SAE-CD. La osmolalidad se relaciona con la concentración de SAE-CD en el agua. A concentraciones de SBE7- β -CD inferiores al aproximadamente 11-13 % p/v, las soluciones son hipotónicas o hiposmóticas con respecto a la sangre, y a concentraciones de SBE7- β -CD superiores al aproximadamente 11-13 % p/v, las soluciones que contienen SBE7- β -CD son hipertónicas o hiperosmóticas con respecto a la sangre. Cuando los glóbulos rojos se exponen a soluciones que son hipo- o hipertónicas, pueden encogerse o hincharse de tamaño, lo que puede conducir a la hemólisis. La SBE-CD es menos propensa a inducir la

hemólisis que otras ciclodextrinas derivatizadas. Los agentes osmóticos adecuados incluyen cualquier especie hidrosoluble de bajo peso molecular farmacéuticamente aceptable para la administración nasal, tal como cloruro de sodio, lactosa y glucosa. La formulación de la invención también puede incluir una o varias sales biológicas, cloruro de potasio u otro/s electrolito/s.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente antiespumante" pretende significar un compuesto o compuestos que previenen o reducen la cantidad de formación de espuma que se produce en la superficie de la formulación líquida. Los agentes antiespumantes adecuados incluyen dimeticona, simeticona, octoxinol, etanol y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente de carga" pretende significar un compuesto usado para dar volumen al producto liofilizado y/o ayudar en el control de las propiedades de la formulación durante la liofilización. Dichos compuestos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, dextrano, trehalosa, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, inositol, sorbitol, dimetilsulfóxido, glicerol, albúmina, lactobionato de calcio y otros conocidos por los expertos habituales en la materia.

Se puede añadir un agente potenciador de la solubilidad o mejorador de la solubilidad a la formulación de la invención. Un agente potenciador de la solubilidad es un compuesto o compuestos que mejora/n la solubilidad del corticosteroide cuando está en un vehículo líquido acuoso. Cuando hay otro agente potenciador de la solubilidad presente, la proporción de la SAE-CD con respecto al corticosteroide se puede cambiar, reduciendo así la cantidad de SAE-CD necesaria para disolver el corticosteroide. Los agentes potenciadores de la solubilidad adecuados incluyen una o más ciclodextrinas, derivados de ciclodextrina, SAE-CD, disolventes orgánicos, detergentes, jabones, tensioactivos y otros compuestos orgánicos usados normalmente en formulaciones parenterales para mejorar la solubilidad de un determinado agente. Los ejemplos de potenciadores de la solubilidad se describen en la patente de EE.UU. Nº 6.451.339. Sin embargo, se pueden usar otros tensioactivos usados en la industria farmacéutica en la formulación de la invención. Algunas ciclodextrinas adecuadas incluyen ciclodextrinas no derivatizadas y derivados de ciclodextrina, tales como SAE-CD, derivados de SAE-CD, hidroxialquiléter-ciclodextrina y derivados, alquiléter-ciclodextrina y derivados, ciclodextrina sulfatada y derivados, hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-HP- β -CD, metil- β -ciclodextrina, derivados de carboxialquiltioéter, succinil-ciclodextrina y derivados, y otras ciclodextrinas adecuadas para un uso farmacéutico. Las ciclodextrinas SAE-CD son particularmente ventajosas.

Los tensioactivos adecuados incluyen fosfolípidos, entre otros compuestos, que incluyen, por ejemplo, fosfocolinas o fosfatidilcolinas, en las que el grupo fosfato está esterificado adicionalmente con colina, además, fosfatidiletanolaminas, fosfatidil-inositoles, lecitinas. Otros tensioactivos iónicos que pueden servir como agentes potenciadores de la solubilidad son, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, cetilesteáril sulfato de sodio, docusato de sodio (o de calcio o de potasio), ácidos grasos de cadena media y larga.

La SAE-CD puede servir como agente enmascarador del sabor mediante la complejación con moléculas de poco sabor. Por ejemplo, la SAE-CD forma un complejo con un agente activo de sabor amargo o agrio en una composición de la invención para reducir el sabor amargo o la acidez del agente en comparación con el agente activo no complejado. Por consiguiente, "sabor mejorado" o "enmascaramiento del sabor" pretenden significar una reducción del sabor amargo o de la acidez de una composición o un agente activo. Los agentes activos pueden diferir en el sabor amargo o acidez nativo. Por ejemplo, la olopatadina es conocida por tener un reducido sabor amargo en comparación con la azelastina. La invención incluye realizaciones de sabor enmascarado, en las que la SAE-CD forma un complejo con un agente activo que tiene un reducido sabor amargo o una reducida acidez en comparación con otro agente activo.

En algunas realizaciones, los métodos, los sistemas, los dispositivos y las composiciones de la invención se asocian con el sabor mejorado de un agente terapéutico en comparación con el agente terapéutico solo o en formulaciones existentes. En algunas realizaciones, el sabor mejorado se asocia con la administración de azelastina. La eficacia de la SAE-CD en enmascarar el sabor de un fármaco se puede determinar, por ejemplo, de acuerdo con el Ejemplo 31, que detalla el procedimiento usado para llevar a cabo un estudio electrónico de la lengua en una composición que comprende SBE- β -CD y azelastina.

Si se desea, la composición comprende además un vehículo líquido acuoso distinto de agua. Los disolventes orgánicos adecuados que se pueden usar en la formulación incluyen, por ejemplo, etanol, glicerina, poli(etilenglicol), propilenglicol, poloxámero, formas acuosas de los mismos, otros conocidos por los expertos habituales en la materia y combinaciones de los mismos.

Se ha de entender que los compuestos usados en la técnica de las formulaciones farmacéuticas generalmente sirven para varias funciones o propósitos. Por lo tanto, si un compuesto citado en el presente documento se menciona solo una vez o se usa para definir más de un término en el presente documento, su fin o función no se debe interpretar como limitado exclusivamente a ese o esos fines o a esa o esas funciones citadas.

Una composición se puede purgar con un gas inerte antes de su almacenamiento para eliminar sustancialmente todo el oxígeno contenido en la misma. En general, la formulación o la composición de la invención tienen un período de caducidad de al menos 6 meses, dependiendo del uso pretendido.

Si es necesario, la formulación que contiene SAE-CD se puede preparar en forma de una solución acuosa transparente que se pueda filtrar en condiciones estériles a través de un filtro que tenga un tamaño de poro de 0,45 μm o inferior y que sea estable, y conservarla en varias condiciones de almacenamiento. La invención proporciona de este modo una formulación líquida esterilizada por filtración que comprende una solución de la invención y un método de esterilización de una solución de la invención por filtración estéril a través de un filtro. La filtración estéril se puede realizar sin pérdida de masa sustancial del corticosteroide disuelto, es decir, una pérdida de masa inferior al 5 %.

La formulación se puede preparar a una temperatura de o superior a 5 °C, de o superior a 25 °C, de o superior a 35 °C, de o superior a 45 °C, o de o superior a 50 °C. Las realizaciones específicas de los métodos de preparación de una formulación líquida incluyen aquellas en las que: 1) el método comprende además el filtrado estéril de la formulación a través de un medio de filtración que tenga un tamaño de poro de 0,1 μm o superior; 2) la formulación líquida se esteriliza por irradiación o tratamiento en autoclave; y/o 3) la solución de nebulización se purga con nitrógeno o argón u otro gas inerte farmacéuticamente aceptable antes de su almacenamiento, de manera que se elimine una parte sustancial del oxígeno disuelto en y/o en contacto superficial con la solución.

Un agente activo contenido en la presente formulación puede estar presente en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el agente activo se modifica mediante la reacción del mismo con un ácido o una base según sea necesario para formar un par unido iónicamente. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas adecuadas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano-disulfónico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos por los expertos habituales en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del agente activo precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En "Remington's Pharmaceutical Sciences", XVII ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 2005, cuya divulgación pertinente se incorpora en el presente documento por referencia, se pueden encontrar listas de otras sales adecuadas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, los términos "paciente" o "sujeto" pretenden significar seres humanos y animales tales como los mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas y ovejas.

La utilidad y la eficacia terapéutica de una composición líquida acuosa nasal de acuerdo con la invención para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (RAE)/conjuntivitis (SARC) se demostró en un ensayo clínico realizado de acuerdo con el Ejemplo 33.

El tiempo para alcanzar el efecto terapéutico diana o máximo es el período de tiempo posterior a la administración de una dosis que se requiere para que el agente activo pueda lograr el efecto terapéutico diana o máximo, respectivamente, en un sujeto. El inicio de un efecto terapéutico diana o deseado es el punto temporal en el que se observa el comienzo del efecto terapéutico diana o deseado por primera vez en el sujeto tras la administración de una composición.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención alivian los síntomas no nasales antes y en un grado superior a una formulación acuosa a base de suspensión que comprende la misma dosis unitaria de corticosteroide y se administra sustancialmente en las mismas condiciones, pero con la exclusión de la SAE-CD. En algunas realizaciones, las composiciones y los sistemas proporcionan un alivio más rápido de los síntomas nasales que la formulación acuosa a base de suspensión. Las composiciones de la invención también proporcionan una fabricación simplificada, una mejor uniformidad de la dosis administrada y un mejor enmascaramiento del sabor y del olor en comparación con la formulación acuosa a base de suspensión. En algunas realizaciones, las composiciones de la invención proporcionan un inicio mejor y/o más rápido de un efecto terapéutico diana o deseado y/o un efecto terapéutico diana, deseado o máximo más rápido en comparación con las composiciones acuosas a base de suspensión, los métodos o los sistemas que carecen de SAE-CD.

Se observará un efecto terapéutico tras la administración de una composición. El inicio de un efecto terapéutico deseado o deseado es el punto temporal en el que se observa por primera vez el comienzo del efecto terapéutico diana o deseado en el sujeto tras la administración de una composición. En algunas realizaciones, el inicio de un efecto terapéutico diana o deseado generalmente se produce a los 0,1 min a 120 min, 1 min a 90 min, 1 min a 60 min, 1 min a 30 min, 1 min a 20 min, 1 min a 15 min o 1 min a 10 min de haberse realizado la administración nasal u oftálmica de la composición.

En algunas realizaciones, el tiempo hasta alcanzarse un efecto terapéutico diana o máximo puede ser de minutos a horas después de la administración. En algunas realizaciones, el tiempo puede ser de 8 a 10 horas, de 1 a 2 días o de 1 a 2 semanas después de la administración nasal u oftálmica de la composición, realizándose dicha administración de acuerdo con una pauta de dosificación como la detallada en el presente documento.

En algunas realizaciones, los dispositivos y las composiciones de la invención comprenden una combinación de corticosteroide y azelastina con SAE-CD en una solución que es útil para el tratamiento de síntomas nasales, no nasales y oculares. En algunas realizaciones, los síntomas son síntomas alérgicos producidos como consecuencia de la exposición de un sujeto a un alérgeno aéreo.

Se realizó un estudio clínico de acuerdo con el Ejemplo 34 para demostrar la eficacia terapéutica de una composición nasal que comprende budesonida, clorhidrato de azelastina, CAPTISOL y tampón en comparación con la administración secuencial de RHINOCORT AQUA (RA) y ASTELIN (AST).

En algunas realizaciones, las composiciones nasales de la invención que comprenden un corticosteroide, SAE-CD y un antihistamínico proporcionan un efecto terapéutico (beneficio clínico) que se aproxima o es mejor que el efecto terapéutico proporcionado por la administración nasal separada y secuencial de: a) una composición acuosa en suspensión que comprende la misma dosis unitaria de corticosteroide; y b) una composición acuosa que comprende la misma dosis unitaria de antihistamínico. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico es el alivio de síntomas alérgicos nasales, no nasales y oculares. En algunas realizaciones, la composición nasal de la invención proporciona una mejor calidad de vida en sujetos que padecen un trastorno alérgico tal como RAE y/o SARC.

Las composiciones de la invención pueden proporcionar un mejor efecto terapéutico en comparación con una formulación acuosa a base de suspensión de corticosteroide. El efecto terapéutico mejorado puede ser: 1) un mayor o mejor alivio de síntomas no nasales (especialmente, síntomas oculares); 2) un inicio más rápido del efecto terapéutico; 3) una mayor rapidez en alcanzar el efecto terapéutico máximo o diana; 4) un alivio más rápido de síntomas nasales; 5) un mayor o mejor alivio de síntomas nasales; 6) un alivio más rápido de síntomas no nasales; 7) una mayor calidad de vida, especialmente del estado emocional o problemas prácticos; y/o 8) menores efectos secundarios relacionados con los corticosteroides tales como epistaxis, sequedad o ardor.

En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan un alivio más rápido de un síntoma o un trastorno, tal como un síntoma o un trastorno alérgicos, en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria y en condiciones sustancialmente similares. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan una velocidad del alivio que es aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 % o aproximadamente un 75 % más rápida en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria y en condiciones sustancialmente similares. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan una velocidad de alivio que es aproximadamente 1,2 veces superior, aproximadamente 1,5 veces superior, aproximadamente 2 veces superior, aproximadamente 2,5 veces superior, aproximadamente 3 veces superior, aproximadamente 4 veces superior o aproximadamente 5 veces superior a una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria y en condiciones sustancialmente similares.

Se realizó un estudio *in vivo* de acuerdo con el Ejemplo 41 en conejos para comparar la capacidad de la budesonida para proporcionar un efecto terapéutico antiinflamatorio u otro beneficio clínico.

En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de los dispositivos y las composiciones de las presentes invenciones se administran oftálmicamente para el tratamiento de síntomas oculares. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de las invenciones se administran para el tratamiento de síntomas nasales cuando se administran oftálmicamente.

En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan un alivio más rápido en el tratamiento de síntomas oculares y nasales en comparación con otras soluciones o suspensiones de corticosteroide a la misma dosis unitaria cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, el síntoma ocular es la inflamación. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención permiten una más rápida reducción de la inflamación ocular en comparación con otras soluciones o suspensiones de corticosteroide cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan un alivio más rápido de todos los síntomas oculares basándose en una puntuación total de síntomas oculares (TOSS) mediante una escala analógica visual (TOSS-VAS) de los sujetos o de una escala de cinco puntos (0-4) de sujetos con conjuntivitis alérgica expuestos al polen controlado de la ambrosía usando un modelo de EEC

en comparación con otras soluciones o suspensiones de corticosteroide a la misma dosis unitaria cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan un mayor alivio de la TNSS en comparación con otras soluciones o suspensiones de corticosteroide a la misma dosis unitaria cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan un inicio más rápido de la acción en el tratamiento de la rinitis alérgica en comparación con otras soluciones o suspensiones de corticosteroide a la misma dosis unitaria cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan una dosis reducida de corticosteroide para obtener un efecto terapéutico equivalente o superior al proporcionado por otras soluciones o suspensiones de corticosteroide a dosis unitarias más elevadas cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención proporcionan una mejor uniformidad de la dosis entre las dosis unitarias separadas en comparación con las dosis unitarias proporcionadas por otras soluciones o suspensiones de corticosteroide cuando se administran oftálmicamente. En algunas realizaciones, las soluciones de corticosteroide de la invención se fabrican más fácilmente que otras soluciones o suspensiones de corticosteroide para la administración oftálmica. En algunas realizaciones la solución de corticosteroide para la administración oftálmica comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un antihistamínico. En algunas realizaciones, la solución de corticosteroide comprende además azelastina.

Al comparar el rendimiento de una composición líquida de la invención con el rendimiento de una composición a base de suspensión, se supone que la administración de las dos composiciones se realizará usando el mismo dispositivo de administración, la misma dosis unitaria o dosis total, sustancialmente la misma pauta de dosificación y/o sustancialmente el mismo procedimiento de administración.

Todas las diversas realizaciones u opciones descritas en el presente documento se pueden combinar en cualquier y todas las variaciones. Los siguientes ejemplos no se deben considerar exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

EJEMPLO 1

Las formulaciones a modo de ejemplo de acuerdo con la invención se realizaron de acuerdo con los siguientes procedimientos generales.

Método A

Se disuelve la ciclodextrina en agua (o tampón), formándose una solución que contiene una concentración conocida de ciclodextrina. Se mezcla dicha solución con un agente activo en forma de sólido, suspensión, gel, líquido, pasta, polvo u otra forma mientras se mezcla, opcionalmente con calentamiento, formándose una solución.

Método B

Se mezcla una cantidad conocida de ciclodextrina sustancialmente seca con una cantidad conocida de agente activo sustancialmente seco. Se añade un líquido a la mezcla, formándose una suspensión, un gel, una solución, un jarabe o una pasta mientras se mezcla, opcionalmente con calentamiento y opcionalmente en presencia de uno o más de otros excipientes, formándose una solución.

Método C

Se añade una cantidad conocida de ciclodextrina sustancialmente seca a una suspensión, un gel, una solución, un jarabe o una pasta que comprende una cantidad conocida de agente activo mientras se mezcla, opcionalmente con calentamiento y opcionalmente en presencia de uno o más de otros excipientes, formándose una solución.

Los métodos de dicho ejemplo se pueden modificar mediante la inclusión de un agente humectante en la composición con el fin de facilitar la disolución y la posterior formación de complejos de inclusión del corticosteroide. Se puede usar un tensioactivo, jabón, detergente o agente emulsionante como agente humectante.

Método D

A una solución que comprende una concentración o cantidad conocida de SAE-CD, vehículo líquido acuoso y opcionalmente uno o más otros excipientes, se añade un exceso molar del corticosteroide basándose en la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide en el punto de la solubilidad de saturación del corticosteroide, en presencia de SAE-CD, como se determina en el presente documento. Por ejemplo, se añadiría corticosteroide en un exceso molar del 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % o superior. Se mezclan los componentes hasta el equilibrio, momento en el que solo hay un pequeño cambio en la concentración de budesonida durante un período de tiempo de una hora. Entonces, se retira el exceso de corticosteroide dejando la solución diana de la invención.

Se añade la budesonida a la solución que contiene la SAE-CD bien en forma de un sólido o de una suspensión en un vehículo líquido acuoso, que puede ser agua, tampón, alcohol acuoso, disolvente orgánico acuoso o una combinación de los mismos. El alcohol y el disolvente orgánico son de un grado farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, propilenglicol y otros como se describe en el presente documento.

Método E

Se trituran la SAE-CD y el corticosteroide, formándose una mezcla. Entonces, se añade un vehículo líquido acuoso a la mezcla, formándose la solución diana de la invención.

La trituración se puede llevar a cabo en seco o en presencia de humedad, agua, tampón, alcohol, tensioactivo, disolvente orgánico, glicerina, poli(etilenglicol), poloxámero o una combinación de los mismos.

Método F

Se realiza cualquiera de los métodos del presente documento en presencia de calor, por ejemplo, a una temperatura de al menos 40 °C.

Método G

Se realiza cualquiera de los métodos del presente documento con enfriamiento, por ejemplo, a una temperatura inferior a 20 °C o inferior a 10 °C o inferior a 5 °C.

Método H

Se realiza cualquiera de los métodos del presente documento en presencia de mezclado de alta cizalla tal como con un aparato de ultrasonidos, una o varias jeringas de bajo calibre, mezclador/homogeneizador (POLYTRON de KINEMATICA, Europa; FLUKO, Shanghai, China; ULTIMAGRAL de GEA Niro, Inc., Columbia, MD), mezclador rotor-estator o mezclador diente de sierra.

Método I

Se realiza cualquiera de los métodos del presente documento a presión reducida.

Método J

La solución acuosa de corticosteroide se puede preparar mediante la dilución de una solución concentrada de corticosteroide con agua, tampón u otro vehículo líquido acuoso.

EJEMPLO 2

Se determinó el DMM de las soluciones nebulizadas que contienen SBE7-β-CD y budesonida de la siguiente manera.

Se prepararon soluciones de placebo de tres ciclodextrinas diferentes a diferentes concentraciones. Se añadieron dos ml de las soluciones a la copa de un nebulizador Pari LC Plus alimentado con el aire de un compresor Par Proneb Ultra. El tamaño de partícula de las gotas emitidas se determinó usando un instrumento de dispersión de luz láser Malvern Mastersizer S.

EJEMPLO 3

Se determinó el contenido de corticosteroide de las soluciones acuosas que contenían SAE-CD mediante cromatografía HPLC de alícuotas extraídas periódicamente del líquido en almacenamiento.

Se prepararon soluciones tampón citrato-fosfato (McIlvaines) a un pH de 4, 5, 6, 7 o 8 mediante la mezcla de diversas porciones de ácido cítrico 0,01 M con Na₂HPO₄ 0,02 M. Dichas soluciones madre contenían CAPTISOL al 5 % p/p. Se disolvieron aproximadamente 250 µg/ml de budesonida en cada solución tampón. Se almacenaron alícuotas de las soluciones a 40 °C, 50 °C y 60 °C. Se almacenaron muestras de control a 5 °C, pero no se describen en el presente documento. Se realizó el análisis por HPLC de las muestras inicialmente y tras el almacenamiento de 1, 2 y 3 meses.

Las condiciones de la HPLC incluían:

Instrumento:	PE Serie 200
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2) 4,5 x 150 mm 3um
Fase móvil:	Tampón fosfato al 58 %, pH 3,4/ACN al 39,5 %/ MeOH al 2,5 %
Programa de fase móvil	A al 100 % (isocrática)
Longitud de onda	240
Caudal	0,6 ml/min
Intervalo de patrones:	Siete patrones - 1 a 500 µg/ml

EJEMPLO 4

- 5 Se midió la viscosidad de soluciones acuosas que contenían SAE-CD usando un viscosímetro de cono y placa.

Se usó un reómetro programable DV-III+ de Brookfield, cono CPE-40 y placa CPE 40Y (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, MA) para hacer mediciones en muestras de 0,5 ml a 1, 2, 3, 5 y 10 rpm. Se cortaron las muestras durante aproximadamente 5 revoluciones antes de cada medición. Esto permitió la caracterización reológica exacta de las muestras. La temperatura de todas las muestras se equilibró en 25 ± 1 grado centígrado usando un cono de viscosímetro de doble pared alimentado con agua procedente de una bañera termostática de agua circulante controlado electrónicamente (Modelo, 8001, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). El viscosímetro se calibró usando 0,005 y 0,05 Pa.s (5 y 50 centipoises) con patrones de calibración de aceite de silicio. Las medidas de viscosidad se realizaron a 5 o más velocidades de rotación en busca del comportamiento pseudoplástico (viscosidades que se reducen al aumentar la velocidad de cizalla). Las velocidades de rotación más elevadas producen un aumento de las velocidades de cizalla.

EJEMPLO 5

- 20 Se midió la tasa de salida del nebulizador en función de la concentración de SAE-CD de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

La tasa salida del nebulizador se ensayó usando un nebulizador Pari LC Plus con un compresor de aire Pari ProNeb Ultra (volumen mínimo del nebulizador = 2 ml, volumen máximo del nebulizador = 8 ml) para las soluciones que contenían SBE7-β-CD al 43 %, 21,5 %, 10,75 % y 5,15 % p/p. El porcentaje de la muestra emitida se estimó gravimétricamente. Se pesó la copa del nebulizador antes y después de completarse la nebulización. El tiempo de nebulización se definió como la duración de tiempo desde el inicio del uso del nebulizador hasta el momento de la primera pulverización por bombardeo iónico. La tasa de salida del nebulizador se calculó dividiendo el % de emisión entre el tiempo de nebulización.

EJEMPLO 6

Preparación de una solución que contiene budesonida.

- 35 Se prepara una solución tampón que contiene tampón citrato 3 mM y NaCl 82 mM a pH 4,45. Se colocan ~12,5 gramos de CAPTISOL en un matraz volumétrico de 250 ml. Se colocan ~62,5 mg de budesonida en el mismo matraz. Se prepara el matraz en volumen con la solución de tampón citrato 3 mM/NaCl 82 mM. Se mezcla bien el matraz en un agitador vorticial durante 10 minutos y se somete a ultrasonidos durante 10 minutos. Se agita el matraz durante un fin de semana con agitador magnético. Tras ~62 horas, se detiene la agitación y se somete el matraz a movimientos vorticiales y a otro tratamiento de ultrasonidos durante 10 minutos cada vez. Se filtra la solución a través de una unidad de filtración con jeringa Durapore Millex-GV Millipore de 0,22 µm. Se desechan las 5 primeras gotas antes de filtrar el resto de solución en un frasco de vidrio ámbar con tapón de rosca revestido de teflón. La concentración de la muestra resultó ser de ~237 µg/ml.

EJEMPLO 7

Preparación de una solución que contiene budesonida.

- 50 Se colocan aproximadamente 5 gramos de CAPTISOL en un matraz volumétrico de 100 ml. Se colocan ~26,3 mg de budesonida en el mismo matraz. Se prepara el matraz en volumen con la solución de tampón citrato 3 mM/NaCl 82 mM. Se mezcla bien la mezcla en un agitador vorticial durante 10 minutos y se somete a ultrasonidos durante 10 minutos. Se agita la mezcla durante una noche con un agitador magnético. Tras ~16 horas, se detiene la agitación y se somete el matraz a movimientos vorticiales y a otro tratamiento de ultrasonidos durante 10 minutos cada vez. Se

filtra la solución a través de una unidad de filtración con jeringa Durapore Millex-GV Millipore de 0,22 µm. Se desechan las 5 primeras gotas antes de filtrar el resto de solución en un frasco de vidrio ámbar con tapón de rosca revestido de teflón. El resultado del análisis de la muestra fue de 233 µg de budesonida/ml.

5 EJEMPLO 8

Preparación de una solución que contiene budesonida.

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 7 a excepción del uso de 12,5 g de CAPTISOL, 62,5 mg de budesonida y aproximadamente 250 ml de tampón. Se añadió suficiente EDTA disódico para preparar una solución que tenía una concentración de EDTA del aproximadamente 0,01 o 0,05 % p/v de EDTA.

EJEMPLO 9

15 Preparación de una solución que contiene SAE-CD y budesonida como la preparada a partir de una suspensión RESPULES PULMICORT.

Método A.

20 Al contenido de uno o más recipientes de Pulmicort Respules (nominalmente 2 ml de la suspensión), se añadieron aproximadamente 50 mg (corregidos para el contenido de agua) de CAPTISOL por ml de Respule, y se mezclaron o agitaron bien durante varios minutos. Tras reposar de aproximadamente 30 minutos a varias horas, se usó la solución como tal para la caracterización *in vitro*. Además de budesonida y agua, la RESPULE PULMICORT (suspensión) también contiene los siguientes ingredientes inactivos por etiqueta: ácido cítrico, citrato de sodio, 25 cloruro de sodio, EDTA disódico y polisorbato 80.

Método B.

30 Se pesaron cantidades de aproximadamente 200 mg de CAPTISOL (corregidas para el contenido de agua) en viales ámbar de 3,5 cm³ (2 dram). Se vació en cada vial que contenía la cantidad pesada de CAPTISOL el contenido de dos recipientes de Pulmicort Respules (0,5 mg/2 ml, Lote N° 308016 Feb05) exprimiendo suavemente el recipiente de plástico deformable hasta la última gota posible. Se hicieron girar previamente las Respules para volver a suspender las partículas de budesonida. Se cerraron con tapa de rosca los viales, se mezclaron vigorosamente con movimientos vorticiales y luego se envolvieron con papel de aluminio. El material se puede guardar en el refrigerador 35 hasta su uso.

