

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 795**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/127** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2006 E 06779244 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 1919450**

54 Título: **Composición de liposomas que contienen antihistamínicos y corticosteroides y su uso para la fabricación de un medicamento para tratar la rinitis y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

**01.09.2005 US 712822 P**

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

**25.09.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERESWETOFF-MORATH, LENA;  
CARLSSON, ANDERS y  
BJERKE, TORBJØRN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 498 795 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

Composición de liposomas que contienen antihistamínicos y corticosteroides y su uso para la fabricación de un medicamento para tratar la rinitis y trastornos relacionados

### Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a composiciones para usar en métodos para tratar ciertos trastornos inflamatorios, tales como la rinitis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y a procedimientos para la preparación de tales composiciones.

### Antecedentes y técnica anterior

- 10 Hay muchas enfermedades/trastornos que son de naturaleza inflamatoria. Las enfermedades inflamatorias que afectan a la población incluyen el asma, rinitis, EPOC, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, osteoartritis, conjuntivitis y dermatitis.

- 15 El asma es una enfermedad de las vías respiratorias que contiene elementos tanto de inflamación como de broncoconstricción. Los regímenes de tratamiento para el asma están basados en la gravedad de la enfermedad. Los casos leves no se tratan o se tratan solamente con  $\beta$ -agonistas que afectan al elemento de la broncoconstricción, mientras que los pacientes con asma más grave normalmente se tratan periódicamente con corticosteroides inhalados que en gran medida son de naturaleza antiinflamatoria.

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

- 20 La fiebre del heno y la rinitis alérgica perenne se caracterizan por estornudos, rinorrea, congestión nasal, prurito, conjuntivitis y faringitis. En la rinitis perenne es frecuentemente patente la obstrucción nasal crónica y se puede extender a la obstrucción de la trompa de Eustaquio.

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

- 30 La cetirizina, ácido [2-{4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil}etoxi]acético, es un potente antagonista de receptores  $H_1$  periféricos de histamina de acción prolongada, activo por vía oral y local. La cetirizina (en forma de sal dihidrocloruro) es uno de los antihistamínicos de segunda generación más ampliamente usados para el tratamiento de rino-conjuntivitis y urticaria. Es eficaz, bien tolerada y segura cuando se usa por vía oral en una dosis de 10 mg al día. Sin embargo no se produce sedación ni sequedad de boca como efectos secundarios en pacientes tratados por vía oral. La cetirizina también está aprobada en niños para el tratamiento de la rinitis.

- 35 Los principales efectos clínicos de los antihistamínicos incluyen estornudos y rinorrea reducidos. Sin embargo, la obstrucción nasal parece ser menos sensible. La administración local de antihistamínicos (tales como azelastina y levocabastina) tiene ventajas, que incluyen inicio rápido de acción y menos efectos secundarios.

La administración local de antihistamínicos (tales como azelastina y levocabastina) tiene ventajas, que incluyen inicio rápido de acción y menos efectos secundarios. Sin embargo, en la actualidad el dihidrocloruro de cetirizina no es un medicamento aprobado para administración local aunque se ha administrado de esta manera en ensayos clínicos.

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

- 45 Algún efecto se observó sobre los síntomas cuando se dio cetirizina (supuestamente en forma de dihidrocloruro) como un spray nasal en pacientes con rinitis alérgica perenne. Se pulverizaron concentraciones de 0,625, 1,25, y 2,5 mg/mL de cetirizina tres veces al día durante dos semanas (Clement P, Roovers MH, Francillon C, Dodion P. Dose-ranging, placebo-controlled study of cetirizine nasal spray in adults with perennial allergic rhinitis, Allergy 1994 Sep; 49(8), 668-72). Los efectos secundarios más comunes se relacionaron con sucesos nasales, aunque no se observaron diferencias en incidencia entre los grupos tratados con placebo y los tratados con cetirizina. Sin embargo, los autores de este artículo especularon en ello que la irritación local tenía un efecto adverso sobre la eficacia del tratamiento.

Efectivamente, debido a la irritación de la mucosa nasal por la cetirizina, se ha descubierto que es necesario disminuir su exposición inmediata en la administración nasal. En la patente europea No. EP 605 203 B1, se ha informado de que esto se puede lograr proporcionando cetirizina en forma de una composición que contiene ciclodextrina.

5 Los liposomas (conocidos también como vesículas lipídicas) son partículas coloidales que se preparan a partir de moléculas lipídicas polares derivadas de fuentes naturales o de síntesis química. Tales estructuras esféricas cerradas compuestas por bicapas lipídicas curvas se usan normalmente para atrapar fármacos, que frecuentemente son citotóxicos, con el fin de reducir la toxicidad y/o aumentar la eficacia. Las preparaciones de fármacos atrapados en liposomas se proporcionan frecuentemente en forma seca (por ejemplo liofilizada), que se reconstituyen posteriormente con una disolución acuosa inmediatamente antes de la administración. Esto se hace con el fin de minimizar la posibilidad de fugas de, por ejemplo, fármaco citotóxico en disolución acuosa y que reducen de este modo el efecto atrapante del liposoma.

15 También se han utilizado liposomas para encapsular diversos compuestos farmacológicos para administración por vía nasal, con el fin de mejorar la biodisponibilidad o como un adyuvante. Los fármacos que se pueden mencionar incluyen la vacuna de toxoide tetánico, insulina, desmopresina e hidrocloreuro de difenhidramina (ver la publicación Türker et al., Review Article: Nasal Route and Drug Delivery Systems, Pharm. World Sci., 2004; 26, 137-142 y las referencias citadas en la misma), así como ciprofloxacina, CM3 y salbutamol (ver Desai et al., A facile method of delivery of liposomes by nebulization, J. Control. Release, 2002; 84, 69-78).

20 Ejemplos de formulaciones que comprenden, entre otros, ingredientes activos encapsulados en liposomas se discuten en los documentos US 4.427.649, US 4.839.175, US 5.569.464, EP 249 561, WO 00/38681, WO 88/01862, WO 98/58629, WO 98/00111, WO 03/105805, US 5.049.388, US 5.141.674, US 5.498.420, US 5.422.120, WO 87/01586, WO 2005/039533, US 2005/00112199 y US 6.228.393.

En los documentos WO 97/01337, WO 97/46243, WO 98/48839 y WO 03/049770 se describen terapias de combinación que comprenden coadministración de antihistamínicos y corticosteroides.

25 Se ha administrado por vía tópica cetirizina atrapada en liposomas para evaluar la actividad antihistamínica periférica y la absorción sistémica en un modelo de conejo (Elzainy et al., Cetirizine from topical phosphatidylcholine-hydrogenated liposomes, The AAPS Journal, 2004; 6, 1-7, ver también Drug development and industrial pharmacy, 2005; 31, 281-291).

30 Los documentos WO03097100, WO2005039533, US2005112199 describen liposomas que pueden comprender antihistamínicos y/o un corticoide.

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

En la solicitud de patente internacional WO 2005/107711 se han descrito composiciones farmacéuticas homogéneas que contienen cetirizina y un liposoma de lípidos polares.

45 Sin embargo, ninguna de las referencias mencionadas anteriormente describe o sugiere composición farmacéutica liposomal alguna que comprenda una combinación de corticosteroide y antihistamínico.

Sorprendentemente, hemos descubierto que la irritación que puede estar asociada a la administración (por ejemplo nasal) de determinados ingredientes activos antihistamínicos, que incluyen cetirizina, se puede reducir por medio del uso de composiciones farmacéuticas homogéneas que comprenden un ingrediente activo de tal clase, un liposoma de lípidos polares y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica homogénea según la reivindicación 1 adecuada para el tratamiento de, por ejemplo rinitis, que comprende como ingredientes activos un antihistamínico y un corticosteroide, así como liposomas de lípidos polares y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, composiciones que se denominan en lo sucesivo "las composiciones de la invención".

55 El experto en la técnica entenderá que los ingredientes activos relevantes se utilizan en composiciones de la invención en cantidades farmacológicamente eficaces (ver más adelante). La expresión "cantidad

farmacológicamente eficaz” se refiere a una cantidad de ingrediente activo relevante que es capaz de proporcionar el efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, ya sea administrado solo o en combinación con el otro, u otro más, ingrediente activo. Tal efecto puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de, o siente, un efecto).

5 Por “composiciones farmacéuticas” incluimos composiciones que son adecuadas para usar en la administración directa a mamíferos, y especialmente a seres humanos. A este respecto, se pretende que la expresión abarque formulaciones que incluyen solamente componentes que se consideran en la técnica como adecuados para la administración a pacientes mamíferos, y especialmente humanos. En el contexto de la presente invención, la expresión puede significar también que las composiciones de la invención están en forma de un líquido que está listo para usar, directamente desde la estantería, y no una formulación en la que los fármacos se encapsulan en el interior de los liposomas que requieren la reconstitución poco antes de la administración con el fin de evitar fuga de fármacos desde los liposomas a un vehículo acuoso.