La composición líquida preparada de acuerdo con cualquiera de estos métodos se puede usar en cualquier dispositivo de administración conocido. Al convertir la suspensión en un líquido, se observa una mejora en la administración de la budesonida (un corticosteroide).

40 EJEMPLO 10

Se pueden preparar otras soluciones de acuerdo con la invención como se detalla a continuación.

Componente	mg por ml (como se prepara)		mg por ml (por diana)
	Concentrado A	Concentrado B	Solución final
Budesonida EP	1	-1,6 (saturado)	0,250
CAPTISOL	200	200	50
Citrato de sodio tribásico dihidratado	0	0	0,44
Ácido cítrico	0	0	0,32
Cloruro sódico	0	0	4,8
EDTA disódico	0	0	0-0,5
Polisorbato 80 (Tween 80)	0	0	0-1
Agua	qs	qs	qs con tampón que contiene CAPTISOL o budesonida

- Se diluye el concentrado A en una proporción de 1 a 4 con tampón citrato salinizado a pH 4,5 (4 mM, que contiene cloruro de sodio 109 mM) que contiene CAPTISOL al 5 % p/v en una base anhidra. Se filtra el concentrado diluido a través de una unidad de filtración de jeringa Millipore Durapore Millex-GV de 0,22 µm. A continuación, se ensaya la solución filtrada por HPLC, luego se añade budesonida suplementaria según sea necesario, dando una concentración final de la solución de aproximadamente 250 µg/ml ($\pm$ 5 %).

- Se diluye el concentrado B en una proporción de 1 a 4 con tampón citrato salinizado a pH 4,5 (4 mM, que contiene cloruro de sodio 109 mM) que contiene CAPTISOL al 5 % p/v en una base anhidra. Se filtra el concentrado diluido a través de una unidad de filtración de jeringa Millipore Durapore Millex-GV de 0,22 µm. A continuación, se ensaya la solución filtrada por HPLC, luego se diluye más con tampón citrato salinizado a pH 4,5 (3 mM, que contiene cloruro de sodio 82 mM que contiene CAPTISOL al 5 % p/p) según sea necesario, dando una concentración final de la solución de aproximadamente 250 µg/ml ($\pm$ 5 %). Esta técnica aprovecha el exceso de budesonida sólida usada para saturar la solución.

EJEMPLO 11

Se determinó la transparencia de las soluciones mediante inspección visual o instrumentalmente. Una solución transparente es al menos transparente por inspección visual a simple vista.

EJEMPLO 12

El siguiente método se usó para determinar el rendimiento de las composiciones de nebulización emitidas desde un nebulizador.

Se pipetearon con precisión dos ml de la solución de ensayo de CD o suspensión Pulmicort con pipetas volumétricas en una copa de nebulizador limpia antes de iniciar cada experimento. Se montó el nebulizador de ensayo y se cargó con la solución o suspensión de ensayo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se colocó el extremo de la boquilla a una altura de aproximadamente 18 cm de la plataforma del MALVERN MASTERSIZER hasta el punto medio de la punta de la boquilla del nebulizador. Se colocó una fuente de vacío en frente de la boquilla a aproximadamente 6 cm de distancia para captar el aerosol tras el dimensionamiento. La distancia entre la boquilla y el detector era de aproximadamente 8 cm. Se niveló el centro de la boquilla con el haz de láser (o se ajustó según lo apropiado, dependiendo del diseño de cada nebulizador). Se hizo pasar el láser a través del centro de la nube emitida cuando el nebulizador estaba en funcionamiento. Las mediciones se iniciaron manualmente 15 segundos en la nebulización. La recogida de datos se inició cuando el oscurecimiento del haz alcanzó el 10 % y se calculó la media de más de 15.000 barridos (30 segundos). Se modelizaron los datos de intensidad de la luz dispersada en los anillos del detector usando el modelo "Convencional-Húmedo". Se inactivaron los canales 1 y 2 debido a la baja humedad relativa durante la medición para evitar la orientación de haz. Se determinó el diámetro en volumen de las gotas que definían 10, 50 (mediana de volumen) y el 90 % del tamaño inferior del volumen acumulado. (Dv10 es el tamaño por debajo del cual existe el 10 % del volumen de material, Dv50 es el tamaño por debajo del cual existe el 50 % del volumen de material y Dv90 es el tamaño por debajo del cual existe el 90 % del volumen de material).

El procedimiento anterior se puede poner en práctica con una ligera modificación en un MALVERN SPRAYTEC para determinar el tamaño de partícula de las gotas emitidas por un nebulizador.

EJEMPLO 13

Se prepararon soluciones de budesonida con y sin SBE7-β-CD a dos pH diferentes (4 y 6) y se almacenaron a 2 temperaturas diferentes (60 °C y 80 °C). Se prepararon tampones de citrato (50 mM) a cada valor de pH mezclando diferentes partes de soluciones de ácido cítrico 50 mM y citrato de sodio 50 mM (tribásico, dihidratado). Para lograr una concentración de budesonida en los tampones sin SBE7-β-CD suficiente para una medición precisa, primero se disolvió la budesonida en alcohol etílico al 100 %. A continuación, se añadió una alícuota de la solución de etanol/budesonida gota a gota con agitación a cada solución tampón. La concentración de budesonida teórica era de 100 µg/ml con un contenido de etanol final del 5 % en cada tampón. Todas las preparaciones en solución y procedimientos que incluían budesonida se realizaron en una habitación a oscuras con luz roja. Tras agitar las soluciones durante 24 horas, se filtraron ambas soluciones tampón a través de filtros de jeringa Millipore Millex-GV de 0,22 µm para eliminar cualquier sólido que hubiera precipitado (no se observaron cantidades significativas) en las soluciones. La concentración final de budesonida fue de aproximadamente 50 µg/ml. Se dividieron a la mitad las soluciones tanto a pH 4 y como a pH 6, y se añadió SBE7-β-CD sólida a una de las partes para crear soluciones con y sin SBE7-β-CD al 1 % p/v a cada pH. Se dividió cada solución en alícuotas en viales de color ámbar individuales. A continuación, se colocaron en hornos a 60 °C y 80 °C. Se retiraron los viales de muestra de los hornos y se analizaron mediante HPLC a 0, 96, 164 y 288 horas. A continuación, se resumen las condiciones del ensayo de HPLC.

Condiciones cromatográficas

(Adaptado de Hou, S., Hindle, M. y Byron, P. R. A. "Stability-Indicating HPLC Assay Method for Budesonide". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2001; 24: 371-380).

5

Instrumento:	PE Serie 200
Columna:	Phenomenex Luna C18 (2) 4,6 x 150 mm 3um
Fase móvil:	Tampón fosfato al 58 %, pH 3,4/ACN al 39,5 %/ MeOH al 2,5 %
Programa de fase móvil	A al 100 % (isocrática)
Longitud de onda	240
Caudal	0,6 ml/min
Intervalo de patrones:	Siete patrones - 1 a 500 µg/ml

EJEMPLO 14

10 Preparación de solución que comprende SAE-CD (10 % en peso), budesonida (500 µg/ml) y clorhidrato de azelastina (0,2 % en peso).

Se pesó CAPTISOL (2,37 g) en un frasco de color ámbar. Se pesó clorhidrato de azelastina (43,8 mg) en el mismo vial. Se mezclaron PULMICORT NEBUAMP (10) vigorosamente durante 1 min. Se dispuso el contenido de cada
15 NEBUAMP en el vial de color ámbar que contenía CAPTISOL y azelastina, y se mezclaron por movimientos vorticiales, agitación, tratamiento de ultrasonidos y mezcla durante una noche en un mezclador rotatorio para permitir el equilibrio. La solución resultante fue transparente.

EJEMPLO 15

20

Se determinó la estabilidad de la temperatura de la composición del Ejemplo 14 de la siguiente manera.

Se dividió la solución del Ejemplo 14 en viales, y se agrupó y se almacenó a 25 °C, 40 °C o 60 °C. Se almacenó una muestra de control a 5 °C. Las muestras se almacenaron durante 10 días y se retiraron dos viales para su análisis a
25 los 0, 3 y 10 días. Se prepararon las muestras de ensayo extrayendo una alícuota de cada vial, diluyendo 200 µl con 800 µl de fase móvil (véase más abajo) y ensayando las muestras por HPLC de acuerdo con la Farmacopea Europea, Monografía 1633E para "clorhidrato de azelastina" (versión 5.0 corregida el 01/2005).

EJEMPLO 16

30

Se determinaron el pH y la estabilidad de la temperatura de una composición líquida acuosa que comprendía SAE-CD, azelastina y tampón de la siguiente manera.

Se prepararon soluciones acuosas que comprendían HCl de azelastina (0,5 mg/ml) con y sin CAPTISOL (1,75 % en peso). Se prepararon soluciones madre de citrato (solución de citrato de sodio (3 mM) y ácido cítrico (3 mM), 500 ml cada una). Se combinaron las soluciones de citrato y se valoraron para preparar soluciones madre tamponadas (al menos 150 ml de cada una) que tenían un pH de 4, 5 o 6. Se preparó una solución madre de clorhidrato de azelastina (5 mg/ml) en agua. Se prepararon soluciones de ensayo que comprendían CAPTISOL, azelastina y tampón mediante la mezcla de CAPTISOL (1,4 g) y solución madre de azelastina (7,5 ml) en solución madre tamponada (qs hasta el volumen final de 75 ml para cada pH diferente). Se prepararon soluciones de ensayo que comprendían azelastina y tampón mediante la mezcla de solución madre de azelastina (7,5 ml) y de solución madre tamponada (67,5 ml, o qs hasta el volumen final de 75 ml). Se prepararon seis soluciones de ensayo de la siguiente manera: 1) pH 4 - solo azelastina; 2) pH 4 - azelastina + CAPTISOL; 3) pH 5 - solo azelastina; 4) pH 5 - azelastina + CAPTISOL; 5) pH 6 - solo azelastina; 6) pH 6 - azelastina + CAPTISOL. Se almacenaron partes de cada solución de
40 ensayo a 25 °C, 40 °C y 60 °C durante un período de dieciséis semanas. Las alícuotas de las soluciones de ensayo se tomaron a las 0, 1, 2, 4, 8, 12, y 16 semanas. Se analizaron alícuotas por HPLC como se describe en el presente documento. Se almacenaron muestras de control para cada solución de ensayo a 5 °C para proporcionar puntos de referencia.

EJEMPLO 17

50

Se preparan composiciones de la invención a modo de ejemplo envasadas en diversos dispositivos multidosis de pulverización de bomba de dosis medidas en volumen que incluyen los siguientes ingredientes en las cantidades

especificadas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Ingrediente	Función	Pulverización de 50 µl	Pulverización de 70 µl	Pulverización de 100 µl	Pulverización de 137 µl
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Budenosida	Sustancia activa	0,64	0,46	0,32	0,234
CAPTISOL	Solubilizador/ Estabilizador	96	68	48	36
Edetato disódico	Antioxidante	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de sodio,	Modificador de la tonicidad	0	27	45	56
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5
Polisorbato 80 0,05 mg/ml	Tensioactivo	opcional	opcional	opcional	opcional
Sorbato de potasio 1 mg/ml	Antimicrobiano	opcional	opcional	opcional	opcional
Agua estéril para inyección	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml

Ingrediente	Función	Pulverización de 50 µl	Pulverización de 70 µl	Pulverización de 100 µl	Pulverización de 137 µl
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Budenosida	Sustancia activa	0,64	0,46	0,32	0,234
HCl de azelastina	Sustancia activa	2,74	1,96	1,37	1,00
CAPTISOL	Solubilizador/ Estabilizador	128	91	64	48
Edetato disódico	Antioxidante	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloruro de sodio	Modificador de la tonicidad	0	27	45	56
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5
Polisorbato 80 0,05 mg/ml	Tensioactivo	opcional	opcional	opcional	opcional
Sorbato de potasio 1 mg/ml	Antimicrobiano	opcional	opcional	opcional	opcional
Agua estéril para inyección,	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml

- 5 Se preparan composiciones que comprenden las concentraciones especificadas de ingredientes y se envasan en dispositivos multidosis de pulverización de bomba de dosis medidas en volumen. Las composiciones comprenden opcionalmente sorbato de potasio a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml y/o polisorbato 80 a una concentración del aproximadamente 0,005 %. Cada envase contiene aproximadamente 120 dosis, más un sobrellenado de composición. Los envases adecuados para los volúmenes de pulverización especificados incluyen:

- 10 1. Volumen de pulverización de 50 µl: 9 ml de composición en una botella de 10 ml; por ejemplo, botella de acabado de 20 bocas de tipo 1 400 de vidrio ámbar 6/8 de diagnóstico 20242 02 001 dotada de una bomba de pulverización nasal con un volumen de dosis de 50 µl, cierre a rosca 20/400 y longitud del tubo de inmersión de 42,0 mm;
- 15 2. Volumen de pulverización de 70 µl: 13 ml de composición en una botella de vidrio ámbar de 15 ml;
3. Volumen de pulverización de 100 µl: 17 ml de composición en un vial de vidrio ámbar de 20 ml;
4. Volumen de pulverización de 137 µl: 24 ml de composición en un vial de vidrio ámbar de 24 ml.

EJEMPLO 18

Evaluación comparativa de diversas formas de SAE-CD en la solubilización de los derivados de corticosteroides.

Se evaluó la solubilidad del dipropionato de beclometasona (BDP), 17-monopropionato de beclometasona (B17P), 21-monopropionato de beclometasona (B21P) y beclometasona (no esterificada) en soluciones que contenían CAPTISOL y diversas SBE γ -CD. El BDP, B17P y B21P se obtuvieron en Hovione. La beclometasona se obtuvo en Spectrum Chemicals. El CAPTISOL, SBE(3.4) γ -CD, SBE(5.23) γ -CD y SBE(6.1) γ -CD fueron proporcionados por CyDex, Inc. (Lenexa, KS). La γ -CD se obtuvo en Wacker Chemical Co. La SBE(5.24) γ -CD y SBE(7.5) γ -CD fueron proporcionados por la Universidad de Kansas.

Se preparó una solución 0,04 M de cada CD seleccionada. Cada forma de beclometasona necesitó 2 ml de solución de CD. Por lo tanto, las soluciones 0,04 M se prepararon en matraces volumétricos de 20 o 25 ml por duplicado (n = 2). La siguiente tabla indica la cantidad de cada CD usada teniendo en cuenta el contenido de agua en cada CD.

CD	PM (g/mol)	mg de CD (volumen)
SBE(6.7) β -CD	2194,6	2297,0 (25 ml)
γ -CD	1297	1433,0 (25 ml)
SBE(3.4) γ -CD	1834,9	1891,6 (25 ml)
SBE(5.24) γ -CD	2119,5	1745,7 (20 ml)
SBE(6.1) γ -CD	2261,9	1866,8 (20 ml)
SBE(7.5) γ -CD	2483,3	2560,0 (25 ml)

Se pesaron las formas de beclometasona en cantidades superiores a las solubilidades previstas directamente en viales con tapón de rosca revestidos de teflón de 3,5 cm³ (2 dram). Por lo general, dichas cantidades proporcionaron aproximadamente 6 mg/ml de sólidos. A continuación, cada vial recibió 2 ml de la solución de CD apropiada. Se agitaron los viales con movimientos vorticiales y se sometieron a ultrasonidos durante aproximadamente 10 minutos para ayudar en la humectación de los sólidos con el fluido. Se envolvieron los viales con papel de aluminio para protegerlos de la luz y se colocaron en un sismo de laboratorio para que se equilibraran. Se examinaron los viales visualmente periódicamente para asegurarse de que los sólidos se estaban humedeciendo adecuadamente y estaban en contacto con el fluido. Los puntos temporales para el muestreo fueron las 24 horas para todas las muestras y las 72 horas para el BDP solo.

Se prepararon soluciones de SBE(6.1) γ -CD a 0,04, 0,08 y 0,1 M y soluciones de SBE(5.23) γ -CD a solo 0,04 y 0,08 M. Se pesó el dipropionato de beclometasona en cantidades superiores a las solubilidades previstas directamente en viales con tapón de rosca revestidos de teflón de 3,5 cm³ (2 dram). Por lo general, dichas cantidades proporcionaron aproximadamente 2 mg/ml de sólidos. A continuación, cada vial recibió 2 ml de la solución de CD adecuada (N = 1). Se agitaron viales con movimientos vorticiales y se sometieron a ultrasonidos durante aproximadamente 10 minutos para ayudar en la humectación de los sólidos con el fluido. Luego, se envolvieron los viales con papel de aluminio para protegerlos de la luz y se colocaron en un sismo de laboratorio durante un equilibrio de 5 días.

Se prepararon soluciones de γ -CD a 0,01 y 0,02 M. Se pesó el dipropionato de beclometasona en cantidades superiores a las solubilidades previstas directamente en viales con tapón de rosca revestidos de teflón de 3,5 cm³ (2 dram). Por lo general, dichas cantidades proporcionaron aproximadamente 2 mg/ml de sólidos. A continuación, cada vial recibió 2 ml de la solución de γ -CD (N = 2). También se preparó una solución para medir la solubilidad intrínseca del BDP usando agua de calidad HPLC en lugar de la CD. Se envolvieron las muestras con papel de aluminio y se colocaron en un sismo de laboratorio durante 5 días.

Al finalizar el tiempo de equilibrio para cada etapa, se centrifugaron los viales y se retiró 1 ml de sobrenadante. A continuación, se filtró el sobrenadante retirado usando el filtro de jeringa de PVDF Durapore de 0,22 μ m (desechando primero unas cuantas gotas) y se diluyó con la fase móvil hasta una concentración apropiada de la curva estándar. Se analizaron las muestras por HPLC para determinar la concentración de corticosteroide disuelto. Los datos se detallan a continuación.

CD	Dipropionato de beclometasona (µg/ml)	Beclometasona 17-mono-propionato (µg/ml)	Beclometasona 21-mono-propionato (µg/ml)	Beclometasona (no esterificada) (µg/ml)
SBE _{3,4} γ-CD	0,04 M→336,8	0,04 M→10.621,6	0,04 M→172,6	0,04 M→11.360,2
SBE _{5,24} γ-CD	0,04 M→267,0	0,04 M→9.500,8	0,04 M→139,8	0,04 M→10.949,9
SBE _{6,1} γ-CD	0,04 M→243,8	0,04 M→666,9	0,04 M→153,8	0,04 M→11.007,0
SBE _{7,5} γ-CD	0,04 M→168,5	0,04 M→8.539,1	0,04 M→122,4	0,04 M→9.635,2
SBE _{6,7} β-CD	0,04 M→60,4	0,04 M→6.799,6	0,04 M→50,6	0,04 M→6.927,0
γ-CD	0,04 M→105,8	0,04 M→1.36,9	0,04 M→9,4	0,04 M→114,8

El estudio de evaluación muestra que en presencia de SBE(3.4)γ-CD (0,04 M), todas las formas de beclometasona estaban en o cerca de sus solubilidades más elevadas. B17P, el metabolito activo del BDP, tiene la mayor solubilidad de las formas de beclometasona esterificadas en cualquiera de las CD derivatizadas. Los resultados indican que la SBE-γ-CD forma complejos con el dipropionato de beclometasona mejor que el CAPTISOL o la γ-CD. De los derivados de SAE-CD evaluados, el grado óptimo de sustitución de la SBEγ-CD que proporciona la mayor mejora en la solubilidad del BDP es DS = 3,4, y la solubilidad disminuye de forma casi lineal a medida que aumenta el grado de sustitución. Esto se cumple para los tiempos de equilibrio tanto de 24 h como de 5 días. En términos de solubilización del BDP con la SAE-CD: SBE(3.4)γ-CD > SBE(5.2)γ-CD > SBE(6.1)γ-CD > SBE(7.5)γ-CD > γ-CD > CAPTISOL (SBE7-β-CD). Los datos se resumen en la Fig. 5. Por lo tanto, se ha determinado que los derivados de la ciclodextrina SAE-γ-CD son inesperadamente mejores en la solubilización de los corticosteroides que los derivados de SAE-β-CD. Las formulaciones basadas en SAE-γ-CD son adecuadas para su uso en las composiciones de la invención.

EJEMPLO 19

Determinación de la solubilidad de fase de la budesonida en presencia de SAE-CD y clorhidrato de azelastina.

Se preparó una solución madre de tampón citrato (3 mM, pH 4,5). Se prepararon soluciones madre de CAPTISOL en tampón que tenían CAPTISOL presente a concentraciones variables (10 mM, 20 mM, 30 mM y 40 mM) mezclando cantidades apropiadas de CAPTISOL y la solución madre tampón. Se usaron las soluciones madre de CAPTISOL en tampón para preparar soluciones madre de HCl de azelastina/CAPTISOL/tampón que tenían 1 mg/ml, 1,37 mg/ml, 1,96 mg/ml o 2,74 mg/ml de HCl de azelastina. Se añadió la budesonida (a una concentración de 2 mg/ml) a las diferentes soluciones madre de HCl de azelastina/CAPTISOL/tampón, y se mezclaron y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante un período de cuatro días. Se retiró cualquier resto de budesonida que quedó suspendido en las soluciones por filtración, y se midió por HPLC la concentración de budesonida de cada solución como se describe en el presente documento. Los resultados se representan en la Fig. 11A.

Se repitió el procedimiento anterior con soluciones 10 mM, 15 mM y 20 mM de SBE-γ-CD y solo una concentración de HCl de azelastina (2,74 mg/ml). Los datos se resumen en la Fig. 11B.

EJEMPLO 20

Se preparan ejemplos de las composiciones de la invención envasadas en diversos dispositivos multidosis de pulverización de bomba de dosis medidas en volumen y nebulizadores para que incluyan los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Ingrediente ¹	Función	Para pulverización de 50 µl	Para pulverización de 70 µl	Para pulverización de 100 µl	Ampolla de 200 µl	Ampolla de 5.000 µl
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Furoato de mometasona	Sustancia activa	1,0	0,71	0,50	1,00	0,1

HCl de olopatadina	Sustancia activa	13,3	9,5	6,65	26,6	1,3
SBE γ -CD	Solubilizador- Estabilizador nominal/práctico	452/500	323/429	226/300	452/500	45,2/60
Edetato disódico, dihidratado	Antioxidante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Agua estéril para inyección	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml

Para preparar la formulación anterior, se disuelven el furoato de mometasona y el HCl de olopatadina usando SBE(6.1) γ -CD y tampón citrato a un pH de aproximadamente 4,5. Pueden ser necesarios una mezcla vigorosa y un tratamiento de ultrasonidos durante un día o más, en una atmósfera inerte, para efectuar la disolución total. Si tras someter la solución a ensayo, se determina que está por debajo del valor deseado de principios activos, se puede añadir más principio activo a la solución y seguir agitando. Una vez disueltos ambos fármacos completamente en la solución de CD, según lo confirmado por el ensayo, se filtra el producto usando un filtro de PVDF de 0,22 μ m. A continuación, se dispensa la solución en una atmósfera inerte en un envase multidosis libre de conservantes dotado de un pulverizador de bomba adecuado o se introduce en recipientes de LDPE de soplado-llenado-sellado para su uso en un nebulizador adecuado o como una gota. Opcionalmente, las composiciones podrían contener sorbato de potasio presente a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml y/o polisorbato 80 presente a una concentración del aproximadamente 0,005 %, e introducirse en envases multidosis adecuados dotados de un dispositivo adecuado de pulverización de bomba de dosificación.

Cada envase contiene aproximadamente 120 dosis más un sobrellenado como se define en el presente documento. Los envases adecuados para los volúmenes de pulverización especificados incluyen:

1. Volumen de pulverización de 50 μ l: 9 ml de composición en una botella de 10 ml; por ejemplo, botella de acabado de 20 bocas de tipo 1 400 de vidrio ámbar 6/8 de diagnóstico 20242 02 001 dotada de una bomba de pulverización nasal con un volumen de dosis de 50 μ l, cierre a rosca 20/400 y longitud del tubo de inmersión de 42,0 mm;
2. Volumen de pulverización de 70 μ l: 13 ml de composición en una botella de vidrio ámbar de 15 ml;
3. Volumen de pulverización de 100 μ l: 17 ml de composición en un vial de vidrio ámbar de 20 ml;
4. Ampolla de 200 μ l: un solo LDPE de soplado-llenado-sellado (o ampolla comparable para sustancias usadas para nebulización);
5. Ampolla de 5.000 μ l: un solo LDPE de soplado-llenado-sellado (o ampolla comparable para sustancias usadas para nebulización).

EJEMPLO 21

Evaluación del nebulizador AERONEB GO frente a un nebulizador RAINDROP con una solución que comprende budesonida, vehículo líquido acuoso y SAE-CD.

El nebulizador AERONEB GO (AEROGEN Inc., Mountainview, California) se detalla en la publicación de EE.UU. preconcedida N° 2005-011514 a Power *et al.* (solicitud de patente USSN 10/833.932 presentada el 27 de abril de 2004), publicación internacional PCT N° WO 2005/009323 concedida a Aerogen, Inc. *et al.* (solicitud PCT N° PCT/US2004/021268 presentada el 6 de julio de 2004) y solicitud europea N° EP 16426276, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia.

El nebulizador RAINDROP se encuentra disponible en Nellcor (Tyco Healthcare).

La solución de la invención usada para dicho estudio se preparó de acuerdo con el Ejemplo 28.

La caracterización de la distribución del tamaño de gota de una solución en aerosol usando un impactador de cascada se determinó de acuerdo con el Ejemplo 26.

La determinación de la producción total de fármaco y la tasa de salida de fármaco de un nebulizador que contenía un líquido de la invención se determinaron de acuerdo con el Ejemplo 27.

EJEMPLO 22

Evaluación del nebulizador de membrana pulsante de la patente de EE.UU. N° 6.962.151 con una solución que comprende budesonida, vehículo líquido acuoso y SAE-CD. Caracterización del impacto inercial de aerosoles de budesonida CAPTISOL-ENABLED marcados con Tc^{99m} -DTPA generados a través de un nebulizador electrónico Pari.

El nebulizador detallado en la patente de EE.UU. N° 6.962.151, también se describe en la solicitud internacional PCT N° PCT/US00/29541 presentada el 27 de octubre de 2000 y la solicitud de EE.UU. N° de serie 11/269.783 presentada el 7 de noviembre de 2005.

La caracterización del aerosol se realizó mediante ensayos *in vitro* convencionales de impacto inercial usando un impactador de cascada de Andersen (ACI). Se añadió tecnecio-99m (^{99m}Tc), en forma de ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA, GE Healthcare), a la solución nasal de budesonida CAPTISOL-ENABLED (CEBUD). La idoneidad de ^{99m}Tc -DTPA para funcionar como un sustituto de la budesonida en las preparaciones CEBUD se validó en el transcurso de un ensayo clínico previo. La preparación de la formulación de solución de budesonida para el ensayo se realizó según la descripción que se presenta a continuación. Se calculó que se debían añadir aproximadamente 10 MBq de ^{99m}Tc a la formulación de budesonida (11,05 g) el día del ensayo, con el fin de proporcionar una actividad suficiente para la formación de imágenes *in vitro*.