10 Por “homogéneas” abarcamos no solamente que las composiciones de la invención comprenden liposomas dispersos uniformemente por todo el vehículo acuoso, sino también que los ingredientes activos están distribuidos por toda la composición entera. Esto significa que no se realizan etapas de proceso que pueden servir para aumentar la eficacia de atrapamiento, o encapsulación, del (de los) ingrediente(s) activo(s) en los liposomas, tales como carga remota (un método de carga “activa” en el que se incuban liposomas preformados e ingrediente(s) activo(s) bajo un gradiente transmembrana, por ejemplo de pH, dando como resultado una alta eficacia de encapsulación), y/o que, tras la formación de una mezcla que comprende liposomas e ingredientes activos en medio acuoso, los ingredientes activos que no están encapsulados dentro de los liposomas no se separan tras la formación de liposomas. Esto puede dar como resultado, en el caso de determinadas composiciones de la invención, una concentración sustancialmente similar de uno o más de los ingredientes activos en el medio acuoso relevante, ya se encuentre ese medio dentro o fuera de las estructuras liposomales. Por “sustancialmente similar” consideramos que la concentración puede variar en aproximadamente  $\pm 50\%$ , tal como aproximadamente  $\pm 40\%$ , preferiblemente aproximadamente  $\pm 30\%$ , más preferiblemente aproximadamente  $\pm 20\%$  y en particular aproximadamente  $\pm 10\%$  (cuando se comparan concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposomales) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Los perfiles de concentraciones de fármacos se pueden medir por técnicas estándar conocidas por el experto en la técnica, tales como  $^{31}\text{P}$ -NMR. Por ejemplo, se puede utilizar una técnica de sondeo *in situ* estándar, o una técnica que implica separación de la fracción liposomal del vehículo acuoso libre y medida de la cantidad/concentración de ingrediente(s) activo(s) asociado(s) a cada fracción. La separación se puede realizar por centrifugación, diálisis, ultrafiltración, o filtración en gel.

15 Se prefiere que las composiciones de la invención incluyan además un tampón farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. Los tampones apropiados incluyen los que no interferirán con la formación de liposomas, tales como un tampón fosfato (por ejemplo, fosfato disódico, fosfato dipotásico, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico o ácido fosfórico más base), citrato (por ejemplo, citrato sódico o ácido cítrico más base), o acetato (por ejemplo, acetato sódico o ácido acético más base), que es capaz de mantener un pH dentro de los intervalos especificados anteriormente. Los tampones se pueden utilizar en una cantidad que es adecuada para mantener los efectos mencionados anteriormente y tales efectos se valorarán por el experto en la técnica sin recurrir a la entrada de la invención. Las cantidades apropiadas están comprendidas por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 30 mg/mL.

Las composiciones de la invención encuentran particular utilidad en el tratamiento de trastornos alérgicos, tales como asma y rinitis, así como la EPOC.

20 Las composiciones de la invención encuentran particular utilidad en el tratamiento de la rinitis. El término “rinitis” se entenderá que incluye cualquier irritación y/o inflamación de la nariz, ya sea alérgica o no alérgica, que incluye la rinitis estacional (causada por ejemplo por agentes exteriores tales como el polen; fiebre del heno) y/o rinitis perenne (causada por ejemplo por ácaros de polvo doméstico, moho de espacios interiores etc), así como sus síntomas.

25 Los corticosteroides que se pueden mencionar incluyen aclometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, deflazacort, deprodona, dexametasona, difluortolona, fluocinolona, etiprednol, flunisolida, fluocinonida, fluocortolona, fluprednido, fluometolona, fluticasona, halcinónido, hidrocortisona, KSR 592, loteprednol, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, rimexolona y triamcinolona y sales de los mismos normalmente utilizadas.

30 Corticosteroides más preferidos incluyen budesonida, ciclesonida, fluticasona, triamcinolona y mometasona y sus sales normalmente utilizadas, y en particular budesonida y fluticasona (por ejemplo la última en forma de una sal, tal como una sal de propionato).

35 Los antihistamínicos pueden comprender antagonistas de receptores  $\text{H}_1$ . Los antagonistas de receptores  $\text{H}_1$  de histamina que se pueden mencionar incluyen acrivastina, alimemazina, anatazolina, astemizol, azatadina, azelastina, bamipina, bepotastina, bromazina, bromofeniramina, buclizina, carbinoxamina, cetirizina, clorociclizina, cloropiramina, clorofenamina, cinnarizina, clemastina, clemizol, clocinizina, ciclizina, ciproheptadina, depropina,

desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, dimetotiazina, defenhidramina, pifenilpiralina, doxilamina, ebastina, efletirizina, embramina, emedastina, epinastina, fexofenadina, flunarizina, homoclorociclizina, hidroxizina, isotipendilo, levocarbastina, levocetirizina, loratadina, mebhidrolina, meclozina, mepiramina, mequitazina, metdilazina, mizolastina, niaprazina, olopatadina, oxatomida, oxomemazina, pemirolast, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, pimetixeno, pipinhidrinato, prometazina, propiomazina, quifenadina, rupatadina, setastina, terfenadina, tenildiamina, tietilperazina, tonzilamina, tolpropamina, trimetobenzamina, tripelenamina, triprolidina y tritoqualina y sales de los mismos normalmente utilizadas.

Antihistamínicos más preferidos incluyen loratadina y, más particularmente, azelastina, fexofenadina, más preferiblemente levocetirizina y, lo más preferiblemente, cetirizina y sales de los mismos normalmente utilizadas.

- 10 A no ser que los ingredientes activos mencionados anteriormente estén ya suministrados en forma diastereoméricamente (o enantioméricamente) enriquecida, en las composiciones de la invención se pueden usar diastereoisómeros y enantiómeros individuales de ingredientes activos y mezclas de tales diastereoisómeros/enantiómeros.

15 Además, cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo, así como su base libre, se puede usar en la fabricación de composiciones de la invención. Las sales preferidas incluyen sales de acetato, sales de acetonato, sales de aluminio, sales de amonio, sales de arginina, sales de bromuro, sales de butirato, sales de calcio, sales de cloruro, sales de colina, sales de citrato, sales de dietanolamina, sales de dietilamina, sales de dipropionato, sales de embonato, sales de etanolamina, sales de etilendiamina, sales de formiato, sales de fumarato, sales de fuorato, sales de hidrobromuro, sales de hidrocioruro, sales de imidazol, sales de lactato, sales de lisina, sales de magnesio, sales de malato, sales de maleato, sales de malonato, sales de meglumina, sales de mesilato, sales de morfolina, sales de nitrato, sales de fosfato, sales de piperazina, sales de potasio, sales de propionato, sales de sodio, sales de succinato, sales de sulfato, sales de tartrato, sales de teocato, sales de *para*-toluensulfato, sales de trietanolamina, sales de trietilamina, sales de valerato, etc., y/o como se han descrito en "Handbook of Pharmaceutical Salts", Ed. Stahl and Wermuth, Wiley, 2002. Chapter 12.

- 25 Cuando el ingrediente activo antihistamínico que se utiliza es cetirizina, las sales preferidas incluyen sales de cloruro, sales de hidrocioruro (por ejemplo dihidrocioruro) y sales de nitrato (por ejemplo dinitrato) de cetirizina. Sales más preferidas incluyen dinitrato de cetirizina y, especialmente, dihidrocioruro de cetirizina.

30 Las cantidades absolutas y relativas de ingredientes activos que se pueden utilizar en la preparación de composiciones de la invención se pueden determinar por el médico, o por el experto en la técnica, en relación con lo que será más adecuado para el paciente individual. Es probable que esto varíe con la naturaleza de los ingredientes activos que se utilizan, la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, así como la especie, edad, peso, sexo, función renal, función hepática y respuesta del paciente particular a tratar. Sin embargo, se prefiere que las composiciones de la invención comprendan ingredientes activos (o sales) en una cantidad total de aproximadamente 0,1 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL calculada para formas de bases libres.

- 35 Las cantidades totales de los ingredientes activos que están presentes pueden ser suficientes para proporcionar una dosis diaria por dosificación unitaria que es apropiada para los respectivos ingredientes activos que se utilizan. Por ejemplo, ésta puede estar comprendida en el intervalo de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 200 mg.

40 Las concentraciones individuales y regímenes de dosificación para los antihistamínicos están comprendidos en los intervalos de aproximadamente 0,5 (tal como aproximadamente 0,7, por ejemplo 1 mg/mL) a aproximadamente 150 mg/mL, y aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 200 mg, respectivamente. Las concentraciones individuales y regímenes de dosificación para los corticosteroides están comprendidos en los intervalos de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 1.500 µg/mL, y aproximadamente 20 (por ejemplo aproximadamente 50) µg a aproximadamente 1.600 µg, respectivamente.

- 45 El experto en la técnica entenderá que las composiciones de la invención se pueden dosificar una vez o más veces al día en una o más administraciones con el fin de proporcionar la(s) dosis diaria(s) mencionada(s) anteriormente.

50 Cuando el ingrediente activo antihistamínico que se utiliza es cetirizina, las composiciones de la invención comprenden cetirizina o una sal suya en una cantidad de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 30 (por ejemplo aproximadamente 25, tal como aproximadamente 23) mg/mL calculada en la forma zwitteriónica, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 5,5 mg/mL a aproximadamente 22 mg/mL. Un intervalo adicional preferido es entre aproximadamente 6 mg/mL y aproximadamente 15 mg/mL, tal como aproximadamente 8 mg/mL a aproximadamente 12 mg/mL. En tal caso, la cantidad total de cetirizina que puede estar presente puede ser suficiente para proporcionar una dosis diaria de cetirizina por dosificación unitaria que está comprendida en el intervalo de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 20 mg, tal como aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, más preferiblemente aproximadamente 7 mg a aproximadamente 12 mg, y lo más preferiblemente aproximadamente 8 mg a aproximadamente 10 mg.