Se usaron dos nebulizadores electrónicos de membrana vibratoria Pari. En el núcleo de dicho nebulizador electrónico hay una membrana de acero inoxidable con miles de orificios perforados con láser. La perforación con láser permite flexibilidad para diseñar el tamaño de las partículas, asegurar la reproducibilidad y mantener una alta tasa de salida con partículas de menor tamaño. Se hace vibrar la membrana perforada a altas frecuencias en un modo de "flexión" resonante que produce altas tasas de salida de partículas. El nebulizador proporciona una administración rápida de fármaco, eficacia, un tamaño de partícula ideal, un bajo volumen residual y un rendimiento óptimo adaptado a la formulación farmacológica (Véase Rajiv Dhand, "Respiratory Care", 2002, (12): 1406-1416). Se cargaron aproximadamente 0,5 ml de solución farmacológica y luego se administraron a través de cada nebulizador en 3 ocasiones diferentes. Las ejecuciones 1, 3 y 5 se llevaron a cabo con el Dispositivo 1 y las ejecuciones 2, 4 y 6 se llevaron a cabo con el Dispositivo 2.

Antes de la dosis

En cada ocasión, antes de la administración de la dosis, se generaron imágenes del nebulizador lleno durante 60 segundos en el cabezal I de la gammacámara de doble cabezal (Axis, Philips Medical Systems). Además, los nebulizadores se pesaron antes y después de la adición de la formulación de budesonida.

Ensayo del impacto inercial

Se colocó el nebulizador en la entrada de la USP (Farmacopea de Estados Unidos) del ACI y se extrajo un caudal de 28,3 l/min a través del impactador usando una bomba de vacío. El flujo a través del impactador se inició antes de la activación del nebulizador electrónico. Se usó un cronómetro para medir la duración de la administración de la dosis.

Las condiciones del ensayo ACI fueron iguales a las usadas para la evaluación del nebulizador de chorro de aire Pari LC Plus durante el estudio clínico previo.

Tras la deposición, se retiró la boca USP del ACI y se generaron imágenes durante 120 segundos. Se retiraron las placas de recogida del impactador y se colocaron sobre el cabezal I de la gammacámara, y se generaron imágenes durante 120 segundos. Seguidamente, se lavaron las placas y se secaron antes de realizar más ensayos de impacto.

Después de la dosis

En cada ocasión, se registró el peso del nebulizador tras la administración de la dosis. Se generaron imágenes del nebulizador como se describe a continuación.

Procesamiento de imágenes

Se aplicó un ROI rectangular para generar imágenes antes de la dosis del nebulizador. Este ROI se volvió a aplicar luego para generar imágenes del nebulizador tras la administración de la dosis.

También se aplicó un ROI rectangular a la imagen de la entrada USP.

Se trazó un ROI circular en torno a la placa de recogida 0, se copió y se colocó en torno a la placa 1. Esto se repitió para las placas 2-7 y el filtro. También se trazó un ROI rectangular para evaluar los recuentos de fondo. Los

recuentos de materias primas se corrigieron para la actividad de fondo y se ajustaron a recuentos por minuto (cpm).

El rendimiento del aerosol se caracteriza en la tabla en términos de fracción de partículas finas (FPF), es decir, del % de dosis emitida con un tamaño de partícula < 5,8 µm, diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (DAMM), desviación estándar geométrica (DEG) y el tiempo de administración de la nebulización.

Preparación de la CEBUD

Se combinaron entre sí los contenidos expulsados de cinco Pulmicort Respules (1 mg/ml). Se añadió CAPTISOL (165 mg) en una base seca por Respule usado a los contenidos combinados de la suspensión comercial, proporcionando una concentración de CAPTISOL del aproximadamente 7,5 % p/v.

Se sometió la mezcla brevemente a movimientos vorticiales para dispersar y disolver el CAPTISOL. Luego, se colocó en un mezclador de lecho giratorio y se dejó que se mezclara durante dos-cuatro o varias horas. Se usaron alícuotas de la mezcla de equilibrio para recuperar cualquier resto de budesonida retenido en el depósito Respule original y se volvió a combinar. A continuación, se equilibró más la mezcla durante una noche (~20 horas) en el mezclador de lecho rotatorio. Tras comprobar visualmente que todos los sólidos suspendidos se habían disuelto, se añadió el volumen necesario de solución de ^{99m}Tc-D5PA/solución salina (proporcionada por Medical Physical Department, UHW). De manera que se añadieron aproximadamente 180 µl de la solución de radiomarcador a la solución nasal de budesonida CAPTISOL-ENABLED y se sometió brevemente a movimientos vorticiales.

EJEMPLO 23

Determinación de la curva de solubilidad de fase para la disolución de corticosteroide con SAE-CD.

Se determinó la solubilidad de las soluciones de corticosteroide que contenían SAECD mediante cromatografía HPLC de alícuotas de soluciones de corticosteroide equilibradas, filtradas o centrifugadas de la siguiente manera.

Se prepararon soluciones de SAE-CD/esteroide pesando sólidos secos de SAE-CD (proporcionando 0,04 molar) y un exceso de fármaco de esteroide (6 mg/ml) juntos en un vial de tapón de rosca. Se dividió en alícuotas un volumen de agua para cada vial (un vial diferente para cada esteroide). Se determinó la solubilidad intrínseca pesando el exceso de esteroide (6 mg/ml) y añadiendo un volumen de agua en ausencia de CD. Se taparon los viales, inicialmente, se sometieron a movimientos vorticiales y a ultrasonidos. A continuación, se colocaron los viales en un mezclador rotatorio (modelo: SRT2; Fabricante: Stuart Scientific, número de serie: R000100052) o balancín/mezclador (modelo: LabQuake; Fabricante: Barnstead/Thermolyne, número de serie: 1104010438202). Entonces, se añadieron mayores excesos de esteroide sólido (hasta 10 mg/ml) a todo vial en el que el contenido de líquido se había vuelto transparente durante la noche (por ejemplo, prednisolona, hidrocortisona y prednisona). Se laminaron las muestras y se mezclaron en el rodillo o balancín durante 72 horas. En varias ocasiones durante el equilibrado, las muestras se volvieron a agitar brevemente con movimientos vorticiales y a someter a ultrasonidos (hasta 30 minutos). Tras el tiempo de equilibrado designado, se filtraron las muestras (0,22 µm, 25 mm, Duropore - PVDF, fabricante: Millipore) en viales limpios, a excepción de la muestra de solubilidad intrínseca para el dipropionato de ceclometasona, que se centrifugó, transfiriéndose el sobrenadante a un vial limpio. Las muestras se analizaron mediante métodos de HPLC convencionales. Los resultados se detallan a continuación.

-CD	[CD] M	[Fluticasona] x 10 ⁵ M		[Mometasona] x 10 ⁵ M		[Budenosida] x 10 ⁵ M	[Acetónido de triamcinolona] x 10 ⁵ M
		Como propionato	No esterificado	Como furoato	No esterificado		
H ₂ O	ND	0,39	0,16	1,82	0,00	6,59	3,56
β	0,015 M			1,36	12,9	81,3	
(SBE) _{6.7} β	0,0465	5,41	126,4	16,4	121,7	254,8	457,0
	0,0950	7,99	215,9	31,1	226,1	428,1	1023,3
(SBE) _{2.4} β	0,04	1,70	12,8				
	0,08	2,46					
(SPE) ₇ β	0,04	1,05	93,9	7,23	122,4		
	0,08	2,12	151,2	10,8	223,3	241,6	

Solubilidad de los esteroides seleccionados mejorada por α -ciclodextrinas

-CD	[CD] M	[Fluticasona] x 10 ⁵ M		[Mometasona] x 10 ⁵ M		[Budenosida] x 10 ⁵ M	[Acetónido de triamcinolona] x 10 ⁵ M
		Como propionato	No esterificado	Como furoato	No eterificado		
H ₂ O	ND	0,39	0,16	1,82	0,00	6,59	3,56
A	0,04			0,00	8,4		
	0,08			0,27	28,5		
(SBE) ₇ α	0,04	8,37		30,1	55,0	348,1	
	0,08	11,4		35,5	116,9	597,9	

Solubilidad de esteroides seleccionados aumentada por γ -ciclodextrinas

5

-CD	[CD] M	[Fluticasona] x 10 ⁵ M		[Mometasona] x 10 ⁵ M		[Budenosida] x 10 ⁵ M	[Acetónido de triamcinolona] x 10 ⁵ M
		Como propionato	No esterificado	Como furoato	No eterificado		
H ₂ O	ND	0,39	0,16	1,82	0,00	6,59	3,56
Γ	0,035	73,5		14,1	2,71	10,1	197,8
	0,1	22,1	82,2	65,8	0,09	4,1	138,6
(SBE) _{5.2} γ	0,04	79,12				375,8	
	0,1	215,3	1440,4	93,9	889,2	861,6	
(SBE) _{6.1} γ	0,04	51,82	575,6	41,5	841,1	306,6	1059,5
	0,08	120,8	949,0	92,9	1423,1	698,8	2386,1
(SBE) _{9.7} γ	0,04	54,5					
	0,075	103,1	895,0	94,0	889,6	453,4	
(SPE) _{5.4} γ	0,04	71,7	759,5	28,7		400,9	
	0,08	140,1	1387,8	51,3	1467,1	774,2	

Los datos de solubilidad de fase, determinados de acuerdo con el presente ejemplo o el Ejemplo 18, se pueden usar para determinar la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide necesaria para disolver el corticosteroide en un medio acuoso. La siguiente tabla detalla los datos de relación molar pertinentes.

10

Corticosteroide	SAE-CD	Relación molar aproximada a la solubilidad de saturación del corticosteroide* (SAE-CD:corticosteroide)
Dipropionato de beclometasona	SAE- β -CD	358
Dipropionato de beclometasona	SAE- γ -CD	86
Budenosida	SAE- β -CD	16
Budenosida	SAE- γ -CD	13 (SBE6.1), 10.8 (SBE5.2), 10.1 (SPE5.4)
Budenosida	SAE- α -CD	12
Corticosteroide X-1	SAE- β -CD	190

Corticosteroide X-1	SAE- γ -CD	1.390
Flunisolida	SAE- β -CD	16
Flunisolida	SAE- γ -CD	9
Fluticasona	SAE- β -CD	32
Propionato de fluticasona	SAE- β -CD	797
Propionato de fluticasona	SAE- γ -CD	78
Propionato de fluticasona	SAE- α -CD	501
Hidrocortisona	SAE- β -CD	1,6
Hidrocortisona	SAE- γ -CD	1,8
Metilprednisolona	SAE- β -CD	5,7
Metilprednisolona	SAE- γ -CD	3,4
Mometasona	SAE- α -CD	73
Mometasona	SAE- β -CD	33
Furoato de mometasona	SAE- α -CD	141
Furoato de mometasona	SAE- β -CD	274
Furoato de mometasona	SAE- γ -CD	101
Prednisolona	SAE- β -CD	2,2
Prednisolona	SAE- γ -CD	2
Prednisona	SAE- β -CD	2,2
Prednisona	SAE- γ -CD	3,2
Acetónido de triamcinolona	SAE- β -CD	8,8
Acetónido de triamcinolona	SAE- γ -CD	3,8
*Este valor se determinó en presencia de SAE-CD en las condiciones detalladas en el Ejemplo 18 o el presente ejemplo.		

EJEMPLO 24

- 5 Se preparan ejemplos de las composiciones de la invención envasadas en diversos dispositivos multidosis de pulverización de bomba de dosis medidas en volumen para que incluyan los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Ingrediente ¹	Función	Pulverización de 50 μ l	Pulverización de 70 μ l	Pulverización de 1.004 μ l	Ampolla de 200 μ l	Ampolla de 5.000 μ l
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Propionato de fluticasona	Sustancia activa	1,0	0,71	0,50	1,00	0,1
HCl de cetirizina	Sustancia activa	22	15,7	11	11	0,22
SBE γ -CD	Solubilizador-Estabilizador nominal/práctico	452/500	323/429	226/300	452/1500	45,2/60,0
Edetato disódico dihidratado	Antioxidante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Agua estéril para inyección	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml
-----------------------------	------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Para preparar la formulación anterior, se disuelven el propionato de fluticasona y el HCl de cetirizina usando SBE γ -CD y tampón citrato a un pH de aproximadamente 4,5 a 5. Pueden ser necesarios una mezcla vigorosa y un tratamiento de ultrasonidos durante un día o más, en una atmósfera inerte, para efectuar la disolución total. Si tras someter la solución a ensayo, se determina que está por debajo del valor deseado de principios activos, se puede añadir más principio activo a la solución y seguir agitando. Una vez disueltos ambos fármacos completamente en la solución de CD, según lo confirmado por el ensayo, se filtra el producto usando un filtro de PVDF de 0,22 μ m. A continuación, se dispensa la solución en una atmósfera inerte en un envase multidosis libre de conservantes dotado de un pulverizador de bomba adecuado o se introduce en recipientes de LDPE de soplado-llenado-sellado para su uso en un nebulizador adecuado o en gotas. Opcionalmente, las composiciones podrían contener sorbato de potasio presente a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml y/o polisorbato 80 presente a una concentración del aproximadamente 0,005 %, e introducirse en recipientes multidosis adecuados dotados de un dispositivo adecuado de pulverización de bomba de dosificación.

En el Ejemplo 20, se detalla el envasado adecuado. El envasado se puede realizar en un sistema de pulverización de bomba libre de conservantes tal como el sistema avanzado libre de conservantes de Pfeiffer o el Freepod de Valois, o en un dispositivo de pulverización de bomba de un solo uso tal como el Sistema Bidose o el Sistema Unitdose de Pfeiffer. Para las soluciones nebulizadas se podría usar el ViaNase™ de Kurve u otro dispositivo nebulizador nasal comparable.

EJEMPLO 25

Se prepara una composición que comprende un corticosteroide y agente antifúngico de la siguiente manera.

Los siguientes ingredientes se combinan en las cantidades indicadas.

Ingrediente	Función	Vial de 1 ml	Vial de 2 ml	Vial de 5 ml
		(mg/ml)	(mg/2 ml)	(mg/5 ml)
Budenosida	Sustancia activa	0,05	0,1	0,25
Voriconazol	Sustancia activa	10	20	50
CAPTISOL	Solubilizador/ Estabilizador	165	330	825
Edetato disódico deshidratado	Antioxidante	0,1	0,2	0,5
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,6	1,5
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	1,0	2,5
Agua estéril para inyección*	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 2,0 ml	qs hasta 5,0 ml
* El agua se elimina durante el procesamiento por liofilización o secado por pulverización u otra técnica de secado adecuada para formar una composición en polvo. Por lo tanto, el contenido se reconstituye justo antes de su uso.				

EJEMPLO 26

Se prepara una composición que comprende un corticosteroide y agente antimicrobiano de la siguiente manera.

Método A.

Ingrediente	Función	Para pulverización de 50 μ l	Para pulverización de 70 μ l	Para pulverización de 100 μ l	Ampolla de 200 μ l	Ampolla de 5.000 μ l
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Budenosida	Sustancia activa	0,64	0,46	0,32	0,16	0,0064
Azitromicina	Sustancia activa	0,4	0,29	0,2	0,1	0,004

Captisol	Solubilizador/ Estabilizador	64	46	32	16	0,64
Edetato disódico deshidratado	Antioxidante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Citrato sódico deshidratado	Tampón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Agua estéril para inyección	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ML	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 1,0 ml

Para preparar la formulación anterior, se disuelven la budesonida y la azitromicina usando Captisol y tampón citrato a un pH de aproximadamente 4,5. Pueden ser necesarios una mezcla vigorosa y un tratamiento de ultrasonidos durante un día o más, en una atmósfera inerte, para efectuar la disolución total. Si tras someter la solución a ensayo, se determina que está por debajo del valor deseado de principios activos, se puede añadir más principio activo a la solución y seguir agitando. Una vez disueltos ambos fármacos completamente en la solución de CD, según lo confirmado por el ensayo, se filtra el producto usando un filtro de PVDF de 0,22 µm. A continuación, se dispensa la solución en una atmósfera inerte en un envase multidosis libre de conservantes dotado de un pulverizador de bomba adecuado o se introduce en recipientes de LDPE de soplado-llenado-sellado para su uso en un nebulizador adecuado o en una gota. Opcionalmente, las composiciones podrían contener sorbato de potasio presente a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml y/o polisorbato 80 presente a una concentración del aproximadamente 0,005 %, e introducirse en recipientes multidosis adecuados dotados de un dispositivo adecuado de pulverización de bomba de dosificación. En la Tabla 24, se detalla el envasado adecuado.

Método B.

Ingrediente	Función	Vial de 1 ml	Vial de 2 ml	Vial de 5 ml
		(mg/ml)	(mg/ml)	(mg/ml)
Budenosida	Sustancia activa	0,05	0,1	0,25
Azitromicina	Sustancia activa	10	20	100
Captisol	Solubilizador /Estabilizador	7,5	15	37,5
Edetato disódico dihidratado	Antioxidante	0,1	0,2	0,5
Ácido cítrico	Tampón	0,3	0,6	1,5
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5	1,0	2,5
Agua estéril para inyección*	Disolvente	qs hasta 1,0 ml	qs hasta 2,0 ml	qs hasta 5,0 ml
* El agua se elimina durante el procesamiento por liofilización o secado por pulverización u otra técnica de secado adecuada para formar una composición en polvo. Por lo tanto, el contenido se reconstituye justo antes de su uso.				

EJEMPLO 27

Se puede preparar una composición en polvo de budesonida y azelastina de la siguiente manera.

Los siguientes ingredientes se combinan en las cantidades indicadas para preparar una composición activa.

Ingrediente	Función	Cantidad necesaria
(mg/ml)		
Budenosida	Sustancia activa	0,457
HCl de azelastina	Sustancia activa	1,96
Captisol	Solubilizador/ Estabilizador	100
Edetato disódico, dihidratado	Antioxidante	0,1 (0,05 a 0,15)

Ácido cítrico	Tampón	0,3
Citrato sódico dihidratado	Tampón	0,5 (0,45 a 0,55)
Agua estéril para inyección*	Disolvente	qs hasta 1 ml
*El agua se elimina durante el procesamiento por liofilización o secado por pulverización u otra técnica adecuada. Si es necesario, la concentración usada para el método de procesamiento se puede ajustar para ayudar a lograr el tamaño de partícula deseado.		

Se disuelven la budesonida y el HCl de azelastina en el Captisol y tampón citrato (aproximadamente pH 4,5) usando un método de agitación vigorosa. Durante el procesamiento y envasado, el producto líquido se protege adicionalmente usando una atmósfera inerte. Además, el agua usada para el proceso se puede rociar con nitrógeno para reducir el oxígeno. Una vez disueltos ambos fármacos, se liofiliza la solución usando un método adecuado que producirá una torta uniforme y estable. A continuación, se dimensiona el producto liofilizado para obtener un tamaño medio de partícula de Dv(50) de entre 10 y 100 µm o de aproximadamente 65 µm como la composición activa.

La composición activa se puede mezclar con un agente de carga para preparar una formulación en polvo para la administración con un dispositivo de administración capaz de emitir y administrar por vía nasal el polvo. La formulación en polvo se puede preparar de acuerdo con la siguiente tabla.

Ingrediente	Función	Aerosol nasal de 20 mg de polvo	Aerosol nasal de 50 mg de polvo
Composición activa (véase más adelante)	Sustancia activas (incluyen: budesonida, azelastina)	7,225 mg (0,032 mg, 0,137 mg)	7,225 mg (0,032 mg, 0,137 mg)
Lactosa	Diluyente/Agente de carga	12,775 mg	42,775 mg

Se puede usar el siguiente procedimiento. Se mezcla en seco un agente de carga, tal como lactosa adecuada para la inhalación (Lactohale®), con el producto liofilizado de tamaño conocido para proporcionar una cantidad total administrada de 20 a 50 mg según sea necesario para una pulverización nasal en polvo de dosis unitaria tal como el Monopowder (Valois) o DirectHaler™ (DirectHaler).

EJEMPLO 28

Preparación de una formulación líquida que comprende SAE-CD y budesonida, que contiene opcionalmente Tween.

Se añadió un tampón citrato de 3 mM a pH 4,5 a 2 gramos de CAPTISOL y 25 mg de budesonida en un vial de suero hasta llegar al volumen final de 10 ml. Se mezcló bien la suspensión con movimientos vorticiales y ultrasónicos. También se preparó una solución madre al 20 % de CAPTISOL sin budesonida en tampón citrato 3 mM. Se sellaron dichas mezclas, junto con el tampón, en viales separados y se trataron en autoclave manteniéndolas durante 20 minutos en un ciclo de 121 °C. El análisis por HPLC de la solución de budesonida transparente mostró una concentración de 2.100 µg/ml. La solución madre de CAPTISOL al 20 % se usó para diluir la muestra hasta 2.000 µg/ml. Se diluyó una parte de la solución resultante anterior opcionalmente con un volumen igual del tampón citrato 3 mM. El análisis por HPLC mostró una concentración final de 990 µg de budesonida/ml.

Se podría añadir Tween a la solución anterior de la siguiente manera. Se preparó una solución de Tween al 0,02 % con la solución de solo tampón sometida a autoclave, formándose una solución madre de Tween para su uso como diluyente para las soluciones anteriores. Las diluciones para el CAPTISOL al 10 %/1 mg/ml de budesonida se realizaron en peso. Se mezclaron aproximadamente 9 gramos del Captisol al 20 %/2.000 µg/ml con ~ 9 gramos bien de la solución de solo tampón sometida a autoclave o de la solución de tampón/Tween al 0,02 % sometida a autoclave. Se mezclaron bien dichas soluciones, se filtraron y se volvieron a ensayar por HPLC.

Las concentraciones de budesonida de las formulaciones anteriores resultaron ser de 986 µg/ml para la solución sin Tween y de 962 µg/ml para la solución con Tween.

Las soluciones se pueden nebulizar con cualquier nebulizador. Sin embargo, con un nebulizador AERx, se puede usar un volumen de muestra inicial de 50 µl. La administración de dicha solución con el nebulizador hace que sea viable la administración de una dosis terapéutica a un sujeto en una sola descarga (una sola inspiración completa por un sujeto) por nebulización.

EJEMPLO 29

Preparación y disolución de una formulación liofilizada que comprende SAE-CD y budesonida.

Se añadió un exceso de budesonida, 3,5 mg/ml, a 3 l de CAPTISOL al 30 % en tampón citrato 3 mM que contenía 0,1 mg/ml de EDTA. Tras mezclar durante 2 días, se añadió 1 mg/ml de budesonida más y se equilibró durante 4 días más. Se filtró la preparación a través de un filtro Durapore de 0,22 µm y se colocó en tres bandejas de acero inoxidable de un liofilizador. Se congeló la solución a -30 °C durante una hora y se liofilizó durante más de 30 horas para eliminar esencialmente todo el agua. Se formó un polvo del liofilizado, se tamizó y se transfirió el polvo a una botella de plástico. La composición final contenía 8,2 mg de budesonida por gramo de polvo.

Al añadir aproximadamente 65 mg de polvo a 2 ml de agua, se obtuvo rápidamente una solución esencialmente transparente que contenía la misma cantidad de budesonida que el producto de suspensión de referencia.

EJEMPLO 30

Preparación de una formulación líquida acuosa que comprende SAE-CD, etanol y budesonida.

Se prepararon soluciones de CAPTISOL/etanol elaborando una solución madre de CAPTISOL al 22,2 % (~0,1 M) p/v que se diluyó bien con etanol o con agua en cantidades variables para crear cuatro soluciones de etanol al 0, 1, 2, 5 % y CAPTISOL al aproximadamente 20 % p/v. Se prepararon soluciones de CAPTISOL/etanol/budesonida mediante la adición de budesonida seca (2,5 mg/ml) a un volumen de las soluciones CAPTISOL/etanol preparadas y, seguidamente, se equilibraron en un Labquake durante 72 horas. Se filtraron dichas soluciones (filtros de jeringa Durapore) y se analizaron por HPLC para determinar la concentración (µg/ml) de budesonida disuelta en la formulación.

EJEMPLO 31

Se puede realizar un estudio de lengua electrónica de la siguiente manera para determinar la eficacia de SAE-CD en el enmascaramiento del sabor amargo de un agente activo tal como la azelastina.

La lengua electrónica (Astree II, Alpha M. O. S., Toulouse, Francia) se ha usado para demostrar un cambio creciente en el sabor de la solución de HCl de azelastina tras la adición de cantidades crecientes de CAPTISOL. Se prepararon soluciones que contenían 2 mg/ml de HCl de azelastina en tampón citrato 3 mM, pH = 4, con diferentes cantidades de CAPTISOL. La lengua electrónica usa un conjunto siete sondas con sensor para detectar los compuestos orgánicos e inorgánicos disueltos. Las sondas consisten en un transistor de silicio con recubrimientos orgánicos patentados que rigen la sensibilidad y la selectividad de las sondas. La medición es potenciométrica, tomándose las lecturas con respecto a un electrodo de referencia de Ag/AgCl. Se colocan las muestras en un carrusel automuestreador en el que se introducen los electrodos en cada muestra. Todas las sondas son selectivas de forma cruzada para permitir la cobertura del perfil completo de sabores. El sistema muestrea, cuantifica, digitaliza y registra las lecturas del potenciómetro. El reconocimiento del sabor no se produce en la sonda, sino en el ordenador, en el que el software estadístico de la lengua electrónica interpreta los datos del sensor en los patrones de sabor. La distancia desde el HCl de azelastina en tampón hasta las soluciones que contienen Captisol al 5 %, 10 % o 15 % eran de 334,03, 418,96 y 491,76, respectivamente, lo que indica un gran cambio en el sabor.

EJEMPLO 32

Investigación sobre cómo la incorporación de CAPTISOL al 5 % p/v en Pulmicort Respules afecta al rendimiento de diferentes tipos de nebulizadores.

Se determinó la dosis emitida de budesonida de cuatro nebulizadores diferentes (PARI LC PLUS (chorro de aire), OMRON MICROAIR NE-U22, AIRSEP MYSTIQUE (ultrasonidos), AEROGEN AERONEB). Se usó el sistema de chorro de aire Pari aprobado con prospecto como punto de referencia para juzgar el rendimiento del resto de nebulizadores. La dosis emitida fue de 1,25 a 3,7 veces mayor cuando se añadió CAPTISOL a la suspensión de budesonida. La dosis emitida (DE) se determinó mediante:

- 1) el paso de las formulaciones nebulizadas a través de un aparato de filtro de vidrio de 300 ml a 15 l/min, y la recogida del fármaco sobre capas dobles o triples de filtro de profundidad de fibra de vidrio y las paredes interiores. La recogida se detuvo cada dos minutos, se recuperó cuantitativamente la budesonida y se cambiaron los filtros para evitar la saturación de los mismos o las alteraciones en el flujo de aire. La recuperación de la budesonida se cuantificó por HPLC; y/o
- 2) La suma de la cantidad de budesonida en las etapas del impactador en cascada tras la nebulización.

Los resultados se detallan a continuación. (ND significa "no determinado.")

Formulación	Total administrada (DE) (μ g, media y DE), Filtro ¹	Total administrada (DE) (μ g, media y DE), Impactador ²
Pari LC Plus (chorro de aire) enumerado en el prospecto del Pulmicort		
Pulmicort	171,5 $\pm$ 6,3	137,8 $\pm$ 14,9
Pulmicort CAPTISOL al 5 %	⁺ 247,4 $\pm$ 11,3	172,4 $\pm$ 6,6
Omron MicroAir NE-U22		
Pulmicort	179,9 $\pm$ 17,2	168,8 $\pm$ 30,1
Pulmicort CAPTISOL al 5 %	⁺ 380,1 $\pm$ 8,5	349,6 $\pm$ 10,0
AirSep Mystique (Ultrasónico)		
Pulmicort	32,9 $\pm$ 6,4	ND*
Pulmicort CAPTISOL al 5 %	⁺ 120,8 $\pm$ 19,6	ND*
Aerogen AeroNeb		
Pulmicort	90,7 $\pm$ 4,5	ND*
Pulmicort CAPTISOL al 5 %	⁺ 301,2 $\pm$ 19,5	ND*

EJEMPLO 33

Se realizó un ensayo clínico para evaluar el rendimiento de una formulación de la invención en el tratamiento de síntomas nasales y síntomas no nasales causados por la exposición de sujetos a un alérgeno.

Se prepararon tres formulaciones de base acuosa: Solución A: que comprendía CAPTISOL, budesonida y vehículo líquido acuoso; Suspensión B: que comprendía suspensión RHINOCORT AQUA de budesonida en vehículo líquido acuoso; y Solución C (placebo): que comprendía solución salina tamponada. La solución A se preparó mezclando dos NEBUAMPS (500 μ g/ml nominales) en una botella que contenía 348 mg de CAPTISOL, tras lo que se mezcló durante una noche, formándose una solución que contenía 424 μ g/ml de budesonida y 75 mg/ml de CAPTISOL en un volumen total de 4,4 ml. La solución B se adquirió y se usó tal cual (32 μ g de budesonida por pulverización) usando un volumen de pulverización de 50 μ l con la válvula suministrada. Las botellas que contenían Soluciones A y C estaban dotadas de una válvula de pulverización de Pfeiffer de 70 μ l. Las botellas se enmascararon antes de su uso. Las Soluciones A y B se administraron a una dosis de 32 μ g por pulverización.

La concentración de la solución a granel de budesonida en solución A varió de 418 a 439 μ g/ml con una media de 432 $\pm$ 6 μ g/ml. Basándose en el análisis de HPLC, cada pulverización de Solución A contenía aproximadamente 31 μ g de budesonida.

Protocolo clínico

Se realizó un estudio cruzado de tres vías aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro para comparar la eficacia relativa de la budesonida, administrada mediante pulverización nasal usando Solución A y Solución B, con la solución de C como el control con placebo, en el tratamiento de la RAE en una cámara de exposición ambiental. Se incluyeron sesenta y cinco sujetos en el estudio y se expusieron al polen de ambrosía usando un modelo EEC. Se determinó la puntuación total de los síntomas nasales (TNSS) y la puntuación total de los síntomas no nasales (TNNSS) para cada sujeto. En la Fig. 7, se representa un resumen gráfico del protocolo de estudio. Los pacientes se expusieron a 3.000 a 4.000 partículas por metro cúbico de polen de ambrosía usando un modelo de cámara de exposición ambiental de la enfermedad. Tras la exposición inicial al polen, se trataron los pacientes con la Solución A (CAPTISOL, budesonida, solución de vehículo acuoso), Suspensión B (RHINOCORT AQUA: budesonida, suspensión de vehículo acuoso) o Solución C (placebo de solución salina) en un diseño cruzado. Cada paciente se mantuvo en la cámara expuesta al polen y se calificaron sus síntomas nasales y sus síntomas no nasales durante un período de 10 horas.

Los objetivos del estudio eran: 1) evaluar la aparición de la acción de la Solución A y Solución B en comparación con el placebo; 2) comparar la tolerancia de cada uno según lo determinado por el cuestionario del paciente y los hechos

adversos registrados; y 3) comparar el efecto de las tres soluciones en EEC-Cuestionario de calidad de vida específico (EEC-QOLQ).

Se trataba de un estudio cruzado de tres vías aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro con tres períodos de dos a cuatro visitas de preparación de 3 h seguidas de una visita de tratamiento de 12 h. Tras una exposición inicial de 30 minutos al polen de ambrosía en la EEC, los pacientes evaluaron cuatro síntomas nasales (picor de nariz, secreción nasal, congestión y estornudos) y cuatro síntomas no nasales (picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos enrojecidos/ardor y picor en oídos/paladar) cada 30 minutos durante 1,5 horas para determinar los síntomas adecuados de la línea basal. Cada síntoma se calificó en una escala de 0 a 3 (ninguno, leve, moderado y grave). Los pacientes que recibieron la puntuación de TNSS mínima predeterminada de 6 puntos de un máximo de 12, incluyendo una puntuación mínima de 2 de 3 de goteo de la nariz, en las dos últimas fichas diarias antes del tratamiento, se asignaron al azar para recibir uno de los tres tratamientos de una manera doble ciego. Los pacientes que no obtuvieron la TNSS predeterminada no recibieron tratamiento y se retiraron del estudio.

Tras la administración del fármaco del estudio, se pidió a los pacientes que evaluaran su NSS (puntuación de síntomas nasales), OSS (puntuación de síntomas oculares) y NNSS (puntuación de síntomas no nasales) a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos de dosificación; luego cada hora hasta 10 horas después de la dosis. Durante todo el tiempo, los pacientes se encontraban en la EEC, siendo expuestos al polen de ambrosía a una concentración de 3.500 ± 500 partículas por m^3 .

Los pacientes valoraron los síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, picor nasal y estornudos) y los síntomas no nasales (picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, ojos enrojecidos/ardor y picor en oídos/paladar). Se calculó el área bajo la curva (AUC) basándose en el cambio medio con respecto a la TNSS y TNNSS de la línea basal, y se comparó usando el análisis de covarianza. La eficacia secundaria evaluó la aparición de la acción de la budesonida CAPTISOL-ENABLED en comparación con el placebo RHINOCORT AQUA. Luego se calculó el total de las puntuaciones de TNSS y TNNSS. Estos datos se evaluaron para determinar la eficacia y rapidez de acción.

Se determinó el efecto de la budesonida CAPTISOL-ENABLED en comparación con el placebo en los síntomas oculares. El AUC media de picor/sensación arenosa en los ojos demostró una eficacia significativa de la budesonida CAPTISOL-ENABLED ($-4,21 \pm 7,00$) en comparación con el placebo ($-2,10 \pm 6,62$) ($p = 0,042$). El AUC media del lagrimeo/ojos llorosos también demostró una eficacia significativa de la budesonida CAPTISOL-ENABLED ($-3,05 \pm 7,08$) frente al placebo ($-1,67 \pm 6,66$) ($p = 0,047$). A diferencia de la budesonida CAPTISOL-ENABLED, la suspensión micronizada (RHINOCORT AQUA) no demostró una eficacia significativa en comparación con el placebo en los síntomas oculares. El efecto de la budesonida CAPTISOL-ENABLED en comparación con el placebo en el picor/sensación arenosa en los ojos fue mayor en los puntos temporales 1,5, 2 y 3 horas posteriores a la dosis con cambios desde la línea basal de $-0,70 \pm 0,84$ ($p = 0,031$), $-0,67 \pm 0,83$ ($p = 0,020$) y $-0,58 \pm 0,83$ ($p = 0,044$), respectivamente. Del mismo modo, el efecto sobre el lagrimeo/ojos llorosos fue el mayor a las 3 horas con cambios desde la línea basal de $-0,55 \pm 0,89$ ($p = 0,004$), y el efecto de enrojecimiento/ardor en los ojos fue el mayor a las 0,5, 1 y 2 horas con cambios desde la línea basal de $-0,47 \pm 0,74$ ($p = 0,010$), $-0,58 \pm 0,88$ ($p = 0,030$) y $-0,55 \pm 0,97$ ($p = 0,022$), respectivamente. Basándose en el cambio medio desde la línea basal, el inicio de la acción para la budesonida CAPTISOL-ENABLED para mejorar el síntoma de picor/sensación arenosa en los ojos fue de 1,5 horas. La budesonida CAPTISOL-ENABLED también demostró significancia en picor/sensación arenosa en los ojos frente a RHINOCORT AQUA a las 0,5 horas ($p = 0,008$) y 0,75 h ($p = 0,014$). Los datos para estos síntomas se resumen en las Fig. 6E-6G.

El AUC media para los TNSS fue significativa para la budesonida CAPTISOL-ENABLED ($-18,02 \pm 22,7$) frente al placebo ($-11,12 \pm 23,1$) ($p = 0,036$). A las 0,25 h, 0,5 h y 0,75 h, el cambio medio desde los TNSS de la línea basal fue mayor para la budesonida CAPTISOL-ENABLED ($-1,22$, $-2,11$, $-2,27$, respectivamente) que para RHINOCORT AQUA ($-0,87$, $-1,44$, $-1,73$, respectivamente) con un inicio de la acción para los síntomas oculares a las 0,5 h. RHINOCORT AQUA no tuvo comienzo de acción para los síntomas oculares. La AUC total para los TNNSS fue significativa ($p = 0,012$) para la budesonida CAPTISOL-ENABLED (disminución media de $-16,61 \pm 27,3$) en comparación con el placebo ($-7,62 \pm 24,0$) (valores de $p < 0,05$). Cabe señalar que a las 0,5 h, 0,75 h y 1 h, los cambios desde la línea basal de la budesonida CAPTISOL-ENABLED fueron de $-1,90 \pm 2,41$, $-2,03 \pm 2,92$ y $-2,41 \pm 3,11$, respectivamente (todos los valores de $p < 0,05$ en comparación con RHINOCORT AQUA y el placebo). El inicio de acción de la budesonida CAPTISOL-ENABLED frente a RHINOCORT AQUA y el placebo fue significativamente diferente a las 0,5 h-1 h (valores de $p < 0,05$). En el presente estudio, no se registraron muertes ni hechos adversos clínicamente significativos. La budesonida CAPTISOL-ENABLED redujo los TOSS frente al placebo ($-11,40 \pm 20,5$) frente a $-5,38 \pm 19,0$ ($p < 0,05$), mientras que RHINOCORT AQUA no lo hizo ($-8,57 \pm 23,1$). Además, cada uno de los síntomas oculares de picor/sensación arenosa en los ojos y lagrimeo/ojos llorosos demostró una eficacia significativa de la budesonida CAPTISOL-ENABLED frente al placebo, mientras que RHINOCORT AQUA no lo hizo para ninguno de los síntomas oculares. El inicio de acción para la budesonida CAPTISOL-ENABLED en los TOSS fue de 1,5 horas. La media de TOSS se muestra en función del tiempo en la Fig. 6D.

Los datos se representan en las Fig. 6A-6G y se resumen en la siguiente tabla.

Punto temporal (hora)	Solución nasal de CE-Budesonida (N = 65)		RHINOCORT AQUA (N = 65)		Placebo (N = 65)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	0		0		0	
0,25	-1,22	0,32	-0,87	0,26	-0,85	0,25
0,5	-2,11	0,32	-1,44	0,32	-1,33	0,32
0,75	-2,27	0,35	-1,73	0,33	-1,72	0,36
1	-2,16	0,36	-2	0,36	-1,84	0,36
1,5	-2,37	0,34	-2,25	0,39	-1,78	0,34
2	-2,48	0,34	-2,32	0,41	-1,79	0,39
3	-2,14	0,35	-2,43	0,42	-1,67	0,36
4	-2,3	0,37	-2,1	0,4	-1,21	0,36
5	-1,81	0,35	-1,94	0,43	-1,22	0,37
6	-1,56	0,34	-1,63	0,41	-0,98	0,33
7	-1,65	0,33	-1,73	0,44	-0,93	0,33
8	-1,76	0,35	-1,9	0,45	-0,65	0,3
9	-1,59	0,34	-1,62	0,44	-0,62	0,34
10	-1,3	0,35	-1,43	0,41	-0,61	0,32

La siguiente tabla incluye un resumen de los datos de TNNSS para el estudio.

5

Punto temporal (hora)	Solución nasal de CE-Budesonida (N = 65)		RHINOCORT AQUA (N = 65)		Placebo (N = 65)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	0		0		0	
0,25	-1,11	0,31	-0,63	0,28	-0,48	0,24
0,5	-1,9	0,3	-0,9	0,33	-1,02	0,3
0,75	-2,03	0,37	-1,22	0,36	-1,16	0,33
1	-2,41	0,39	-1,43	0,38	-1,55	0,37
1,5	-2,4	0,38	-1,78	0,42	-1,48	0,36
2	-2,38	0,39	-1,59	0,41	-1,19	0,35
3	-2,11	0,37	-1,89	0,44	-1,04	0,35
4	-1,76	0,39	-1,41	0,42	-0,92	0,35
5	-1,73	0,37	-1,38	0,45	-0,73	0,36
6	-1,51	0,41	-1,14	0,42	-0,65	0,35
7	-1,38	0,44	-1,14	0,44	-0,58	0,34
8	-1,43	0,44	-1,13	0,43	-0,68	0,36
9	-1,3	0,41	-0,84	0,45	-0,36	0,34

10	-1,13	0,4	-0,68	0,44	-0,38	0,34
----	-------	-----	-------	------	-------	------

La eficacia, determinada a partir del área bajo la curva (AUC) de puntuación de TNSS-tiempo, para la Solución A y la Suspensión B fue mejor que para el placebo. Hubo poca diferencia en la eficacia entre la Solución A y la Suspensión B, aunque la puntuación media para la Solución A fue mejor. Además, el picor nasal mostró una mejor tendencia para la Solución A que para la Suspensión B o la Solución C.

La eficacia, basándose en el AUC de TNNSS, muestra que la Solución A fue mejor que la Solución C, mientras que la Suspensión B fue equivalente a la Solución C. En general, la Solución A fue sustancialmente mejor que la Solución C en tres de las cuatro categorías no nasales y tubo una mejor tendencia que la Solución C en la cuarta categoría no nasal.

La reducción inicial de los TNSS fue la mayor para la Solución A. Esto demuestra que la velocidad de la acción de la Solución A fue mayor que bien la Suspensión B o la Solución C. A pesar de ser más rápida, la reducción de los TNSS duró tanto como en el caso de la Suspensión B.

El inicio de la acción en la reducción de los TNNSS resultó ser de 0,5 horas para la Solución A. La Suspensión B nunca cumplió el criterio establecido previamente.

La budesonida CAPTISOL-ENABLED redujo las puntuaciones de los síntomas no nasales a los 30 minutos. Dicho efecto no se observó con Rhinocort Aqua. No hubo diferencia significativa en la eficacia de la budesonida CAPTISOL-ENABLED y Rhinocort Aqua para la variable primaria de la eficacia de los TNSS. El AUC media de los TNSS ilustra un efecto significativo del tratamiento tanto de la budesonida CAPTISOL-ENABLED frente al placebo como de Rhinocort aqua frente al placebo. La budesonida CAPTISOL-ENABLED es un tratamiento eficaz bien tolerado para la RAE.

EEC-QOLQ

La EEC-QOLQ consistió en las siguientes preguntas mediante las cuales los sujetos calificaron sus síntomas generales antes y después de la administración de las tres soluciones.

EEC-Cuestionario de RQOL

¿Cuánto le han molestado cada uno de los siguientes síntomas durante su estancia en la EEC? (Rodee con un círculo un número por pregunta)

	Nada	Casi nada	Algo	Moderada-mente	Bastante	Mucho	Muchísimo
Síntomas no nasales/oculares							
1. Aletargamiento, fatiga, cansancio	0	1	2	3	4	5	6
2. Dolores de cabeza	0	1	2	3	4	5	6
3. Nauseas	0	1	2	3	4	5	6
4. Tos	0	1	2	3	4	5	6
5. Sed o sequedad	0	1	2	3	4	5	6
6. Dificultad al tragar	0	1	2	3	4	5	6
7. Productividad reducida	0	1	2	3	4	5	6
8. Malestar general	0	1	2	3	4	5	6
9. Taponamiento y/o golpeteo de oídos	0	1	2	3	4	5	6

10. Cansancio (físico)	0	1	2	3	4	5	6
Problemas prácticos							
11. Necesidad de frotarse la nariz/los ojos	0	1	2	3	4	5	6
12. Necesidad de sonarse la nariz repetidamente	0	1	2	3	4	5	6
Estado emocional							
13. Desasosiego	0	1	2	3	4	5	6
14. Irritabilidad	0	1	2	3	4	5	6
15. Falta de concentración	0	1	2	3	4	5	6

El modelo EEC-RQOLQ consiste en los dominios de los síntomas no nasales/oculares, los problemas prácticos y el estado emocional para evaluar la calidad de vida experimentada por los pacientes en la EEC. Cuanto mayor es la puntuación, peor se sienten los pacientes. El dominio de los problemas prácticos es importante en el modelo EEC-RQOLQ, pues evalúa la necesidad de frotarse la nariz/los ojos y de sonarse la nariz varias veces, lo que tiene un impacto en la actividad diaria.

Se definió la línea basal como el cuestionario de calidad de vida administrado antes de la entrada en la EEC, tras la exposición en la EEC y después del tratamiento. Las comparaciones entre los tratamientos se completaron usando ANCOVA. El modelo EEC-RQOLQ se administró a las -0,75 horas antes de la dosis, y a las 2, 6 y 10 horas después de la dosis. La calidad de vida fue mejor en los pacientes tratados con la budesonida CAPTISOL-ENABLED en comparación con el placebo en todos los dominios. El cambio medio desde la línea basal en las puntuaciones de EEC-RQOLQ para la budesonida CAPTISOL-ENABLED frente al placebo fueron, para cada dominio, respectivamente: Estado emocional: 2 h: -0,3; -0,1; 6 h: 0,1; 0,3; 10 h: 0,4; 0,4. Síntomas no nasales/oculares 2 h: -0,1; 0,1; 6 h: 0,1; 0,3; 10 h: 0,3; 0,5. Problemas prácticos: 2 h: -0,9; -0,2 ($p = 0,008$); 6 h: -0,5; 0,1 ($p = 0,016$), 10 h: -0,3; 0,3 ($p = 0,019$). Los efectos de las tres soluciones en EEC-QOLQ se resumen en las Fig. 9A a 9C. Los sujetos que recibieron budesonida CAPTISOL-ENABLED demostraron una mejor calidad de vida en el dominio de Estado emocional y Problemas prácticos.

El presente estudio demuestra que dicho modelo EEC-RQOLQ es un buen indicador de la calidad de vida en la EEC. Problemas prácticos es un dominio importante en EEC-RQOLQ, ya que evalúa la necesidad de frotarse la nariz/los ojos y de sonarse la nariz varias veces, lo que tiene un impacto en la actividad diaria. Las puntuaciones de calidad de vida en dicho dominio fueron significativamente mejores en los pacientes tratados con budesonida CAPTISOL-ENABLED en comparación con el placebo.

EJEMPLO 34

Se realizó un ensayo clínico para evaluar el rendimiento de una composición combinada de la invención en el tratamiento de síntomas nasales y síntomas no nasales causados por la exposición de sujetos a un alérgeno.

Se prepararon cuatro formulaciones de base acuosa: Solución A: que comprendía CAPTISOL, budesonida, clorhidrato de azelastina y vehículo líquido acuoso; Suspensión B: que comprendía suspensión RHINOCORT AQUA de budesonida en vehículo líquido acuoso; Solución C: que comprendía solución ASTELIN de clorhidrato de azelastina en vehículo líquido acuoso; y Solución D (placebo): que comprendía solución salina tamponada. La solución A se preparó mezclando veinte NEBUAMPS (500 µg/ml nominales) en una botella que contenía 4,71 mg de CAPTISOL y 87,6 mg de clorhidrato de azelastina, tras lo que se mezcló durante una noche, formándose una solución que contenía 424 µg/ml de budesonida y 10 mg/ml de CAPTISOL. Se introdujo una parte de 4 ml de la solución en una botella de menor tamaño dotada de una válvula de pulverización. La solución B se adquirió y se usó tal cual (32 µg de budesonida por pulverización) usando un volumen de pulverización de 50 µl con la válvula suministrada. Se adquirió la Solución C, se vertió en una botella de menor tamaño y se usó con la válvula suministrada. Las botellas que contenían las Soluciones A y D estaban dotadas de una válvula de pulverización de Pfeiffer de 70 µl. Las botellas se enmascararon antes de su uso.

Protocolo clínico

Se realizó un estudio cruzado de tres vías aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para comparar la eficacia relativa de la budesonida CAPTISOL-ENABLED + pulverización nasal de azelastina (solución única) y RHINOCORT AQUA + pulverización nasal ASTELIN (dos soluciones separadas) frente a la Solución de pulverización nasal de placebo en el tratamiento de la rinitis alérgica en un Modelo de Cámara de Exposición Ambiental (EEC).

Todos los fármacos del estudio se administraron en forma de una pulverización en cada fosa nasal. El tratamiento de ensayo (budesonida CAPTISOL-ENABLED + pulverización nasal de azelastina) se administró junto con un placebo de forma ciega, asegurándose de administrar primero la formulación de CAPTISOL-ENABLED. El tratamiento de referencia (pulverización nasal RHINOCORT AQUA + pulverización nasal ASTELIN) se administró de forma ciega, asegurándose de administrar primero la formulación de pulverización nasal ASTELIN. Se usaron dos botellas para el tratamiento C (el tratamiento con placebo). Todas las medicaciones del estudio se administraron por vía intranasal usando bombas de pulverización nasal de dosis medidas. En este estudio en particular, los síntomas alérgicos se debieron a la rinitis alérgica y a la rinoconjuntivitis.

Se expusieron los sujetos incluidos en el estudio al polen de la ambrosía usando un modelo EEC. Se determinaron los síntomas nasales, los síntomas no nasales y la calidad de vida de cada sujeto.

Tras pasar la visita de selección inicial (visita 1), que tuvo lugar en el transcurso de los 30 días previos a la aleatorización (visita 3), los pacientes asistieron a dos visitas de preparación de 3 horas (Visitas 2a y 2b) en la EEC. Durante las visitas de preparación, los pacientes se expusieron al polen de la ambrosía a una concentración media por sesión de aproximadamente 3.500 ± 500 partículas por m^3 con una duración total de aproximadamente 3 horas. Tras una exposición inicial de 30 minutos, se pidió a los pacientes que registraran sus puntuaciones de síntomas nasales instantáneos (NSS) y sus puntuaciones de síntomas no nasales (NNSS) cada 30 minutos durante 2,5 horas. Los pacientes tenían que cumplir una respuesta umbral mínima en una visita de preparación para ser seleccionados para la aleatorización el día de tratamiento 1 (Visita 3). El umbral mínimo era una puntuación TNSS de 6 unidades, incluyendo una puntuación de al menos 2 para la congestión en al menos una tarjeta diaria de al menos una visita de preparación.

No se permitió a los pacientes el uso de medicamentos de rescate a lo largo del estudio. El uso de medicamentos de rescate podría provocar su eliminación del estudio a discreción del investigador. Los pacientes fueron controlados en cuanto a los hechos adversos a lo largo de las sesiones de exposición.

El día de tratamiento 1 (visita 3), los pacientes acudieron a la clínica aproximadamente 1 hora antes de su entrada a la EEC. Se preguntó a los pacientes sobre los cambios en su estado de salud y medicamentos concomitantes. Todos los pacientes entraron en la EEC en una franja de aproximadamente 10 minutos y se expusieron al polen de la ambrosía en la EEC durante un período de 12 horas.

Durante las primeras 1,5 horas en la EEC, los pacientes evaluaron sus síntomas nasales y no nasales cada 30 minutos para determinar los síntomas adecuados de la línea basal. Los pacientes que cumplieron la TNSS mínima predeterminada de 6 unidades, incluyendo una puntuación mínima de 2 para la congestión, en al menos una tarjeta diaria antes del tratamiento, se aleatorizaron para recibir uno de tres tratamientos en forma de doble ciego. Los pacientes que no cumplieron la TNSS predeterminada no fueron tratados y se retiraron del estudio.

Tras la administración del fármaco de estudio, se pidió a los pacientes que evaluaran sus síntomas nasales y oculares (TSS, TNSS y TOSS) a los 10, 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis, y luego cada hora hasta 10 horas después de la dosis. Durante todo el tiempo (un total de aproximadamente 12 horas), los pacientes se encontraban en la EEC, siendo expuestos al polen de la ambrosía controlado a una concentración media por sesión de aproximadamente 3.500 ± 500 partículas por m^3 . Se administró un EEC-RQLQ antes de entrar en la EEC, a -0,75 horas antes de la dosis, y después de la dosis a las 2, 6 y 10 horas. Al final de la sesión, se pidió a los pacientes que evaluaran globalmente la eficacia del fármaco de estudio en comparación con cómo se sentían antes de su administración (usando una escala de 7 puntos).

Se pidió a los pacientes que regresaran a la EEC durante dos visitas de preparación antes de cada uno de los días de tratamiento 2 y 3. Sin embargo, no se exigió a los pacientes que alcanzaran una respuesta umbral mínima en estas visitas de preparación de seguimiento (visitas: 4a y 4b y visitas 6a y 6b).

Los procedimientos para los días de tratamiento 2 y 3 (visitas 5 y 7) fueron los mismos que para el día de tratamiento 1 descrito anteriormente, a excepción de que los pacientes no necesitaban cumplir la TNSS mínima predeterminada para continuar en el estudio. Hubo un período de lavado de al menos 10 días entre los períodos de tratamiento.

La duración total de la participación de los pacientes en el presente estudio no superó los 75 días.

El objetivo principal del presente estudio era el de evaluar la eficacia relativa de la budesonida CAPTISOL-ENABLED + solución de pulverización nasal de azelastina y RHINOCORT AQUA + pulverización nasal ASTELIN en comparación con el placebo usando la puntuación total de los síntomas nasales (TNSS) en pacientes con RAE expuestos al polen de la ambrosía controlado mediante un modelo EEC.

Los objetivos secundarios consistían en evaluar la eficacia relativa de:

- la budesonida CAPTISOL-ENABLED + pulverización nasal de azelastina (solución única) y budesonida + pulverización nasal de azelastina (dos soluciones separadas) en comparación con el placebo evaluando la puntuación total de los síntomas (TSS) y la puntuación total de los síntomas oculares (TOSS);
- los tres tratamientos en estudio en un modelo de EEC – Cuestionario de calidad de vida sobre la rinoconjuntivitis (EEC-RQLQ).
- los tres tratamientos en estudio sobre la puntuación global.