- 55

Las dosificaciones de ingredientes activos mencionadas anteriormente son ejemplares del caso medio; por supuesto puede haber casos individuales donde se requieran intervalos de dosificación mayores o menores, y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

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

Los liposomas se pueden preparar por diversos métodos que usan disolventes, presión reducida, sistemas de dos fases, liofilización, sonicación, etc., descritos, por ejemplo, en Liposome Drug Delivery Systems, Betageri G V et al., Technomic Publishing AG, Basel, Switzerland, 1993.

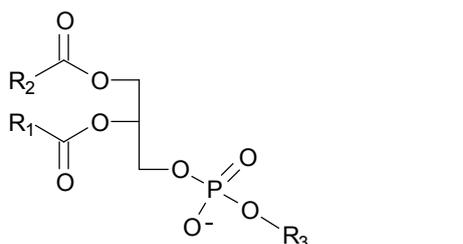
10 Se entenderá bien por el experto en la técnica que la expresión "lípidos polares" incluye cualquier lípido con un grupo de cabeza polar y dos residuos de ácidos grasos, que es capaz de formar liposomas.

Los lípidos polares, tales como los descritos en lo sucesivo, pueden ser de origen natural y/o sintético/semi-sintético. En las composiciones de la invención se pueden utilizar también mezclas de lípidos polares naturales y sintéticos/semi-sintéticos.

15 Los lípidos polares que se pueden utilizar en composiciones de la invención se pueden basar, por tanto, en fosfolípidos, y en particular fosfatidilcolina (PC), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI), ácido fosfatídico (PA), fosfatidilserina (PS), o sus mezclas.

Los fosfolípidos que se pueden utilizar en composiciones de la invención comprenden grupos polares y no polares unidos a una entidad de cadena principal que lleva grupos hidroxilo, tal como el glicerol.

20 Los fosfolípidos se pueden representar también por la fórmula general I,



en donde  $R_1$  y  $R_2$  representan independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado (por ejemplo, alquenoilo), que tiene entre 7 y 23 átomos de carbono, preferiblemente entre 11 y 19 átomos de carbono; y  $R_3$  representa un grupo enlazante amida o éster, tal como

-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH (fosfatidilglicerol),

25 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (fosfatidilcolina),

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (fosfatidiletanolamina),

-H (ácido fosfatídico), o

-CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH (fosfatidilserina).

30 El fosfolípido puede ser de origen natural. Los fosfolípidos naturales son preferiblemente lípidos de membrana derivados de diversas fuentes, tanto de origen vegetal (por ejemplo, semilla de colza, girasol, etc., o preferiblemente soja) como de origen animal (por ejemplo, yema de huevo, leche de bovino, etc.). Los fosfolípidos de soja, una fuente importante de fosfolípidos vegetales, se obtienen normalmente a partir de los subproductos (es decir, lecitinas) en el refinado de aceite de soja crudo por el proceso de desgomado. Las lecitinas se procesan adicionalmente y se purifican usando otras operaciones unitarias físicas, tales como fraccionamiento y/o

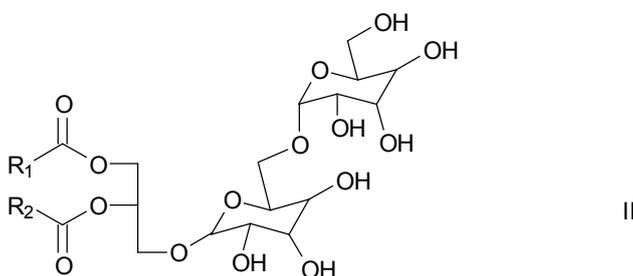
35 cromatografía. Se pueden obtener otros fosfolípidos, por ejemplo exprimiendo diversas semillas y granos adecuados, seguido por extracción con disolvente y después procesamiento adicional como se ha descrito anteriormente. Los fosfolípidos de origen natural que se pueden mencionar incluyen, por ejemplo, los que están disponibles bajo los nombres comerciales Lipoid S75, Lipoid S100 y Lipoid S75-3N (Lipoid GmbH, Alemania), que son todos mezclas de varios fosfolípidos diferentes que se encuentran en la soja.

40 Alternativamente el fosfolípido puede ser de origen sintético o semi-sintético (es decir, preparado por síntesis química). Por ejemplo, se puede usar una ruta química sintética de múltiples pasos con el fin de obtener los compuestos intermedios de fosfolípidos clave, 1,2-diacilglicerol, a partir de (S)-1,2-isopropilidenglicerol, proporcionando el último el esqueleto de glicerol que es característico de los fosfolípidos. Se pueden obtener

entonces fosfolípidos 1,2-diacetilados cuando el grupo de cabeza polar correspondiente se une por medio de síntesis química al producto intermedio 1,2-diacilglicerol. Sin embargo, generalmente el origen del glicerol y ácidos grasos usados en las diversas etapas puede ser tanto natural como sintético. Los fosfolípidos sintéticos y/o semi-sintéticos que se pueden mencionar incluyen dilaurilfosfatidilcolina (DLPC), dimiristolfosfatidilcolina (DMPH), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dilaurilfosfatidilglicerol (DLPG), dimiristolfosfatidilglicerol (DMPG), dioleilfosfatidilcolina (DOPC) y dioleilfosfatidilglicerol (DOPG). Se prefieren DOPC y DMPC, por ejemplo en combinación con uno o más de los fosfolípidos Lipoid mencionados anteriormente.

Alternativamente el lípido polar puede comprender o, más preferiblemente, consistir en un glicolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glicolípido" indica un compuesto que contiene uno o más residuos de monosacáridos unidos por un enlace glicosídico a un resto hidrofóbico tal como un acilglicerol, un esfingoide o una ceramida (N-acilesfingoide).

Un glicolípido puede ser un glicoglicerolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glicoglicerolípido" indica un glicolípido que contiene uno o más residuos de glicerol. Según un aspecto preferido de la invención, el glicoglicerolípido comprende, o consiste en, galactoglicerolípido, más preferiblemente un digalactosildiacilglicerol de la fórmula general II,



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido anteriormente.

Alternativamente el glicolípido puede ser un glicoesfingolípido. En el contexto de la presente invención, el término "glicoesfingolípido" indica un lípido que contiene al menos un residuo de monosacárido y un esfingoide o una ceramida. Por tanto el término puede comprender glicoesfingolípidos neutros tales como mono- y oligoglicosilesfingoides así como oligo- y, más preferiblemente, monoglicosilceramidas. El término comprende adicionalmente glicoesfingolípidos ácidos tales como sialoglicoesfingolípidos, uronoglicoesfingolípidos, sulfoglicoesfingolípidos, fosfoglicoesfingolípidos, y fosfonoglicoesfingolípidos. El glicoesfingolípido puede ser ceramida, monohexosilceramida, dihexosilceramida, esfingomielina, liso esfingomielina, esfingosina, o una mezcla de ellos. Preferiblemente el glicoesfingolípido es esfingomielina o un producto derivado de la misma. El contenido de esfingomielina se establece preferiblemente por métodos cromatográficos. Se puede extraer esfingomielina de leche, preferiblemente leche de bovino, cerebro, yema de huevo o eritrocitos de sangre animal, preferiblemente oveja. Para evitar dudas, están incluidos en la invención esfingolípidos sintéticos y semi-sintéticos.

Alternativamente el glicolípido puede ser un glicofosfatidilinositol. En el contexto de la presente invención, el término "glicofosfatidilinositol" indica un glicolípido que contiene sacáridos unidos glicosídicamente al resto inositol de fosfatidilinositoles.

Los glicolípidos preferidos incluyen digalactosildiacilglicerol (DGDG).

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

Lípidos polares preferidos (tales como los fosfolípidos) son los que se hinchan en un grado medible en agua y/o los que son capaces de la formación espontánea de liposomas.

Si el lípido polar (por ejemplo fosfolípido) no se hincha espontáneamente en agua, el experto en la técnica entenderá que sin embargo es posible obtener liposomas añadiendo un lípido (por ejemplo fosfolípido) más polar hinchable, tal como un lípido (por ejemplo fosfolípido) aniónico (por ejemplo fosfatidilglicerol).

La formación de liposomas se puede realizar por encima de aproximadamente 0°C (por ejemplo, temperatura ambiente) si la temperatura de transición de fase de las cadenas de acilo (fusión de cadenas; geles a cristales líquidos) es inferior al punto de congelación del agua.