Las preguntas incluidas en el cuestionario de calidad de vida sobre la rinoconjuntivitis para su uso en la cámara de exposición ambiental (RQLQ-EEC) se desarrollaron usando grupos de enfoque, y se usan en el presente estudio como una medida de la eficacia secundaria. Se pidió a los pacientes que completaran los RQLQ-EEC 5 veces en cada visita de tratamiento, una vez antes de entrar en la EEC, 3 veces mientras estaban en la EEC y una vez tras finalizar la última tarjeta diaria de síntomas en la EEC. El RQLQ-EEC administrado antes de entrar en la EEC y durante la EEC se dividía en 3 dominios: síntomas no nasales/oculares (10 preguntas), problemas prácticos (2 preguntas) y estado emocional (3 preguntas). Los dominios de los síntomas no nasales/oculares y problemas prácticos se puntuaron entre 0 (nada problemático) y 6 (sumamente problemático), y el dominio del estado emocional se puntuó entre 0 (en ningún momento) y 6 (todo el tiempo). La puntuación media de los 3 dominios dará una puntuación global de calidad de vida. El RQLQ-EEC administrado al finalizar la sesión en la EEC consistirá en los 3 dominios y un dominio de evaluación global adicional. La evaluación global se puntuará entre 0 (mucho mejor) y 6 (mucho peor).

Los pacientes valoraron los síntomas nasales (rinorrea, congestión nasal, picor nasal y estornudos) y los síntomas no nasales (picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, enrojecimiento/ardor de ojos, picor de oídos y paladar).

La gravedad de los síntomas nasales y no nasales de la rinitis alérgica se registró en una tarjeta diaria usando la escala de clasificación de la gravedad mostrada a continuación. Los síntomas nasales y no nasales son los siguientes: 1) nasales: secreción nasal (rinorrea anterior/drenaje post-nasal), picor de nariz, congestión nasal (nariz taponada) y estornudos; 2) no nasales: picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, enrojecimiento/ardor de ojos, picor de oídos y paladar; y 3) oculares: picor/sensación arenosa en los ojos, enrojecimiento/ardor de ojos, lagrimeo/ojos llorosos.

Escala de clasificación de la gravedad para los síntomas alérgicos

Puntuación	Definición
0 = ninguno	El síntoma no se manifiesta.
1 = leve	El signo/síntoma se manifiesta claramente, pero es poco preocupante; se tolera bien.
2= moderado	Preocupación definitiva por el signo/síntoma, que es molesto, pero se tolera.
3= grave	El signo/síntoma se tolera mal; interfiere en las actividades cotidianas y/o en el sueño.

A continuación, se calculó el total de las puntuaciones TNSS, TOSS y TSS. Los datos se detallan en las siguientes tablas y en las Fig. 12A-12C correspondientes.

TNSS: (Fig. 12A)

Punto temporal	Grupo de tratamiento		
	CE-Bud + Az	Rhin. Aqua + As.	Placebo
0,17	-0,78	-1,1	-0,82
0,33	-1,34	-1,89	-1,49
0,66	-1,7	-2,09	-1,75
1	-2,2	-2,35	-2,15
1,5	-2,41	-2,62	-2,2
2	-2,38	-2,22	-2,06
3	-2,51	-2,28	-2,03

ES 2 493 641 T3

4	-2,33	-2,33	-1,81
5	-2,26	-2,13	-1,75
6	-2,11	-1,76	-1,4
7	-1,79	-1,46	-1,31
8	-1,58	-1,41	-1,45
9	-1,26	-1,16	-1,01
10	-1,44	-0,97	-1,16

TOSS: (Fig. 12B)

	Grupo de tratamiento		
Punto temporal	CE-Bud + Az	Punto temporal	CE-Bud + Az
0,17	-0,08	-0,36	-0,48
0,33	-0,67	-0,74	-0,83
0,66	-1,08	-1,17	-1,26
1	-1,37	-1,34	-1,46
1,5	-1,49	-1,65	-1,37
2	-1,43	-1,35	-1,42
3	-1,59	-1,6	-1,25
4	-1,48	-1,57	-1,17
5	-1,38	-1,05	-0,97
6	-1,17	-0,99	-0,68
7	-0,9	-0,98	-0,63
8	-0,68	-0,75	-0,56
9	-0,46	-0,62	-0,32
10	-0,57	-0,37	-0,32

TSS: (Fig. 12C)

	Grupo de tratamiento		
Punto temporal	CE-Bud + Az	Punto temporal	CE-Bud + Az
0,17	-0,91	-1,67	-1,52
0,33	-2,19	-2,9	-2,65
0,66	-3,15	-3,61	-3,46
1	-3,97	-4,19	-4,07
1,5	-4,39	-4,85	-4,11
2	-4,32	-4	-4,01
3	-4,63	-4,33	-3,77
4	-4,34	-4,37	-3,45
5	-4,09	-3,61	-3,15
6	-3,68	-3,12	-2,45
7	-3	-2,74	-2,27

8	-2,56	-2,46	-2,35
9	-1,99	-2,01	-1,65
10	-2,24	-1,56	-1,72

Los datos demuestran que la composición de la invención es al menos tan buena como (proporciona al menos el mismo alivio global de los síntomas nasales, oculares y totales que) la administración secuencial combinada de los dos productos comerciales RA y AST.

5 Los datos demostraron las siguientes tendencias en cuanto al rendimiento de la solución nasal de budesonida CAPTISOL-ENABLED (la solución combinada) en comparación con el placebo, y la administración separada y secuencial de RHINOCORT AQUA y ASTELIN:

Puntuaciones totales de los síntomas	Mejor que el placebo Combinación comparable a los fármacos administrados por separado
Puntuaciones totales de los síntomas nasales	Mejor que el placebo Combinación comparable a los fármacos administrados por separado
Puntuaciones totales de los síntomas oculares	Mejor que el placebo Combinación comparable a los fármacos administrados por separado
Duración de la acción	Duración más prolongada de la acción que el placebo para el alivio de los síntomas nasales. Duración más prolongada de la acción que los fármacos administrados por separado para el alivio de los síntomas nasales.

10 EJEMPLO 35

Se evaluó el rendimiento de una composición líquida acuosa de la invención en un pulverizador nasal de bomba multidosis para determinar la uniformidad del contenido de pulverización (SCU), la administración de la bomba, el patrón de pulverización, la distribución del tamaño de gota. El contenido de pulverización de una dosis administrada o una dosis emitida es la cantidad de fármaco fuera del dispositivo que está disponible para un sujeto en dosis unitarias, es decir, tras un solo accionamiento del pulverizador nasal de bomba.

20 La composición comprendía un corticosteroide y un antihistamínico, por ejemplo, una combinación de budesonida (425 µg/ml), HCl de azelastina (0,2 %), Captisol (10 %). El pulverizador nasal de bomba se adaptó para proporcionar una administración diana de la bomba (el peso de la composición emitido por el dispositivo) de 70 mg de composición tras cada accionamiento.

25 Resultados de la evaluación del rendimiento de una composición líquida acuosa (budesonida (425 µg/ml), HCl de azelastina (0,2 %), CAPTISOL (10 %) en tampón) en un pulverizador nasal de bomba.

Datos de distribución de las gotas:

Dv10 (µm)	Dv50 (µm)	Dv90 (µm)	Intervalo	<10 µm (%)
16,73 ± 0,28	32,78 ± 0,14	67,48 ± 0,31	1,55 ± 0,03	2,66 ± 0,13
17,11 ± 0,82	33,45 ± 1,63	69,55 ± 5,82	1,57 ± 0,07	2,47 ± 0,36
19,68 ± 0,05	39,18 ± 0,88	88,33 ± 2,04	1,75 ± 0,01	1,68 ± 0,08
19,30 ± 0,17	38,10 ± 0,34	88,36 ± 1,54	1,81 ± 0,04	1,9 ± 0,05
17,31 ± 0,5	36,74 ± 0,63	80,74 ± 3,26	11,73 ± 0,08	2,51 ± 0,21
17,39 ± 0,43	35,95 ± 1,25	77,57 ± 4,88	1,67 ± 0,08	2,48 ± 0,21
17,33 ± 0,31	35,74 ± 2,52	76,99 ± 8,21	1,66 ± 0,12	2,5 ± 0,21

Datos del patrón de pulverización:

A 3 cm de distancia del haz de láser			
Unidad N°	Dmín (mm)	Dmáx (mm)	Relación de ovalidad
SP3-COMBO1	20,0	24,5	1,225
SP3-COMBO2	23,3	33,0	1,416
SP3-COMBO3	24,7	29,9	1,211
Media	22,7	29,1	1,284
DE	2,41	4,30	0,11
% CV	10,65	14,77	8,92

A 6 cm de distancia del haz de láser			
Unidad N°	Dmín (mm)	Dmáx (mm)	Relación de ovalidad
SP6-COMBO1	32,8	57,3	1,747
SP6-COMBO2	38,8	60,1	1,634
SP6-COMBO3	33,4	47,7	1,423
Media	34,3	55,0	1,603
DE	2,16	6,50	0,16
% CV	6,28	11,82	10,09

A 3 cm de distancia del haz de láser	
Unidad N°	Peso de pulverización (mg)
SP3-COMBO1	55,5
SP3-COMBO2	73,0
SP3-COMBO3	70,4
Media	66,3
DE	9,44
% CV	14,24

A 6 cm de distancia del haz de láser	
Unidad N°	Peso de pulverización (mg)
SP6-COMBO1	71,7
SP6-COMBO2	75,1
SP6-COMBO3	70,8
Media	72,5
DE	2,27
% CV	3,13

Unidad N°	Peso de pulverización (mg)
COMBO1-DSD3	69,6
COMBO2-DSD3	72,8
COMBO3-DSD3	66,0
Media	70,1
DE	2,44
% CV	3,48

Los resultados indican que la administración media de la bomba varió de 72,5 a 74,5 mg por accionamiento con una desviación estándar que varió de $\pm 0,54$ a $\pm 1,6$. Se caracterizó la columna emitida por el aerosol nasal por difracción de láser para determinar la distribución del tamaño de gota (Dv10, Dv50 Dv90), el intervalo y el porcentaje de gotas que tenían un tamaño de gota $< 10 \mu\text{m}$. La Dv10 media varió de 16,73 a 19,68 μm con una desviación estándar que varió de $\pm 0,05$ a $\pm 0,82 \mu\text{m}$. La Dv50 media varió de 32,78 a 39,18 μm con una desviación estándar que varió de $\pm 0,14$ a $\pm 1,63 \mu\text{m}$. La Dv90 media varió de 67,48 a 88,36 μm con una desviación estándar que varió de $\pm 0,31$ a $\pm 5,82 \mu\text{m}$. El intervalo medio varió de 1,55 a 1,81 con una desviación estándar que varió de $\pm 0,01$ a $\pm 0,08 \mu\text{m}$. El porcentaje de gotas de tamaño $< 10 \mu\text{m}$ varió del 1,68 al 2,66 % con una desviación estándar que varió del $\pm 0,05$ al $\pm 0,36$ %.

EJEMPLO 36

Se prepara una solución oftálmica que comprende un corticosteroide y SAE-CD de la siguiente manera.

Método A. propionato de fluticasona

Se preparó una solución de tampón citrato a un pH 4,5 mediante la mezcla de diversas partes de ácido cítrico 0,003 M con 0,003 M de citrato trisódico. Se preparó una solución de tampón fosfato a un pH 6,0 mediante la mezcla de diversas partes de fosfato de sodio monobásico 0,003 M con 0,003 M de fosfato de sodio dibásico. Estas soluciones madre contenían SBE- γ al 10 % p/v (DS = 6,1) y Tween al 0,01 %. Se añadió un exceso de propionato de fluticasona a los viales y se equilibraron en un balancín durante tres días. Se filtraron las muestras usando un filtro de jeringa de PVDF de 0,22 μm . Se introdujeron alícuotas de las soluciones en viales de 2 ml de suero de vidrio transparente con tapón de reborde de aluminio y tabique Daikyo FluroTec. La concentración de la solución a pH de 4,5 fue de 232 $\mu\text{g/ml}$. La concentración de la solución a pH 6,0 fue de 238 $\mu\text{g/ml}$.

Método B. furoato de mometasona

Se preparó una solución de 50 ml de CAPTISOL 0,08 M con 80 $\mu\text{g/ml}$ de furoato de mometasona pesando aproximadamente 9,6 gramos de CAPTISOL en un matraz volumétrico de 50 ml y qs con tampón citrato 3 mM a pH 4,5. Se pesaron los aproximadamente 4 mg de furoato de mometasona en una botella de medios y se añadió la solución de CAPTISOL/tampón al fármaco, y se sometieron las botellas a movimientos vorticiales y ultrasonidos durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se colocaron las botellas en un mezclador rotatorio (Stuart Scientific SRT2 33 rpm 16 mm de ascenso/descenso), protegidas de la luz, y se mezclaron durante una noche. Tras mezclar durante una noche en el mezclador rotatorio, se transfirieron las botellas a un agitador magnético, configurado a 330 rpm, durante tres días. Se filtraron las soluciones usando un filtro de PVDF de 0,22 μm y se sometió a ensayo una muestra de cada botella. Los resultados del ensayo fueron aproximadamente un 6 % inferiores al blanco, de manera que se añadió más furoato de mometasona anhidro a cada botella y se volvieron a colocar en el mezclador rotatorio durante otros 3 días. Se volvieron a filtrar las soluciones en condiciones asépticas y se transfirieron 2 ml a los viales transparentes de 2 ml con tapón de teflón.

Método C. furoato de mometasona y SBE- γ -CD

Se preparó una solución de 50 ml de SBE γ -CD 0,08 M con 400 $\mu\text{g/ml}$ de furoato de mometasona pesando aproximadamente 9,1 gramos de SBE γ -CD en un matraz volumétrico de 50 ml y qs con tampón citrato 3 mM a pH 4,5. Se pesaron los aproximadamente 20 mg de furoato de mometasona en una botella de medios y se añadió la solución de SBE γ -CD/tampón al fármaco, y se sometieron las botellas a movimientos vorticiales y ultrasonidos durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se colocaron las botellas en un mezclador rotatorio (Stuart Scientific SRT2 33 rpm 16 mm de ascenso/descenso), protegidas de la luz, y se mezclaron durante una noche. Tras mezclar durante una noche en el mezclador rotatorio, se transfirieron las botellas a un agitador magnético, configurado a 330 rpm, durante tres días. Se filtraron las soluciones usando un filtro de PVDF de 0,22 μm y se sometió a ensayo una muestra de cada botella. Los resultados del ensayo fueron aproximadamente un 6 %

inferiores al blanco, de manera que se añadió más furoato de mometasona anhidro a cada botella y se volvieron a colocar en el mezclador rotatorio durante otros 3 días. Se volvieron a filtrar las soluciones en condiciones asépticas y se transfirieron 2 ml a los viales transparentes de 2 ml con tapón de teflón.

5 EJEMPLO 37

Preparación de solución oftálmica de budesonida y su placebo para ensayos *in vivo*

Método A.

10 Se preparó una solución isotónica tamponada de CAPTISOL. Se introdujeron 100 ml de agua en un recipiente adecuado. Se añadieron aproximadamente 4,2 gramos de CAPTISOL, aproximadamente 32,3 miligramos de ácido cítrico monohidratado, aproximadamente 43,3 miligramos de citrato de sodio dihidratado y aproximadamente 580 miligramos de cloruro de sodio al recipiente. Se mezcló la solución con una varilla de agitación magnética hasta que se disolvieron todos los sólidos. El pH medido fue de 4,5, y la tonicidad, de 300 mOs.

Método B.

20 Se siguió el mismo procedimiento que en el Método A, con la adición de budesonida y polisorbato 80 después de la disolución del CAPTISOL, ácido cítrico monohidratado, citrato de sodio dihidratado y cloruro de sodio. Se añadieron aproximadamente 26,2 miligramos de budesonida al recipiente y se dejó mezclar durante aproximadamente 2,5 horas. Se añadieron aproximadamente 5,0 microlitros de polisorbato 80 al recipiente y se dejó mezclar durante aproximadamente 2,5 horas más. Se filtró esta solución para eliminar el exceso de budesonida sin disolver, y a continuación, se ensayó mediante HPLC para determinar la concentración final de budesonida, que fue de 251 microgramos por mililitro. El pH medido fue de 4,5, y la tonicidad, de 300 mOs.

EJEMPLO 38

30 Preparación y uso de una solución combinada que contiene SAE-CD, budesonida y azelastina. Se puede preparar una solución de acuerdo con el Ejemplo 37, a excepción de la adición de 500 mg de azelastina al recipiente con la budesonida.

EJEMPLO 39

35 Preparación y uso de una solución combinada que contiene SAE-CD, budesonida y diclofenaco.

Se prepara un tampón citrato (3 mM, pH 4,5) de la siguiente manera. Se disuelven aproximadamente 62,5 mg de ácido cítrico y se lleva a volumen con agua en un matraz volumétrico de 100 ml. Se disuelven aproximadamente 87,7 mg de citrato de sodio y se lleva a volumen con agua en otro matraz volumétrico de 100 ml. En un vaso de precipitados, se añade la solución de citrato de sodio a la solución de ácido cítrico hasta que el pH es de aproximadamente 4,5.

45 Se trituran conjuntamente aproximadamente 10,4 mg de budesonida, 100 mg de diclofenaco y 1.247,4 mg de CAPTISOL con un mortero y una mano de mortero, y se transfieren a un matraz de 10 ml. Se añade solución tampón, y se somete la mezcla a movimientos vorticiales y ultrasonidos, y se añaden 1,4 mg más de budesonida. Tras agitar durante una noche, se filtra la solución a través de una unidad de filtración de jeringa Durapore Millex-GV Millipore de 0,22 µm. La concentración de budesonida resultante será de aproximadamente 1 mg/ml y la concentración de diclofenaco será de aproximadamente 10 mg/ml.

50 EJEMPLO 40

Preparación y uso de una solución oftálmica combinada que comprende CAPTISOL, ofloxacina y furoato de mometasona.

55 Se puede preparar una solución de 50 ml de CAPTISOL 0,08 M con 80 µg/ml de furoato de mometasona y 3 mg/ml de ofloxacina pesando aproximadamente 9,6 gramos de CAPTISOL en un matraz volumétrico de 50 ml y qs con un tampón citrato 3 mM a pH 4,5. Se pesaron los aproximadamente 4 mg de furoato de mometasona y 150 mg de ofloxacina en una botella de medios y se añadió la solución de CAPTISOL/tampón al fármaco, y se sometieron las botellas a movimientos vorticiales y ultrasonidos durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se colocaron las botellas en un mezclador rotatorio (Stuart Scientific SRT2 33 rpm 16 mm de ascenso/descenso), protegidas de la luz, y se mezclaron durante una noche. Tras mezclar durante una noche en el mezclador rotatorio, se transfirieron las botellas a un agitador magnético, configurado a 330 rpm, durante tres días. Se filtraron las soluciones usando un filtro de PVDF de 0,22 µm y se sometió a ensayo una muestra de cada botella.

65

EJEMPLO 41

Se realizó la evaluación *in vivo* de una forma de dosificación de acuerdo con la invención en conejos de la siguiente manera.

Se realizó un estudio piloto para ensayar la eficacia de la CE-Budesonida en la cicatrización de las heridas oculares en conejos. Se comparó la eficacia de la CE-budesonida (250 µg/ml) del Ejemplo 37 con productos comerciales: Pulmicort Respules (una suspensión de budesonida, 250 µg/ml) y acetato de prednisolona (suspensión Pred Forte, 1 %) y un placebo de CAPTISOL.

Protocolo de tratamiento:

Los animales recibieron 40 microlitros (10 µg) de cada material de ensayo en ambos ojos cuatro veces al día (6 horas de diferencia) durante 3 días antes de provocar la lesión ocular mediante energía láser el Día 0 (el día de la inducción de la lesión ocular). Se colocó cada animal en posición lateral izquierda y se generó la lesión térmica en el ojo derecho con un láser de diodo semiconductor. La energía láser se dirigió a través de la córnea transparente periférica hasta la superficie del iris usando una sonda de láser de fibra óptica manual, dañando tres sitios separados que medían 2 mm de diámetro. El tratamiento de energía láser de los ojos produjo respuestas inflamatorias en el iris junto con inflamación proteica y celular en la cámara anterior del ojo el Día 0. Se graduó la inflamación de la lesión basándose en los criterios de oftalmología habituales (0: Ninguna inflamación, 1: reflejos flamígeros o células traza (muy débiles), 2: reflejos flamígeros/células suaves pero claramente visibles en la cámara anterior, 3: turbidez de reflejos flamígeros/células moderada en la cámara anterior, 4: reflejos flamígeros/células graves en la cámara anterior). La presión ocular se determinó usando un tonómetro de aplanación.

Grupo	Tratamiento	Concentración	Número de animales	Volumen de gota ocular	Reflejos flamígeros en cámara anterior ¹		Células en cámara anterior ¹	
					Puntuación		Puntuación	
			M	Microlitros	D0	D1	D0	D1 ²
1	Control de vehículo (CAPTISOL al ~4 %)	0 µg/ml	4	40	1,75	1	1,25	0
2	Pulmicort Respules (una suspensión de Budesonida)	250 µg/ml	4	40	1,75	1	1,25	0,25
3	Acetato de prednisolona (suspensión Pred Forte)	1 %	4	40	1,75	0,75	1,25	0,25
4	Budesonida CAPTISOL-ENABLED	250 µg/ml	4	40	2	0	1,25	0

1. Puntuación media de 4 animales. Día 0: el día en el que se produjo la lesión.

2 Los grupos 2 y 3 tuvieron cada uno un animal calificado como 1+, y el resto como 0.

Los exámenes con lámpara de hendidura revelaron turbidez del humor acuoso, conjuntivitis, iritis y/o queratitis superficial del ojo derecho tras la lesión por láser en todos los animales. La turbidez del humor acuoso se resolvió al tercer día en todos los animales menos uno en el grupo de Pulmicort Respules.

Se observó disminución de la presión ocular en el ojo derecho de todos los animales tras la lesión con láser el día 0. La presión ocular recuperó los valores normales en el grupo de solución de Budesonida CAPTISOL-ENABLED hacia el Día 1, y en los controles del vehículo de CAPTISOL, Pulmicort Respules y PRED FORTE hacia el día 3, 7 y 3, respectivamente. Los resultados se resumen en la siguiente tabla y en las Fig. 9a y 9b.

Presión ocular (media ± DE)

Ojo izquierdo				
Día de la operación	CAPTISOL	Pulmicort Respules	Pred Forte	Budesonida CAPTISOL-ENABLED
D-1	17,00 ± 2,71	20,00 ± 1,83	21,25 ± 0,96	17,25 ± 5,12

D0	19,25 ± 2,22	1,8,75 ± 2,22	19,25 ± 1,50	19,50 ± 1,91
D1	21,75 ± 2,50	21,00 ± 3,37	20,75 ± 2,75	19,75 ± 2,50
D3	20,75 ± 1,26	18,75 ± 2,22	20,50 ± 2,08	21,75 ± 1,50
D7	19,25 ± 2,50	21,25 ± 2,36	20,00 ± 1,41	19,50 ± 1,73

Ojo derecho				
Día de la operación	CAPTISOL	Pulmicort Respules	Pred Forte	Budenosida CAPTISOL-ENABLED
D-1	16,75 ± 3,69	18,25 ± 2,06	20,25 ± 2,22	17,75 ± 4,35
D0	17,00 ± 2,71	20,00 ± 1,83	21,25 ± 0,96	17,25 ± 5,12
D1	13,75 ± 5,62	16,00 ± 3,92	13,25 ± 2,50	20,25 ± 0,96
D3	15,75 ± 3,10	11,25 ± 4,43	18,50 ± 3,00	20,75 ± 2,50
D7	21,00 ± 2,16	19,75 ± 2,06	18,25 ± 3,40	19,25 ± 1,71

Los resultados mostraron que la solución de CE-Budesonida redujo eficazmente las reacciones inflamatorias tras la lesión con láser en el iris de los conejos. La curación de la lesión ocular inducida por láser mediante la budesonida CAPTISOL-ENABLED se produjo más rápidamente que mediante PULMICORT RESPULES o PRED FORTE. La presión intraocular volvió a valores normales más rápidamente en el grupo de tratamiento de la solución de CE-Budesonida que en el resto de los grupos de tratamiento y el control de vehículo.

EJEMPLO 42

Preparación y uso de una solución oftálmica combinada que contiene SAE-CD, budesonida y tobramicina.

Se puede preparar una solución oftálmica de la invención para que contenga los siguientes ingredientes en las cantidades aproximadas indicadas por ml de solución.

Ingrediente	Cantidad en 1 ml de solución
Tobramicina	0,3 % (3 mg)
Budenosida	0,025 % (250 µg)
Cloruro de benzalconio	0,01 %
SBE-γ-CD	2 %
Edetato disódico	0,1 %
Cloruro de sodio	0,01 %
Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio	Hasta ajustar el pH a pH fisiológico
Agua	qs hasta 1 ml

EJEMPLO 43

Preparación y uso de una solución oftálmica combinada que contiene SAE-CD, budesonida y azitromicina.

Ingrediente	Cantidad en 1 ml de solución
Azitromicina	0,5 % (5 mg)
Budenosida	0,025 % (250 µg)
Cloruro de benzalconio	0,01 %
SBE-γ-CD	2 %
Edetato disódico	0,1 %

Cloruro de sodio	0,01 %
Sulfato de sodio, ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio	Hasta ajustar el pH a pH fisiológico
Agua	qs hasta 1 ml

EJEMPLO 44

Preparación de solución oftálmica de SBE γ -CD, furoato de mometasona y Timolol

Se puede preparar una solución de 50 ml de SBE γ -CD 0,08 M con 400 μ g/ml de furoato de mometasona y 2,5 mg/ml de timolol pesando aproximadamente 9,1 gramos de SBE γ -CD en un matraz volumétrico de 50 ml y qs con un tampón citrato 3 mM a pH 4,5. Se pesaron los aproximadamente 20 mg de furoato de mometasona y 125 mg de timolol en una botella de medios y se añadió la solución de SBE γ -CD/tampón a los fármacos. Se sometieron las botellas a movimientos vorticiales y ultrasonidos durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se colocaron las botellas en un mezclador rotatorio (Stuart Scientific SRT2 33 rpm 16 mm de ascenso/descenso), protegidas de la luz, y se mezclaron durante una noche. Tras mezclar durante una noche en el mezclador rotatorio, se transfirieron las botellas a un agitador magnético, configurado a 330 rpm, durante tres días. Se filtraron las soluciones usando un filtro de PVDF de 0,22 μ m.

EJEMPLO 45

La siguiente tabla resume algunos datos de solubilidad para los corticosteroides enumerados en ausencia (solubilidad intrínseca del corticosteroide en el medio de ensayo acuoso) y en presencia de dos SAE-CD diferentes determinados en el presente documento.