Cualquiera que sea la sustancia lipídica polar (o combinación de la misma) que se use, las cantidades/concentraciones totales adecuadas de lípido(s) que se puede(n) utilizar en la preparación de una composición de la invención están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 10 mg/mL a 120 mg/mL. Las composiciones de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que, cuando el lípido polar

- comprende fosfolípido (ya sea en combinación con otro lípido o de otra manera), la cantidad de fosfolípido(s) en la composición es de aproximadamente 10 (por ejemplo aproximadamente 17, tal como aproximadamente 20) mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL, más preferiblemente de aproximadamente 25 (por ejemplo aproximadamente 35) mg a aproximadamente 100 (por ejemplo aproximadamente 70, tal como aproximadamente 50, por ejemplo aproximadamente 40) mg/mL. Los intervalos típicos que se pueden mencionar incluyen de aproximadamente 25 (por ejemplo 27) mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL (por ejemplo 45 o, más concretamente, 35 mg/mL). Además, la cantidad total de fosfolípido (cuando el líquido polar comprende fosfolípido) está comprendida preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg (tal como de aproximadamente 17 (por ejemplo 20) mg a aproximadamente 70 (por ejemplo 40) mg).
- 5 Las composiciones de la invención pueden comprender también un antioxidante, tal como  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito sódico, ácido tartárico o vitamina E. Los antioxidantes preferidos incluyen hidroxitolueno butilado,  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico e hidroxianisol butilado.
- 10 Según la invención se puede usar un agente quelante para reducir la oxidación de fosfolípidos y/o ingrediente(s) activo(s) catalizada por iones metálicos. Ejemplos de agentes quelantes útiles son ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales (por ejemplo EDTA sódico o potásico), ácido etilendiaminotriacético y ácido dietilentiainminopentaacético (DTPA). También es posible usar otros agentes que protegen a la composición de la invención, y en particular a residuos de ácidos grasos insaturados cualesquiera que pueden estar presentes en ella, de la oxidación. Los agentes quelantes preferidos incluyen EDTA y sus sales.
- 15 La composición de la invención puede comprender uno o más agentes de conservación. Ejemplos de agentes de conservación comunes para composiciones farmacéuticas líquidas son cloruro de benzalconio, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorbutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol o alcohol feniletílico. Los agentes de conservación preferidos incluyen cloruro de benzalconio. Otros agentes de conservación que se pueden mencionar incluyen ácido sórbico.
- 20 Con el fin de mantener la composición de la invención en su sitio de aplicación, puede comprender también un agente aumentador de la viscosidad tal como, por ejemplo, polímeros hidrofílicos como poli(etilenglicol), o poli(vinilpirrolidona) reticulada y/o derivados de la celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes aumentadores de la viscosidad pueden funcionar también como coloides protectores para estabilizar físicamente la composición de la invención antes de la administración. Los coloides protectores preferidos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa y, más en particular, poli(etilenglicol).
- 25 Las composiciones de la invención pueden comprender también aromas (por ejemplo polvo de limón, mentol o menta) y/o edulcorantes (por ejemplo neohesperidina).
- 30 Las composiciones de la invención pueden comprender también agentes modificadores de la tonicidad, tales como cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, glucosa, dextrosa, sacarosa, manitol, etc.
- 35 Los aditivos opcionales, que incluyen agentes tamponantes, agentes de conservación, agentes aumentadores de la viscosidad, antioxidantes, agentes modificadores de la tonicidad y agentes quelantes, se deben seleccionar en términos de su identidad y cantidades utilizadas, teniendo en cuenta que su efecto perjudicial sobre la estabilidad de los liposomas se debe mantener en un mínimo. Para un agente dado, esto se puede determinar mediante experimentos sencillos que están bien dentro del conocimiento del experto en la técnica. Sin embargo, las cantidades adecuadas de tales ingredientes están comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL. Se prefiere que las composiciones de la invención contengan al menos un agente de conservación, antioxidante, agente quelante, agente tamponante y/o agente aumentador de la viscosidad. Las cantidades adecuadas de cualquiera/todos de estos aditivos opcionales incluyen de aproximadamente 0,02 a aproximadamente (por ejemplo aproximadamente 3) mg/mL (por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/mL).
- 40 También se proporciona un procedimiento para preparar composiciones de la invención. Hemos descubierto sorprendentemente que se pueden preparar liposomas por hinchamiento directo de los lípidos polares en un medio acuoso sin la adición de otros excipientes cualesquiera tales como lípidos cargados y/o tensioactivos, etc., que se requieren normalmente.
- 45 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar una composición de la invención, procedimiento que comprende:
- 50 (a) mezclar conjuntamente, en un medio acuoso, un corticosteroide, un antihistamínico y un lípido polar, o una mezcla de lípidos polares, que es(son) hinchable(s) en medios acuosos; y
- 55 (b) homogeneizar la preparación.

La etapa (a) del procedimiento mencionado anteriormente se realiza preferiblemente en presencia de una agitación adecuada (por ejemplo remoción).