ID del esteroide	[Esteroides] x 10 ⁵ M		
	Solubilidad intrínseca (H ₂ O)	Captisol 0,04 M	(SBE) ₆₁ γ 0,04 M
Hidrocortisona	92,4	2656,3	2369,3
Metilprednisolona	43,6	743,1	1215,3
Prednisolona	62,5	1995,3	2095
Prednisona	50,5	1832,7	1313,7
Flunisolida	11,3	261,5	455,1
Dipropionato de beclometasona	0,41	11,6	46,8
Budenosida	6,6	254,8	306,6
Propionato de fluticasona	0,39	5,41	51,8
Furoato de mometasona	1,82	16,4	41,5
Acetónido de triamcinolona	3,56	457	1059,5

EJEMPLO 46

La siguiente tabla resume las constantes de unión en equilibrio (K) para algunos corticosteroides en presencia de CAPTISOL® o SBE6.1- γ -CD (0,04 M).

ID del esteroide	Constante de unión- K	
	Captisol	(SBE) _{6.1} γ
Hidrocortisona	1.932	1.430
Metilprednisolona	486	950
Prednisolona	1.496	1.653
Prednisona	1.591	914
Flunisolida	590	1.104

Dipropionato de beclometasona	684	2.862
Budenosida	1.002	1.229
Propionato de fluticasona	322	3.338
Furoato de mometasona	201	551
Acetónido de triamcinolona	3.591	10.075

5 Todos los documentos citados en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. La anterior es una descripción detallada de las realizaciones particulares de la invención. Se apreciará que, aunque, en el presente documento, se hayan descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu ni del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, para su uso en:

(a) el tratamiento mediante administración nasal de un síntoma o un trastorno alérgicos en un sujeto que lo necesita, en donde

(i) la solución de corticosteroide proporciona un alivio más rápido de un síntoma o un trastorno alérgicos en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria; o

(ii) el síntoma o el trastorno alérgicos incluye un síntoma no nasal seleccionado del grupo que consiste en picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, enrojecimiento/ardor de ojos, picor de ojos y paladar, y combinaciones de los mismos;

(b) el tratamiento mediante administración nasal de un síntoma o un trastorno oculares o de un síntoma o un trastorno nasales en un sujeto que lo necesita, en donde

(i) el síntoma o el trastorno oculares es picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, enrojecimiento/ardor de ojos, o una combinación de los mismos;

(ii) el síntoma o el trastorno nasales se selecciona del grupo que consiste en: rinitis aguda o crónica, pólipos nasales, pólipos nasales post-quirúrgicos, ronquidos, cefalea en racimo, apnea obstructiva del sueño, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media serosa, trastornos del sueño, somnolencia diurna, forúnculos nasales, epistaxis, heridas de la mucosa nasal o sinusal, síndrome de la nariz seca, sangrado nasal y combinaciones de los mismos

(c) el tratamiento mediante administración oftálmica de un síntoma o un trastorno alérgicos, o inflamación ocular, en un sujeto que lo necesita, en donde

(i) en el caso del tratamiento de un síntoma o un trastorno alérgicos, la solución de corticosteroide proporciona un alivio más rápido de un síntoma o un trastorno alérgicos en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria;

y en donde

(ii) en el caso del tratamiento de la inflamación ocular, la solución de corticosteroide proporciona una reducción más rápida de la inflamación ocular en comparación con una suspensión de corticosteroide a la misma dosis unitaria

2. Un dispositivo que comprende una solución de corticosteroide que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antihistamínico y/o su sal farmacéuticamente aceptable, SAE-CD y un vehículo líquido acuoso farmacéuticamente aceptable, que es

(a) un dispositivo de dosis medidas para la administración nasal, en donde el dispositivo emite opcionalmente de 10 µl a 500 µl de la solución de corticosteroide por dosis unitaria; o

(b) un dispositivo para administración oftálmica, comprendiendo dicho dispositivo de dosis medidas o dispositivo que comprende opcionalmente una boquilla una válvula que libera un volumen de 25 µl a 260 µl por dosis unitaria a través de una boquilla tras el accionamiento del dispositivo.

3. La invención de la reivindicación 1, comprendiendo además el tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antihistamínico y/o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. La invención de la reivindicación 2(a), en la que el dispositivo de dosis medidas es un atomizador, pulverizador, pulverizador de bomba, cuentagotas, tubo exprimible, botella exprimible, pipeta, ampolla, cánula nasal, dispositivo de dosis medidas, inhalador de pulverización nasal, dispositivo de presión de aire positiva continua nasal o dispositivo de administración bidireccional accionado por la respiración, emitiendo opcionalmente el dispositivo de 10 µl a 500 µl de la solución de corticosteroide por dosis unitaria.

5. La invención de la reivindicación 2(b), en la que el dispositivo para la administración oftálmica se selecciona del grupo que consiste en un cuentagotas, un envase dispensador de gotas, un tubo, un dispositivo de pulverización ocular y una unidad de lavado ocular.

6. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

(a) el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en dipropionato de beclometasona, monopropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, desisobutil-ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona y combinaciones de los mismos;

(b) en la que la solución de corticosteroide comprende además un agente terapéuticamente eficaz adicional seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-IgE, agente antibiótico, agente anticolinérgico, agente antifúngico, agente antiinflamatorio, agente antiinfeccioso, agente antihistamínico y/o su sal farmacéuticamente aceptable, agente analgésico, descongestionante, expectorante, agente antitussivo, agente antimicrobiano, antagonista del receptor de leucotrienos o combinaciones de los mismos.

7. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 o 6, en la que

(a) el antihistamínico se selecciona del grupo que consiste en difenhidramina, clemastina, clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, triprolidina, doxilamina, tripelenamina, heptadina, carbinoxamina, bromdifenhidramina, hidroxizina, pirilamina, acrivastina, AHR-11325, fenindamina, astemizol, azatadina, azelastina, cetirizina, ebastina, fexofenadina, ketotifeno, lodoxina, loratadina, descarboetoxiloratadina, levocabastina, mequitazina, oxatomida, setastina, tazifilina, temelastina, terfenadina, tripelenamina, carboxilato de terfenadina, feniltoloxamina, feniramina, su sal farmacéuticamente aceptable y combinaciones de los mismos;

(b) el antihistamínico se selecciona del grupo que consiste en carebastina, efletirizina, mapinastina, antazolina, bilastina, besilato de bepotastina, rupatadina, emedastina, tecastemizol, epinastina, levocetirizina, mizolastina, noberastina, norastemizol, olopatadina, su sal farmacéuticamente aceptable y combinaciones de los mismos.

8. La invención de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación molar de la SAE-CD con respecto al corticosteroide es de 1:1 o superior.

9. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 7 u 8, en la que

(a) la relación molar de la SAE-CD con respecto al antihistamínico y/o su sal farmacéuticamente aceptable es superior a 2:1; y/o

(b) el antihistamínico es azelastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(c) el antihistamínico es azelastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente en una cantidad de aproximadamente 30 µg a aproximadamente 1.100 µg por dosis unitaria;

(d) el antihistamínico es azelastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente a una concentración de 0,5 a 10 mg/ml;

(e) el antihistamínico es olopatadina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(f) el antihistamínico es olopatadina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente en una cantidad de aproximadamente 330 µg a aproximadamente 5.500 µg por dosis unitaria;

(g) el antihistamínico es olopatadina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente a una concentración de 1 a 26,6 mg/ml;

(h) el antihistamínico es cetirizina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

(i) el antihistamínico es cetirizina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5,55 mg por dosis unitaria; o

(j) el antihistamínico es cetirizina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y está presente a una concentración de 0,22 a 22 mg/ml.

10. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

(a) la administración se realiza una vez o dos veces al día;

(b) el síntoma o el trastorno alérgicos es o incluye además un síntoma nasal, síntoma no nasal, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis no alérgica perenne, rinitis por polen de gramíneas, fiebre del heno, pólipos nasales o una combinación de los mismos;

(c) el síntoma o el trastorno alérgicos es o incluye además un síntoma ocular, rinitis bacteriana, rinitis fúngica, rinitis viral, rinitis atrófica, rinitis vasomotora, bloqueo nasal, congestión nasal o una combinación de los mismos;

(d) el síntoma nasal es rinorrea, congestión nasal, picor nasal, estornudos, obstrucción nasal o una combinación de los mismos; o

(e) el síntoma no nasal es picor/sensación arenosa en los ojos, lagrimeo/ojos llorosos, enrojecimiento/ardor de ojos, picor de oídos y paladar, o una mezcla de los mismos.

11. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

(a) el corticosteroide es budesonida;

(b) el corticosteroide es budesonida y está presente en una cantidad de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg por dosis unitaria;

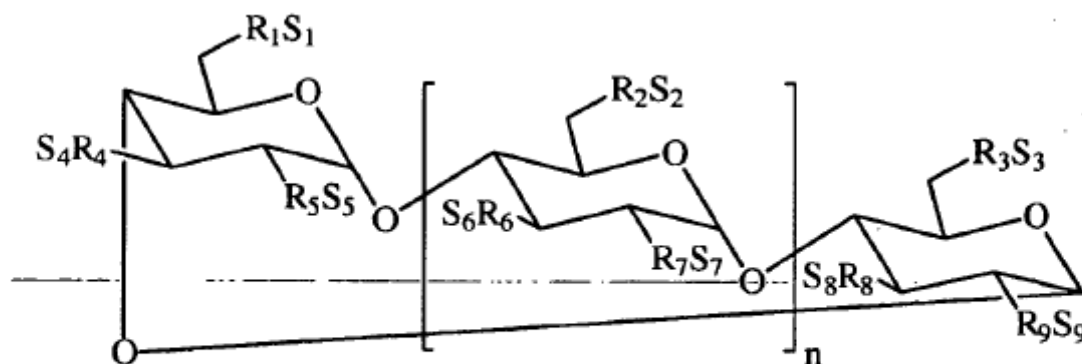
(c) el corticosteroide es budesonida y está presente a una concentración de 40 a 2.000 µg/ml;

- (d) el corticosteroide es propionato de fluticasona;
 (e) el corticosteroide es furoato de fluticasona;
 (f) el corticosteroide es furoato de mometasona; o
 (g) la solución de corticosteroide comprende:

un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona; y
 un agente terapéuticamente eficaz adicional seleccionado del grupo que consiste en azelastina, olopatadina, cetirizina, loratadina, desloratadina, azitromicina, voriconazol, oximetazolina y una combinación de los mismos.

12. La invención de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

- (a) el vehículo líquido acuoso comprende agua, tampón, alcohol, disolvente orgánico, glicerina, propilenglicol, poli(etilenglicol), poloxámero, tensioactivo o una combinación de los mismos;
 (b) el vehículo líquido acuoso comprende povidona, poliol o una combinación de los mismos;
 (c) la SAE-CD es un compuesto, o mezcla de compuestos, de Fórmula 1:



Fórmula 1

en la que:

n es 4, 5 o 6;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, de manera independiente, -O- o un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃⁻, en donde al menos uno de R₁-R₉ es, de manera independiente, un grupo O-(alquilen C₂-C₆)-SO₃, un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻, en donde m es de 2 a 6, -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, de manera independiente, un catión farmacéuticamente aceptable.

(d) la solución de corticosteroide comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en un conservante, un antioxidante, un agente tampón, un agente acidificante, un agente alcalinizante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente de mejora de la complejación, un diluyente, un electrolito, glucosa, un estabilizador, un agente de carga, un agente antiespumante, un aceite, un agente emulsionante, aroma, edulcorante, un agente enmascarador del sabor, un modificador de la tonicidad, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la viscosidad, un modificador de la densidad y combinaciones de los mismos.

(e) la SAE-CD está presente a una concentración de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de SAE-CD por ml de solución de corticosteroide, y/o

(f) la SAE-CD está presente en una cantidad de 100 µg a 1.000 mg por dosis unitaria.

FIG. 1A

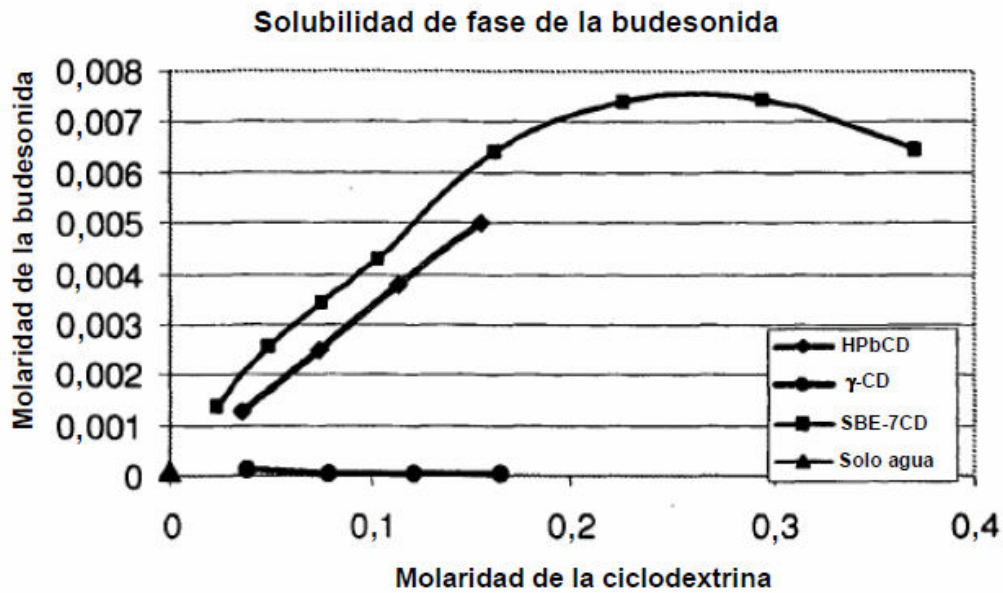


FIG. 1B

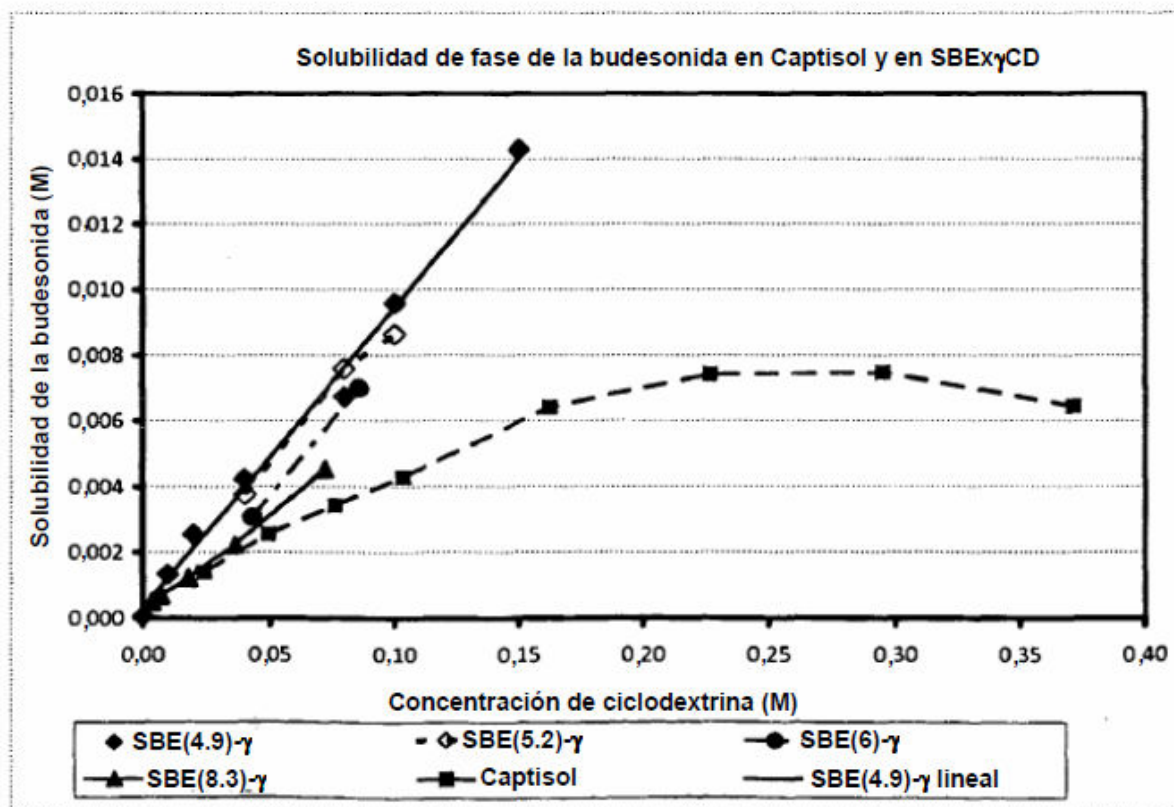


FIG. 2

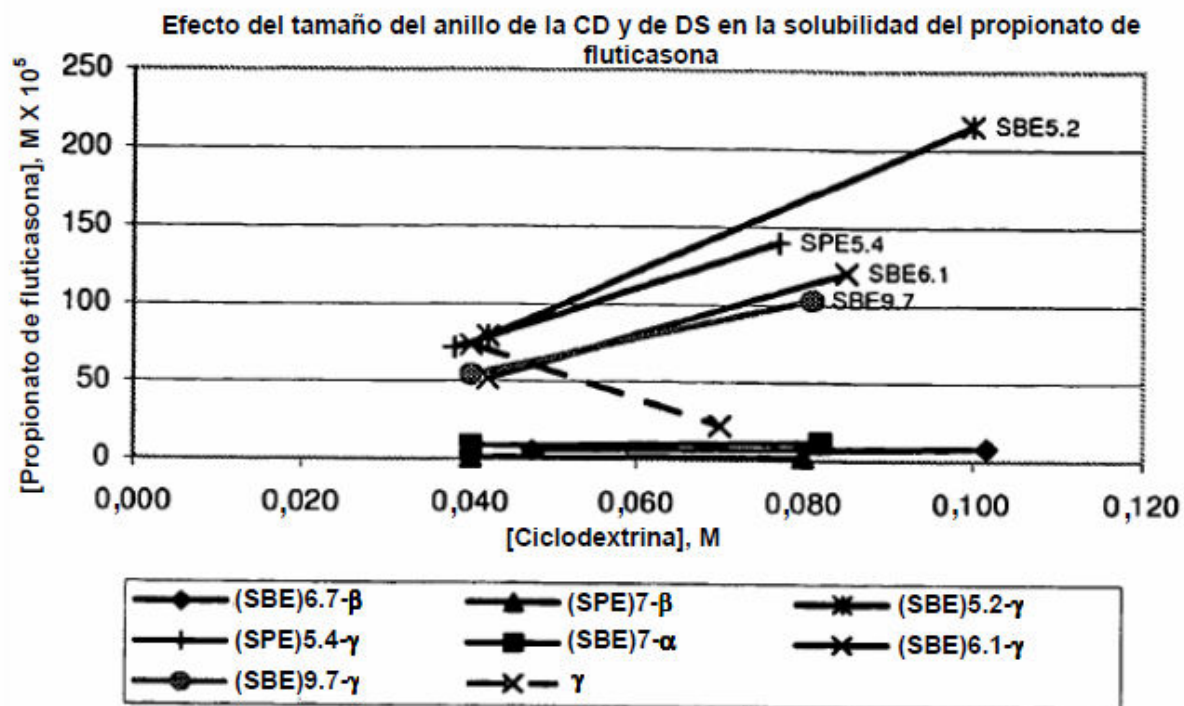


FIG. 3

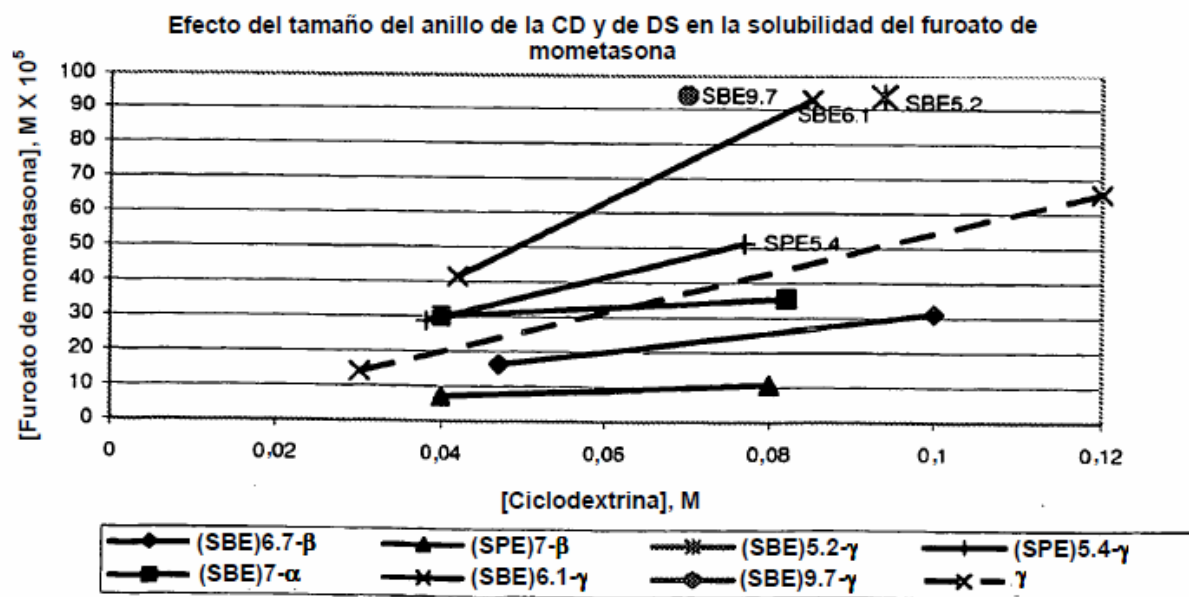


FIG. 4

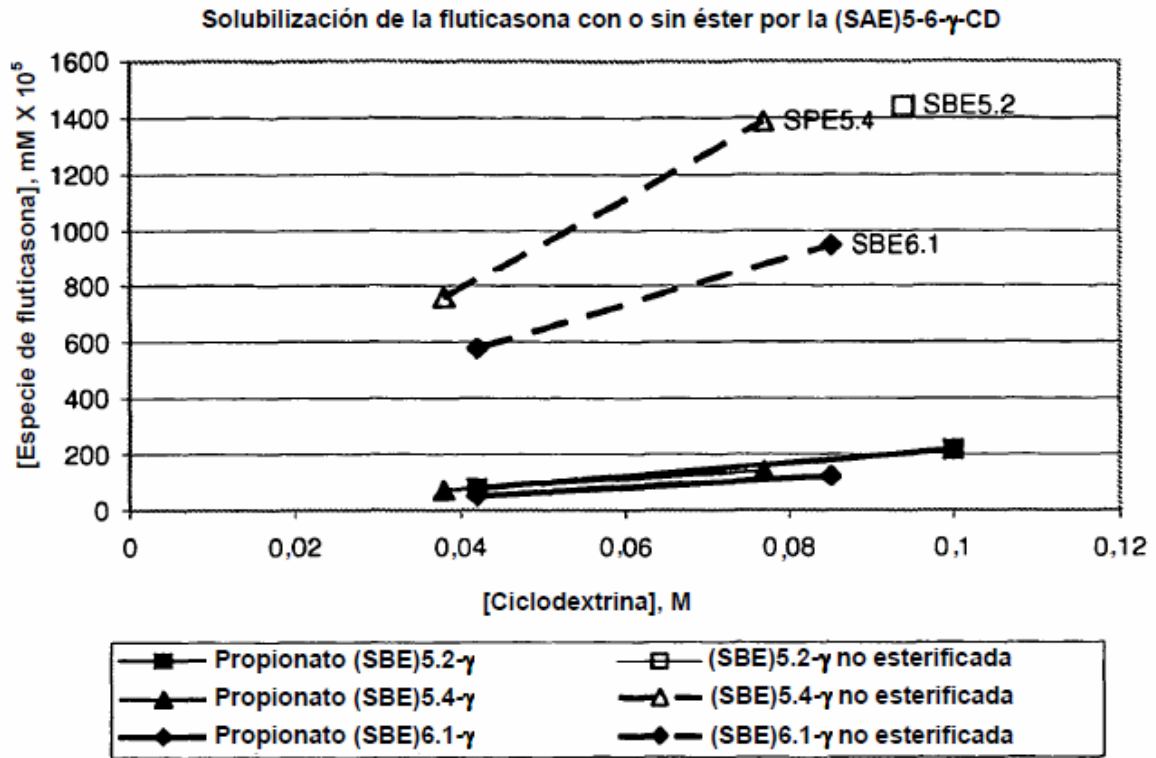


FIG. 5

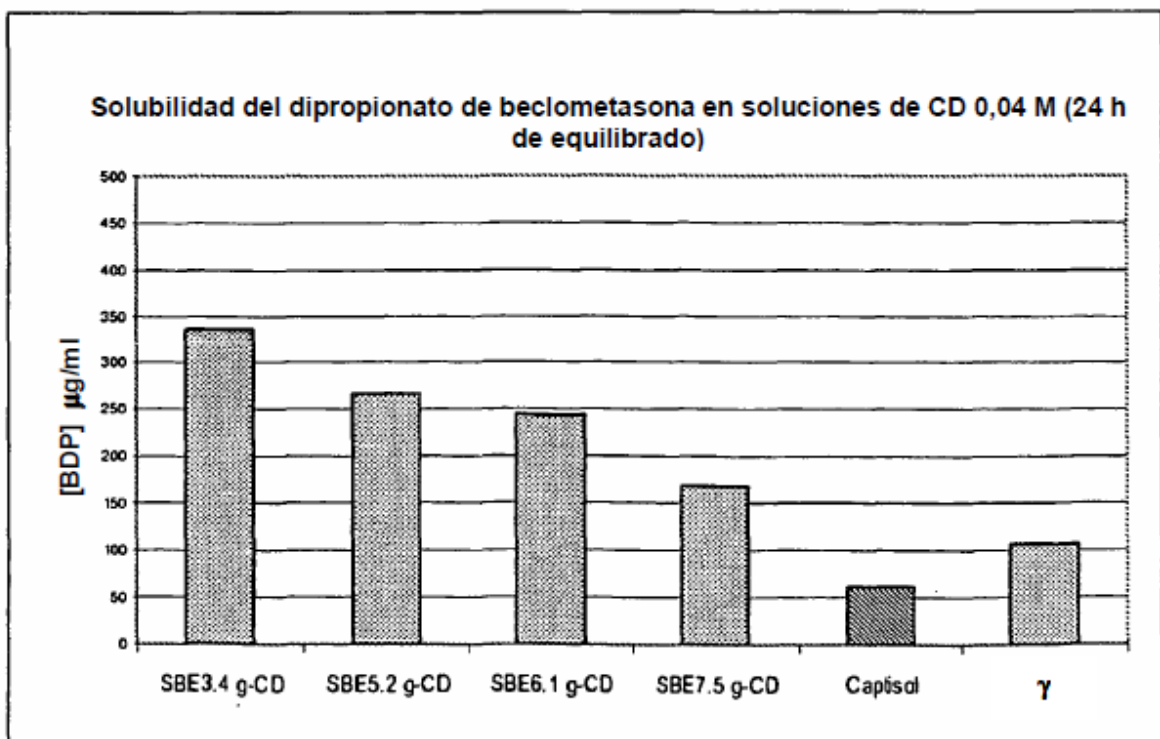


FIG. 6A

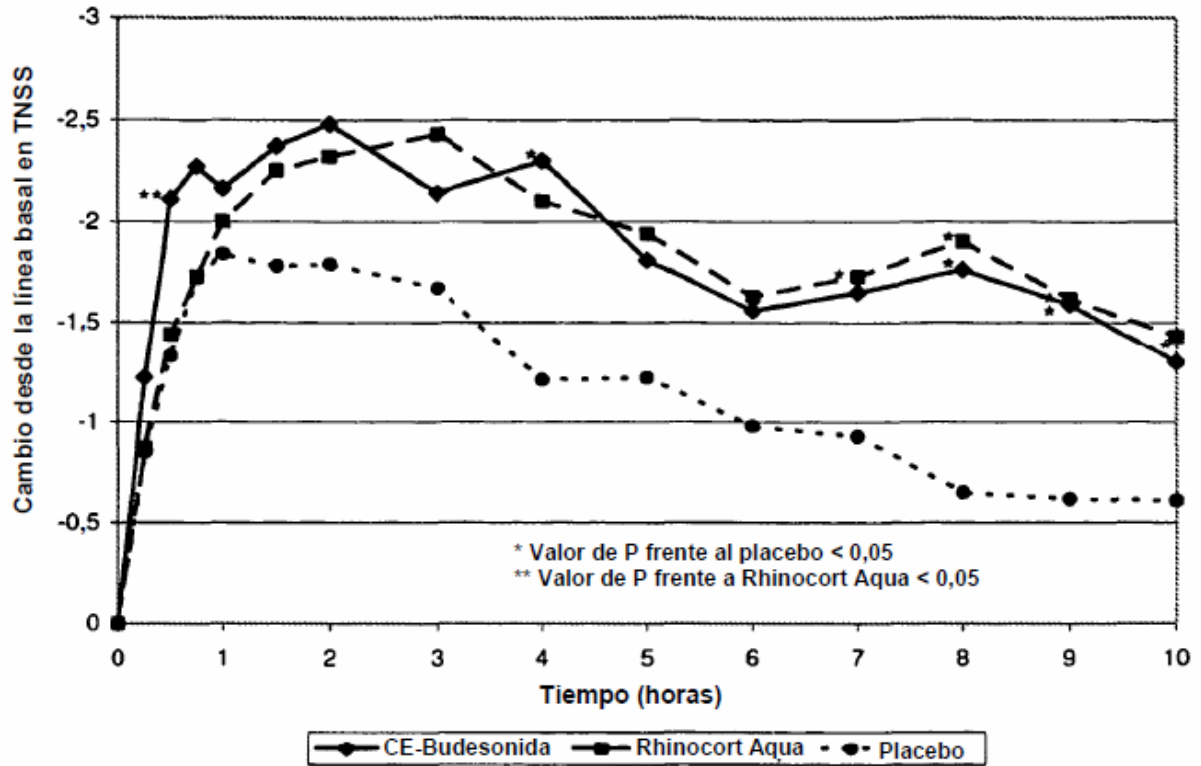


FIG. 6B

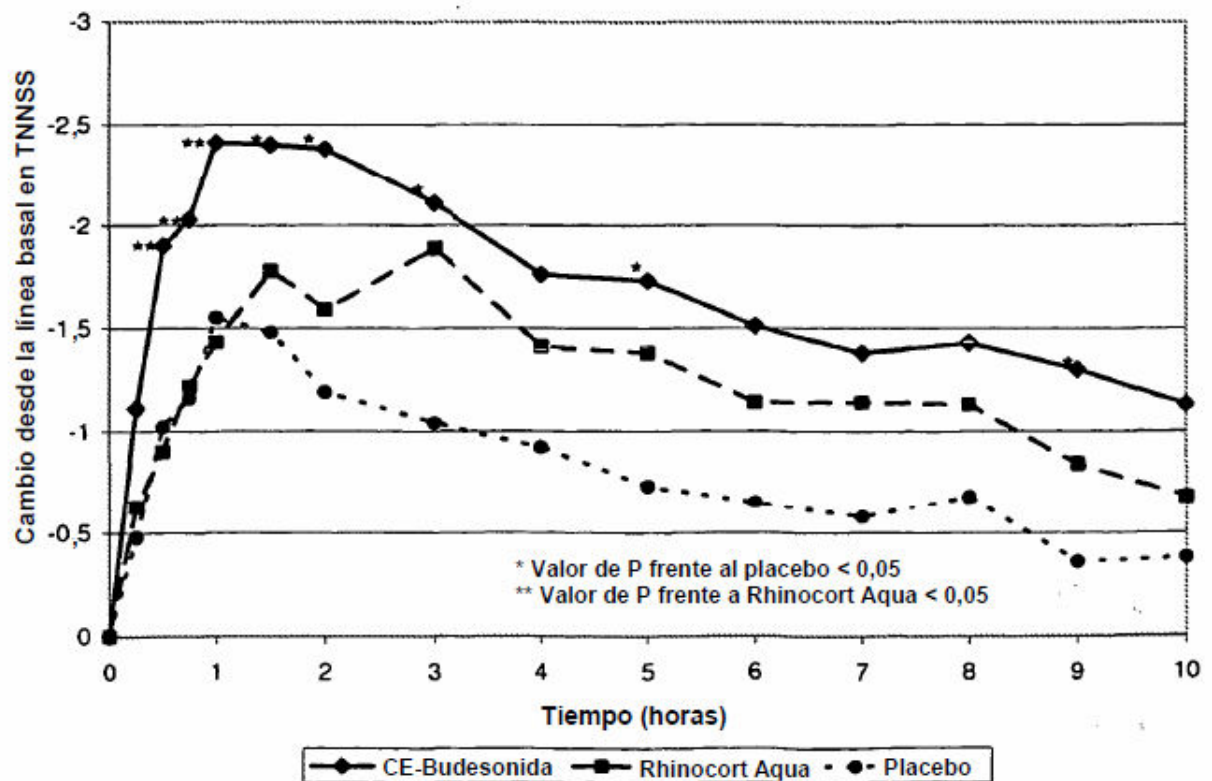


FIG. 6C

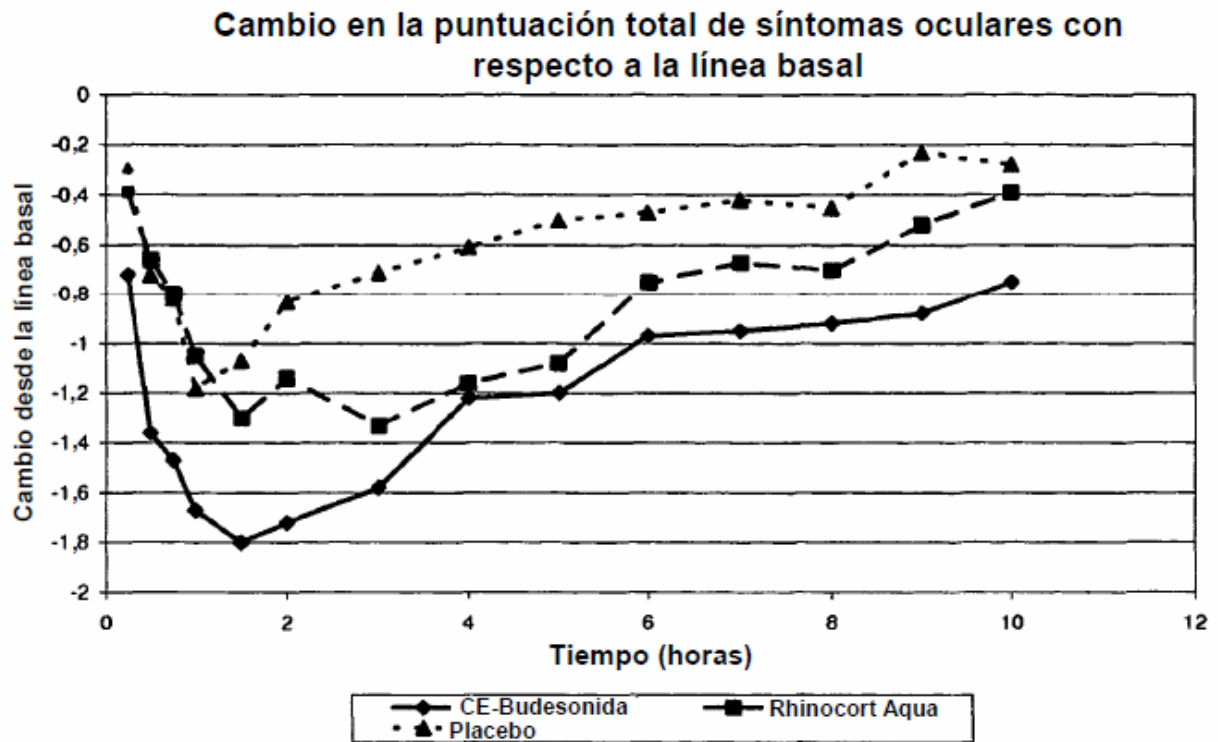


FIG. 6D

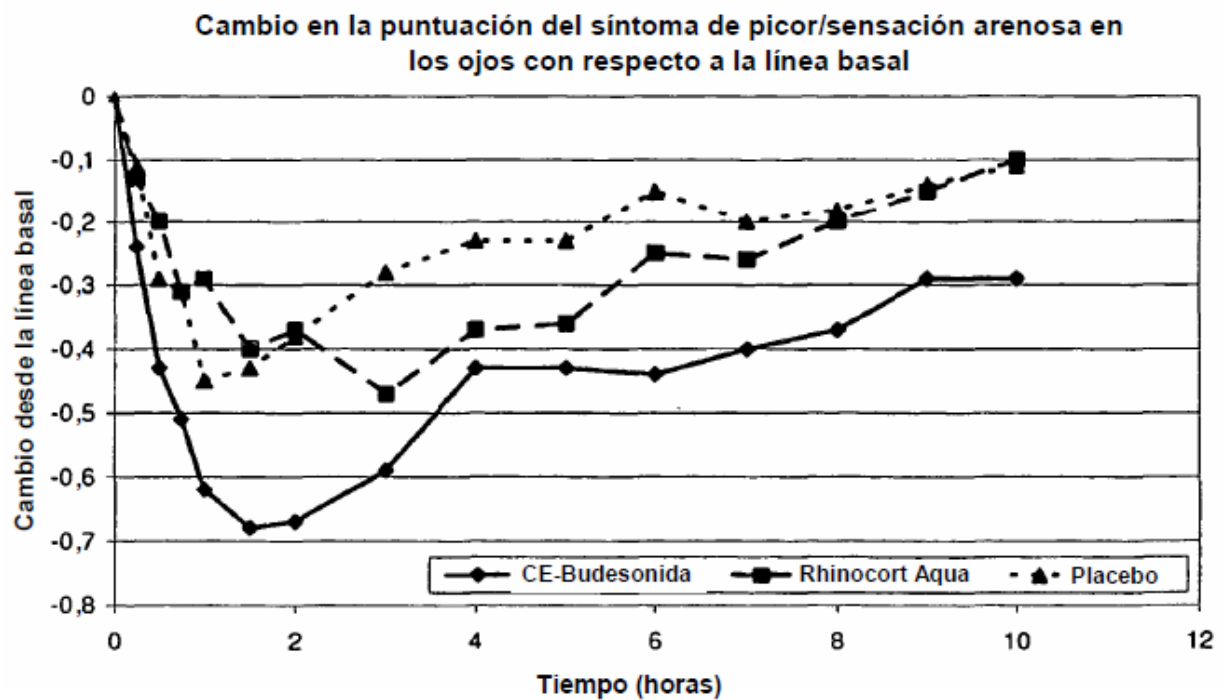


FIG. 6E

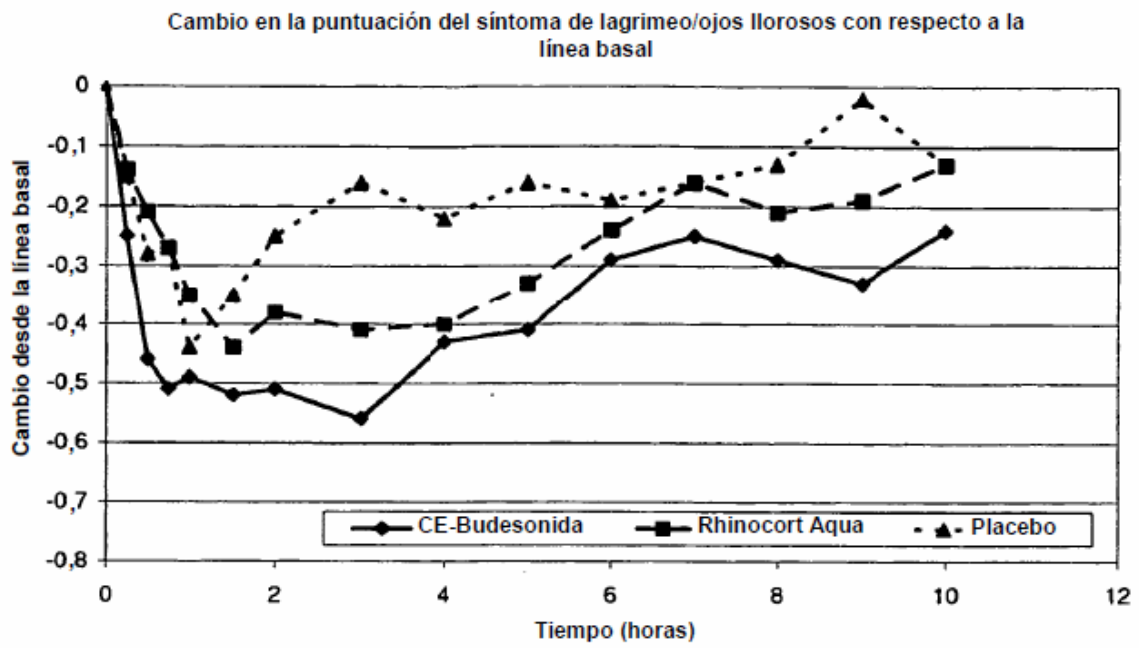


FIG. 6F

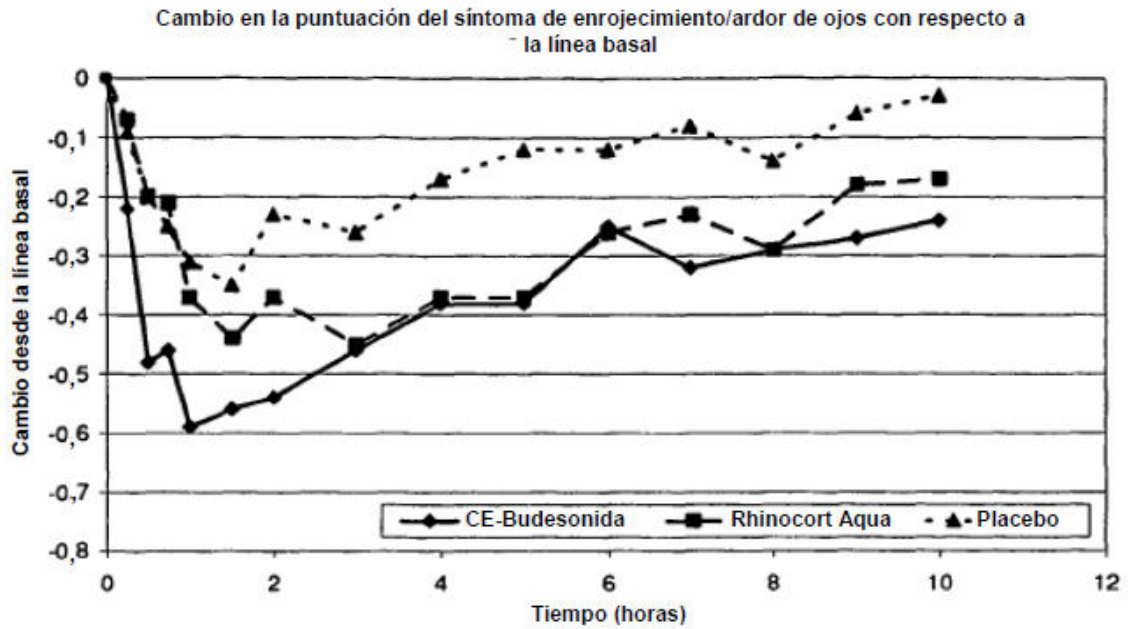


FIG. 7

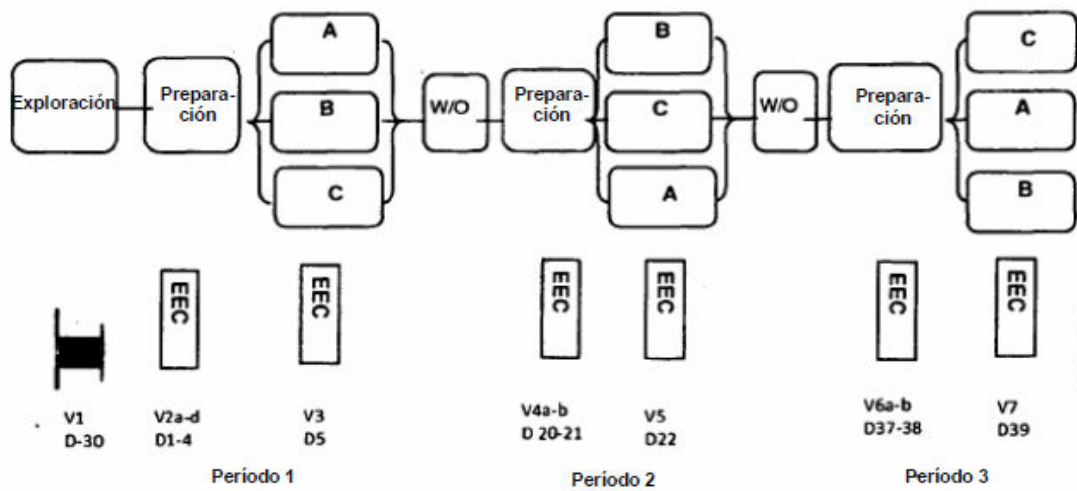


FIG. 8A

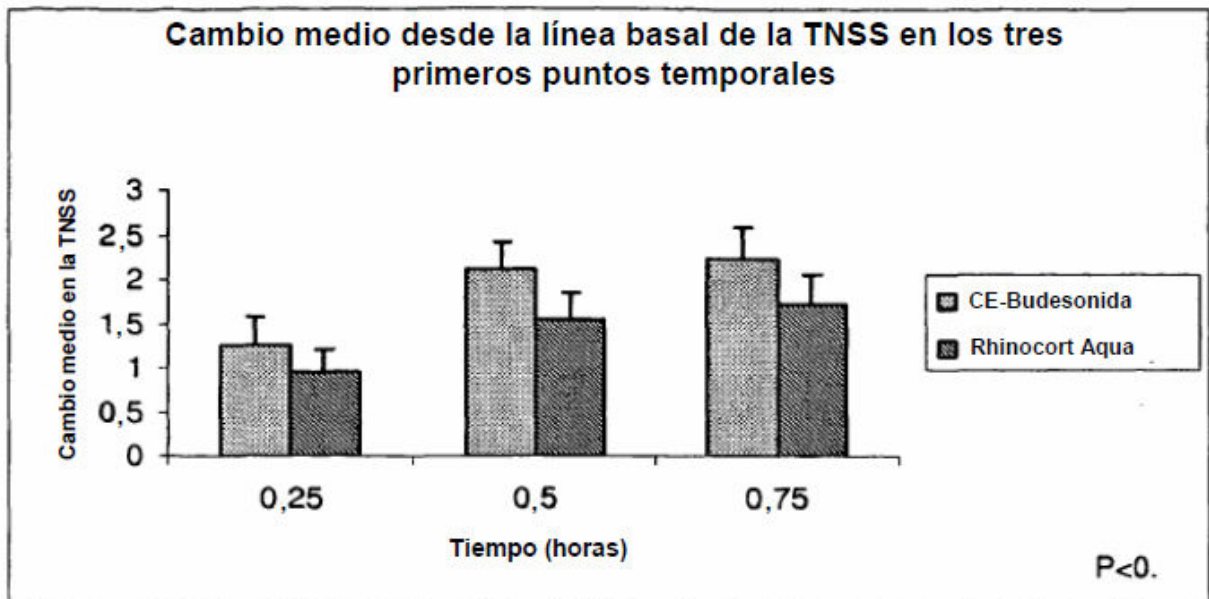


FIG. 8B

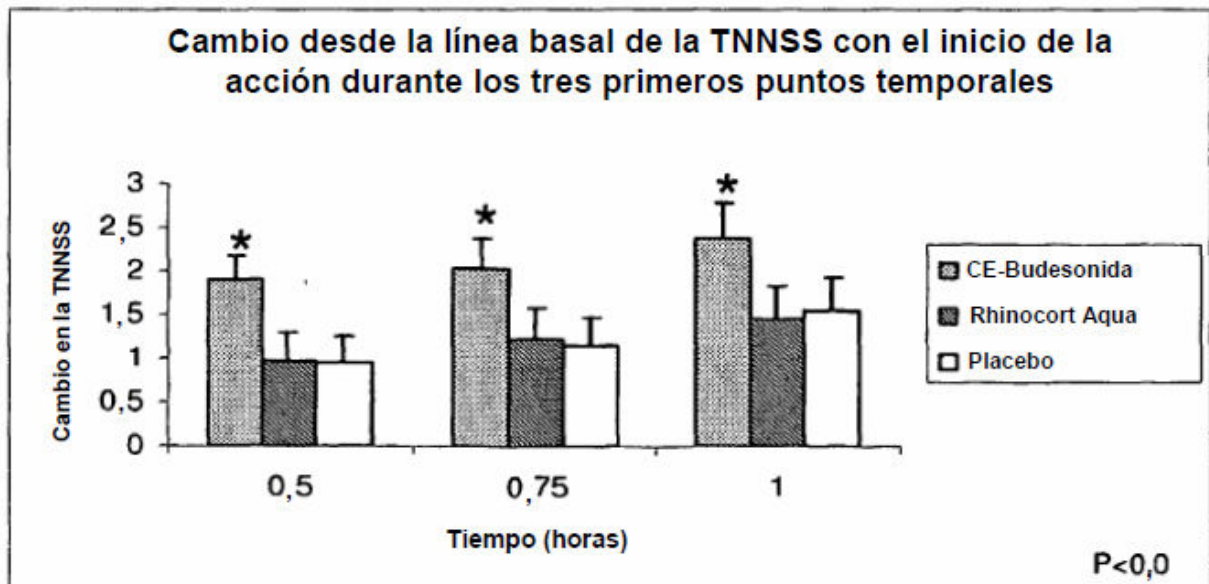


FIG. 9A

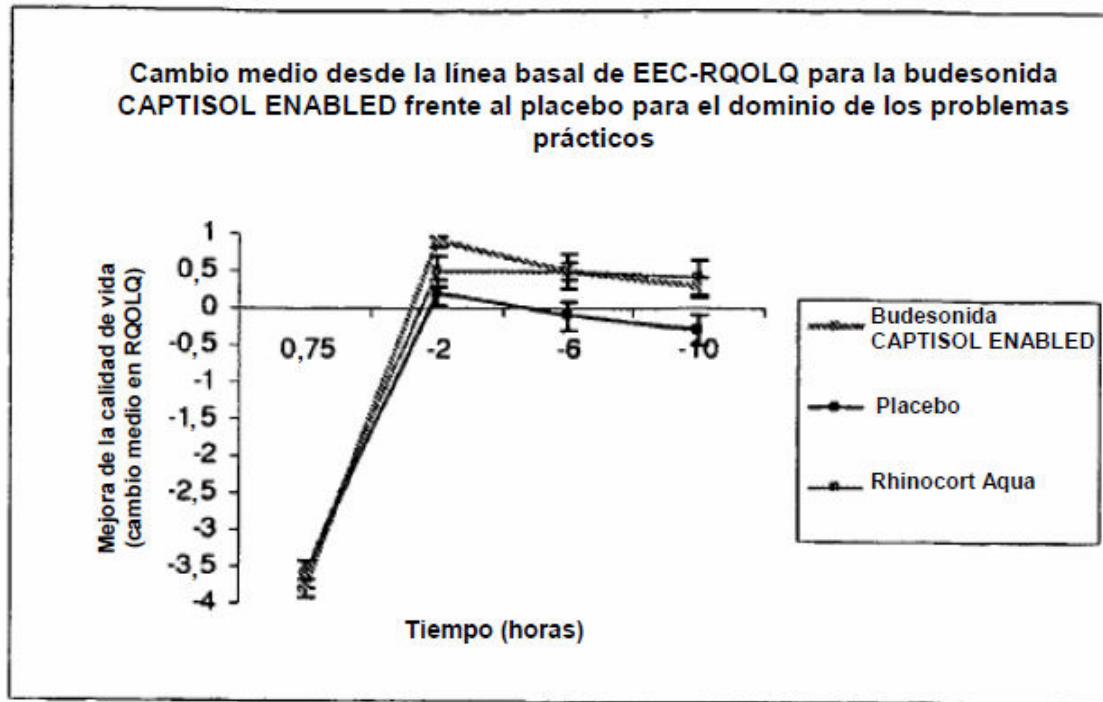


FIG. 9B

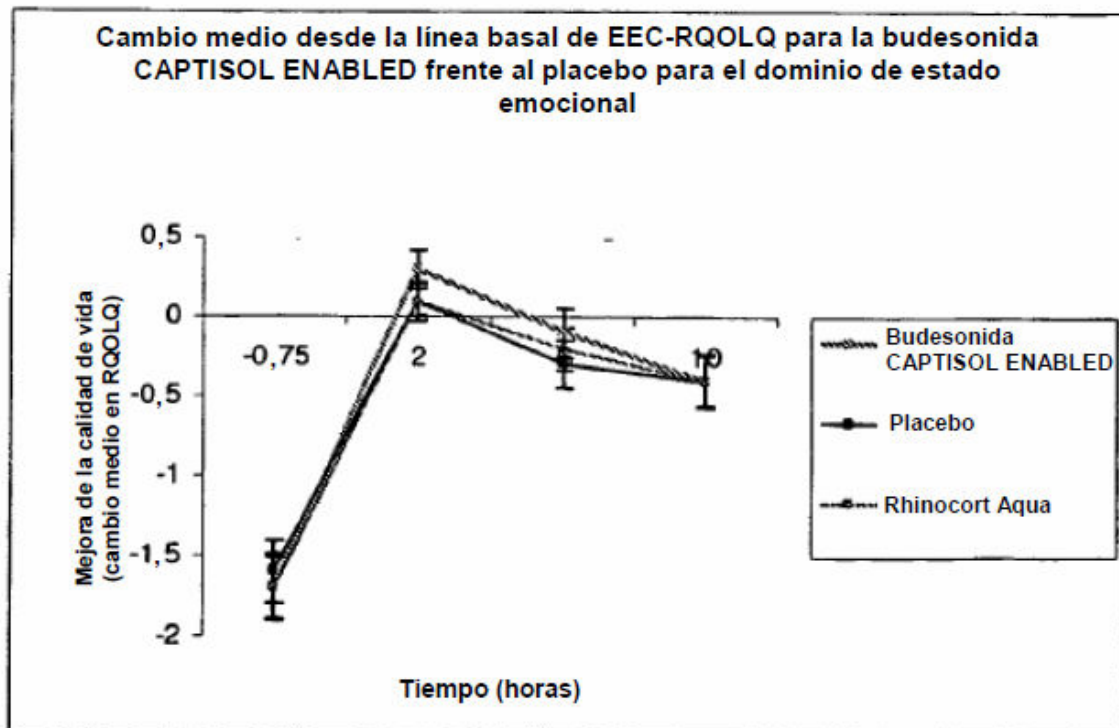


FIG. 9C

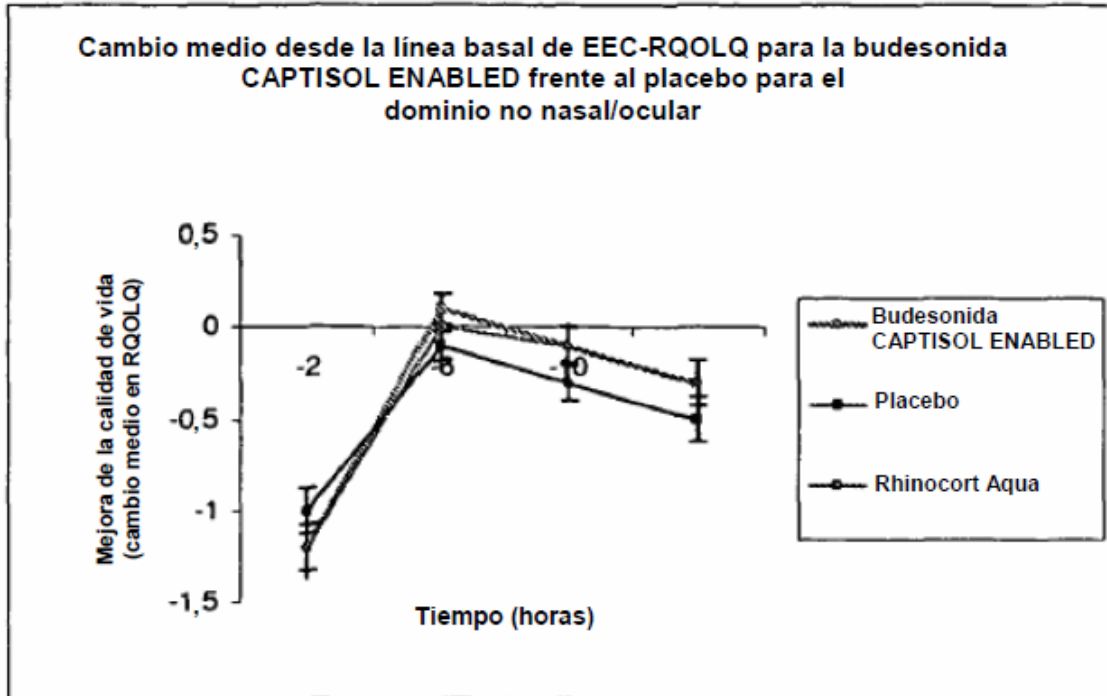


FIG. 10A

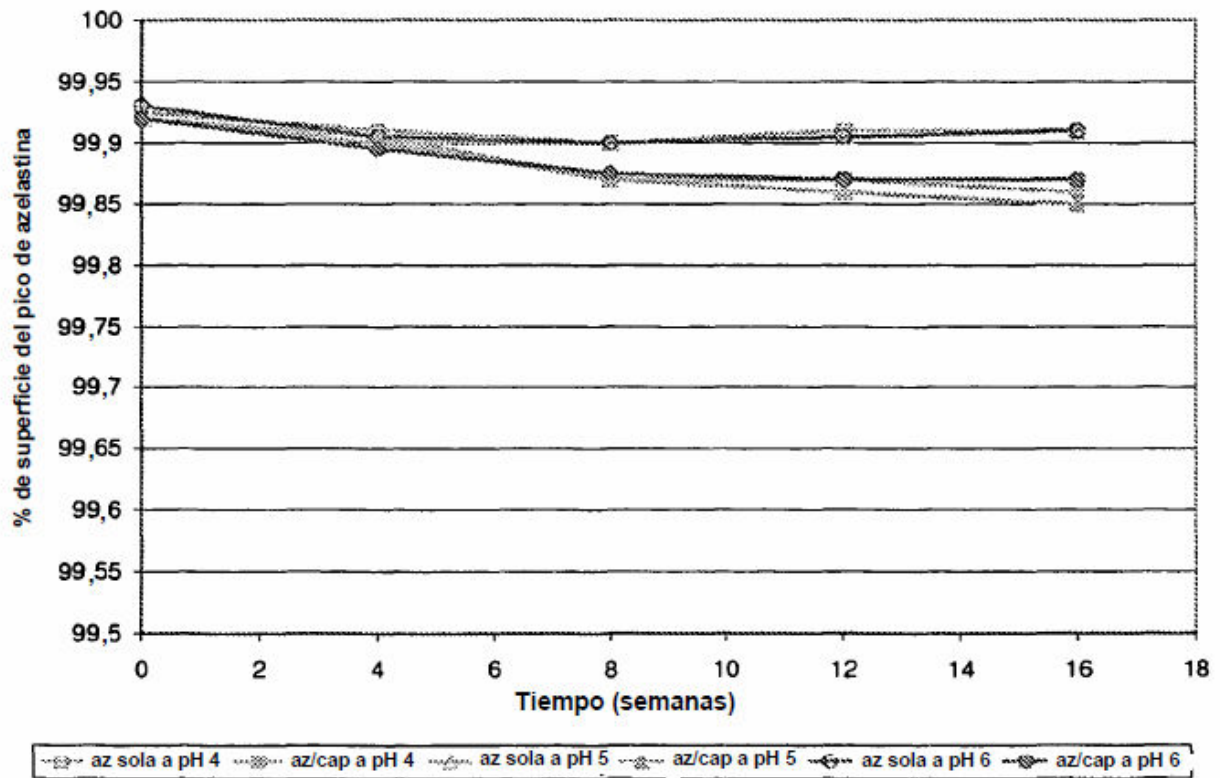


FIG. 10B

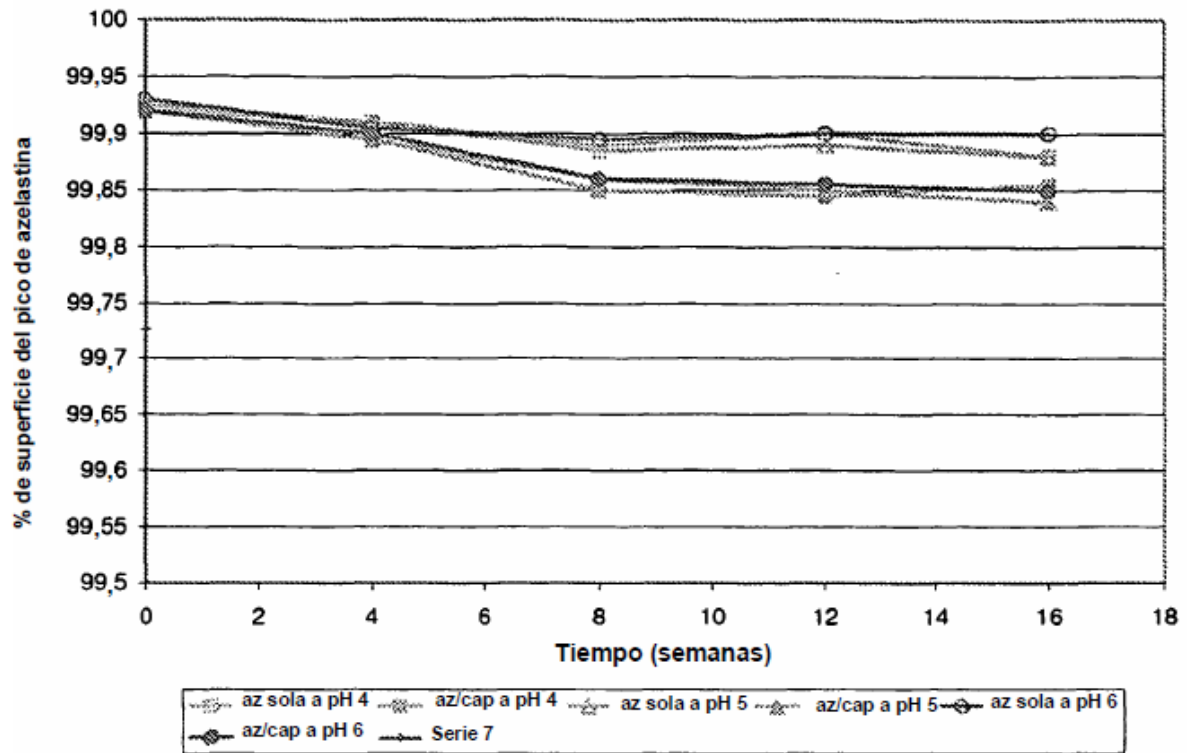


FIG. 10C

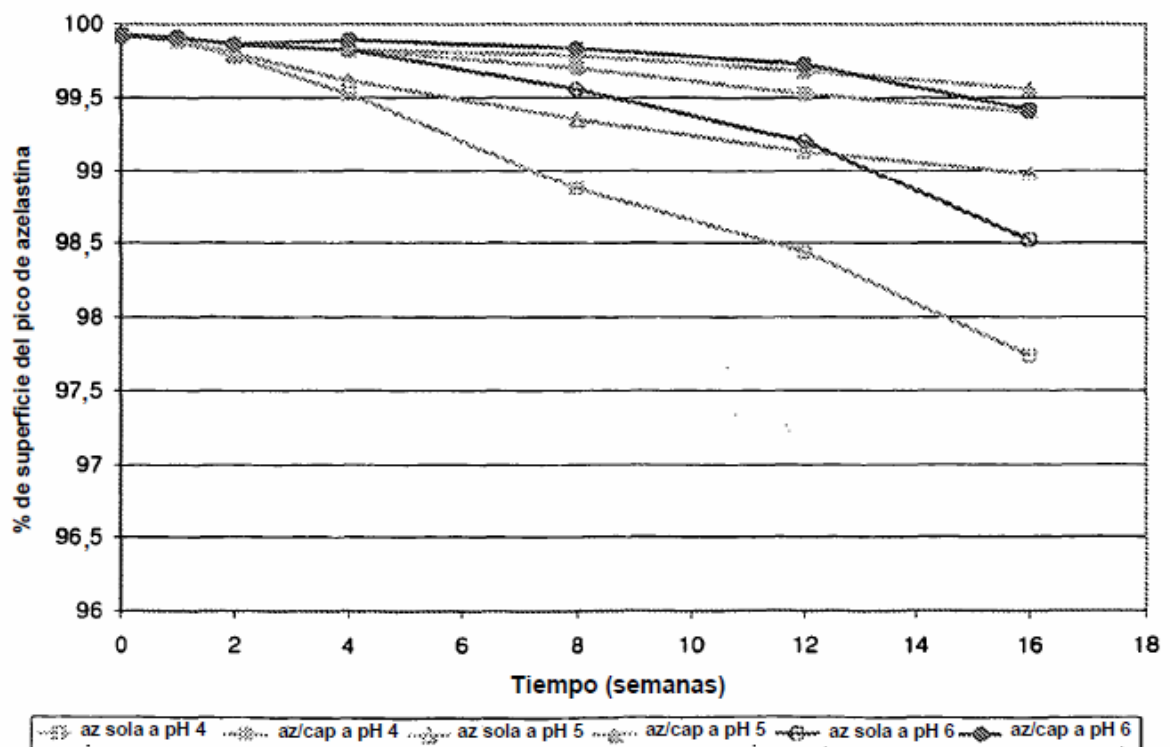


FIG. 11A

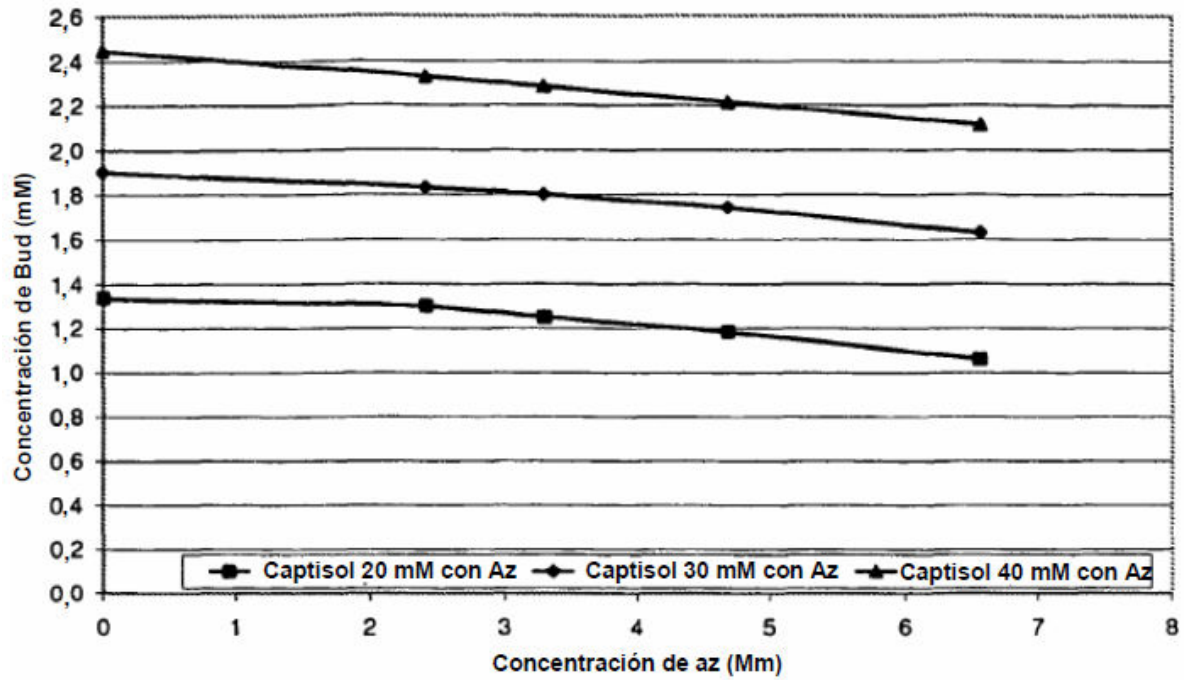


FIG. 11B

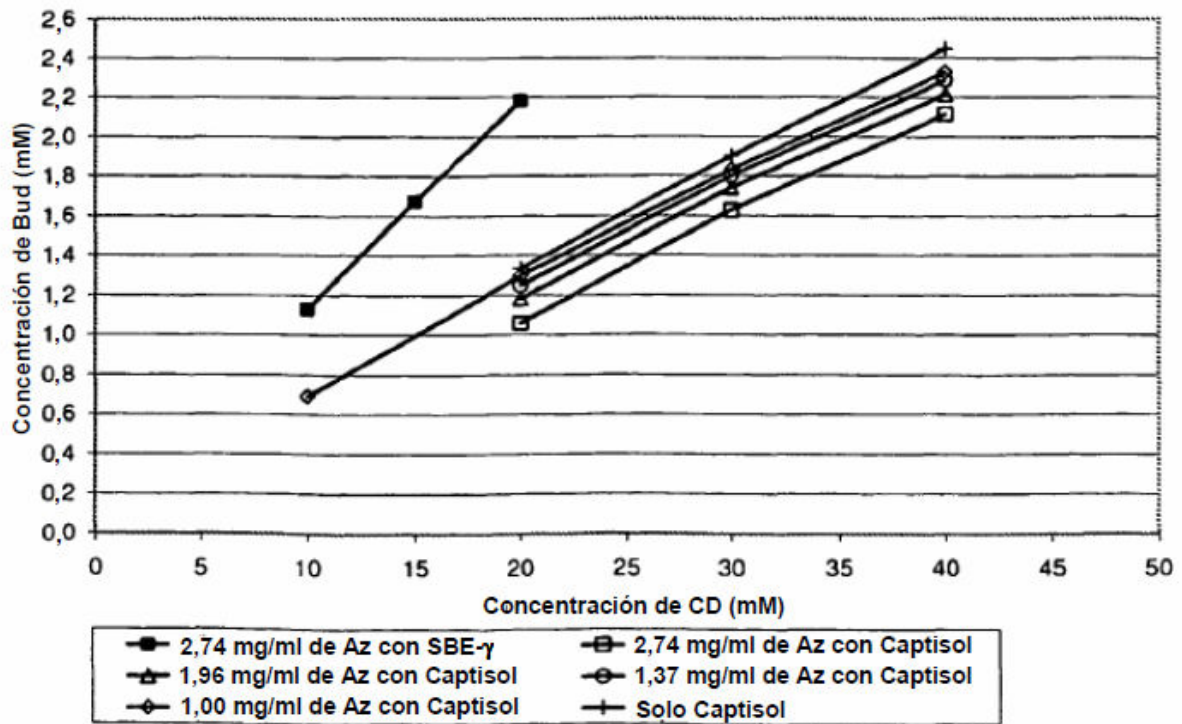


FIG. 12A

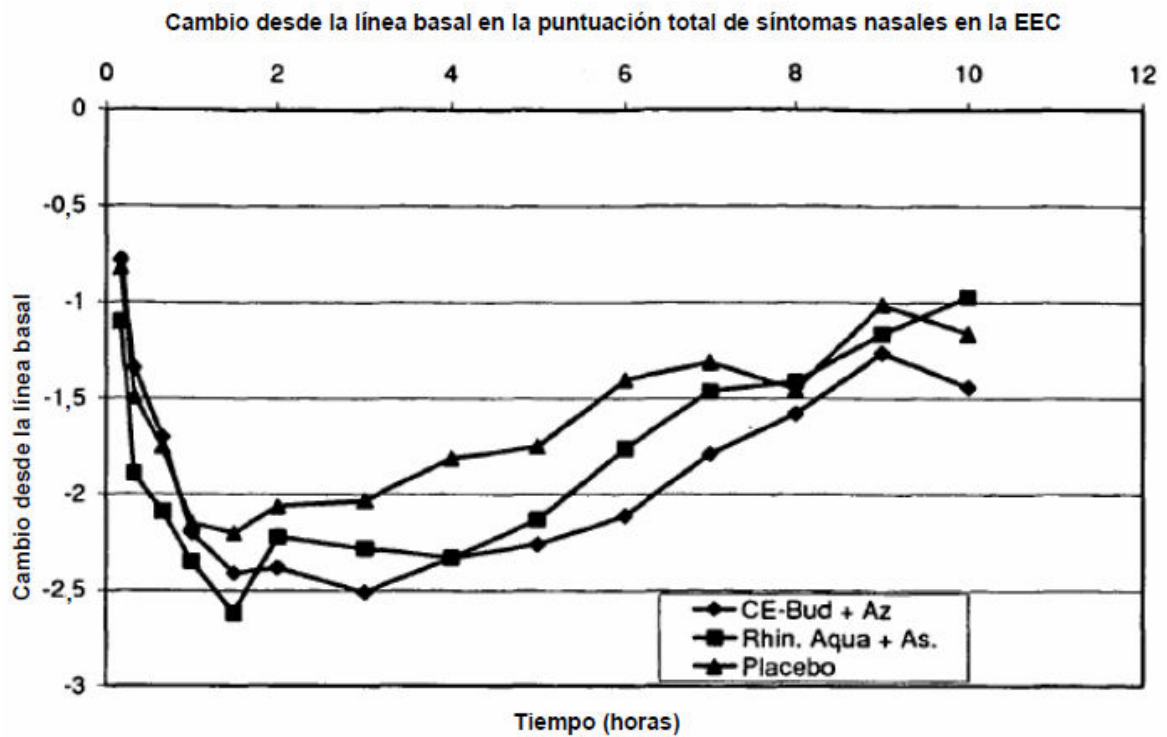


FIG. 12B

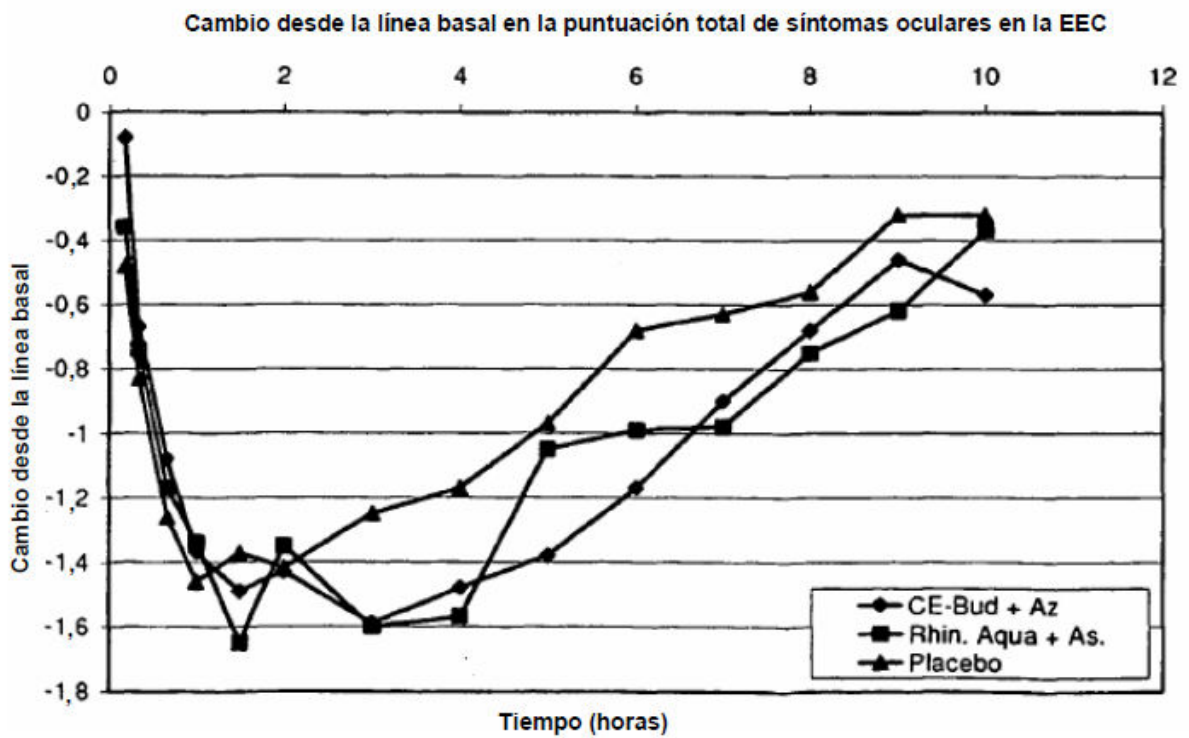


FIG. 12C

Cambio desde la línea basal en la puntuación total de síntomas en la EEC

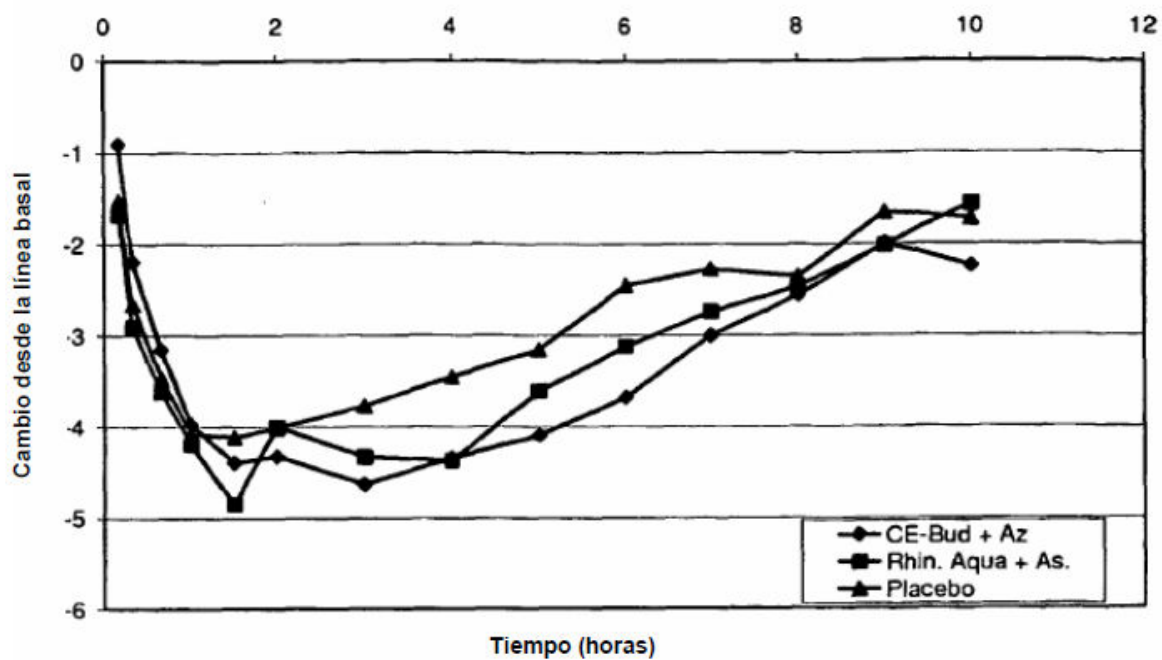


FIG. 13A

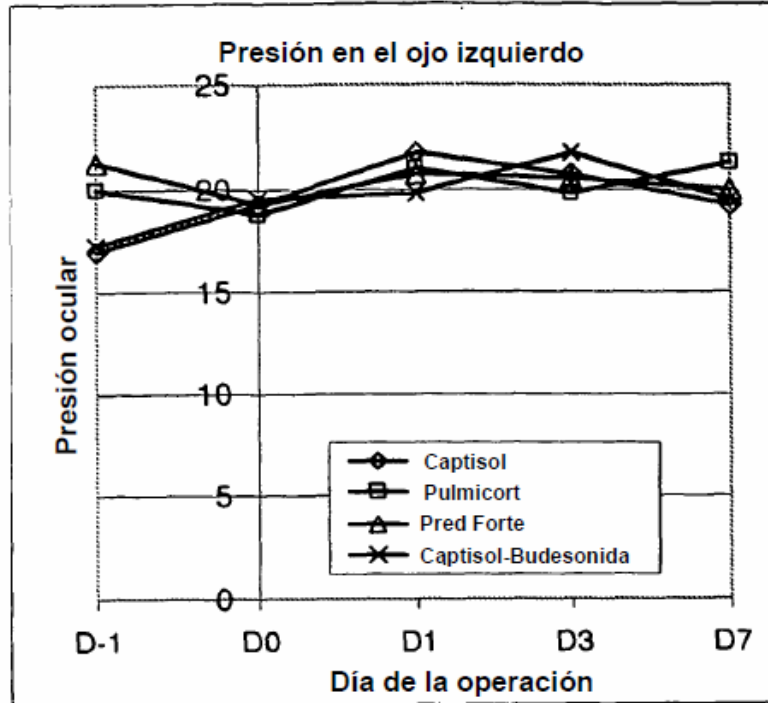


FIG. 13B