5 El medio acuoso puede comprender agua, disolución salina o preferiblemente una disolución tampón. En cualquier orden durante la etapa (a) se pueden añadir al medio acuoso lípido(s) polar(es), corticosteroide y antihistamínico (y excipientes siempre y cuando se utilicen).

Preferiblemente el pH de la preparación se ajusta, por ejemplo antes de la etapa de homogeneización (b) antedicha, a un valor deseado dentro del intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, añadiendo un ácido o una base (por ejemplo ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico a una concentración apropiada (por ejemplo 1 M)).

10 Para obtener el volumen final de lote deseado se puede añadir a la preparación agua, disolución salina o disolución tampón, por ejemplo antes de la etapa de homogeneización (b) antedicha y/o tras la etapa de ajuste del pH mencionada anteriormente.

Se pueden purgar las disoluciones/líquidos con nitrógeno o argón en una etapa adecuada del procedimiento antedicho, según sea necesario.

15 En el contexto de la presente invención, se puede decir que un lípido es hinchable en medios acuosos si cuando se pone en contacto con tales medios se hincha en un grado medible.

20 La formación de los liposomas de la invención se puede facilitar por el hinchamiento espontáneo del lípido polar en agua formando una fase líquido-cristalina laminar que tiene un contenido de agua máximo de aproximadamente 35% en peso o superior, dependiendo de la naturaleza del lípido polar. Dependiendo del lípido o mezcla lipídica y otras condiciones, la formación espontánea de liposomas se puede conseguir cuando se añade agua en exceso a esta fase laminar. Si la formación espontánea no se consigue, se puede realizar la formación de liposomas mediante la etapa de dispersión mecánica (es decir, la etapa de homogeneización (b) del procedimiento antedicho) de la fase líquido-cristalina laminar en agua en exceso.

25 Los métodos de homogeneización/dispersión incluyen mezcla mecánica vigorosa u homogeneización de alta velocidad, por ejemplo por medio de un Ultra Turrax® (Jankel & Kühnke, Alemania). Agitación, mezcla en vórtex y mezcla por balanceo se pueden realizar también como parte de la etapa de homogeneización del procedimiento antedicho.

30 Puede ser deseable una distribución de tamaño homogénea de los liposomas de la invención y se puede obtener por extrusión a través de un filtro de membrana, tal como uno fabricado de poli(carbonato), con un tamaño de poro de aproximadamente 100 nm. Se pueden obtener filtros de membrana de Avestin Inc., Canadá.

35 También se puede obtener preferiblemente un tamaño medio reducido de liposomas y una distribución estrecha de tamaños de liposomas cuando la dispersión liposomal se somete a homogeneización de alta presión con un homogeneizador adecuado (Rannie APV, tipo 7.30 VH, Rannie AS, Dinamarca) a, por ejemplo, entre aproximadamente 30.000 kPa y aproximadamente 100.000 kPa, tal como entre aproximadamente 40.000 kPa y aproximadamente 90.000 kPa, por ejemplo aproximadamente 50.000 kPa a aproximadamente 80.000 kPa durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 (por ejemplo 7, tal como 6) ciclos.

40 Hemos descubierto que la presencia de determinados ingredientes activos (por ejemplo cetirizina) puede dar como resultado una reducción del tamaño liposomal. Liposomas más pequeños son generalmente convenientes porque son físicamente más estables y, debido a su mayor relación área superficial/volumen, se reabsorben más fácilmente por la mucosa.

Preferimos que el diámetro de los liposomas en las composiciones de la invención sea menor que aproximadamente 200 nm (por ejemplo, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 100 nm), medido por ejemplo mediante difracción láser y dispersión de luz dinámica.

45 Además, el procedimiento mencionado anteriormente para la preparación de composiciones de la invención no requiere normalmente tratamiento convencional con disolventes orgánicos tales como cloroformo o diclorometano. Sin embargo, puede ser apropiado y/o necesario tratar lípidos y/o corticosteroides con disolvente orgánico antes de la adición de, o adición de ellos a, disolvente acuoso. Por ejemplo, los lípidos y/o corticosteroides se pueden disolver en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes. La disolución se puede depositar después sobre las superficies de un matraz de fondo redondo mientras el disolvente se separa por evaporación rotatoria a presión reducida. Un volumen en exceso de tampón acuoso que contiene fármaco(s) se puede añadir después a la película delgada de lípidos seca, que después se puede dejar hinchar para formar liposomas. En otros casos, si cualquier ingrediente activo es significativamente insoluble en agua y/o fosfolípido, puede ser necesario disolverlo y el fosfolípido en un disolvente orgánico antes de la adición de la fase acuosa. De nuevo el disolvente orgánico se puede separar (por ejemplo a vacío) antes de la adición de la fase acuosa.

Las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de cualquier indicación para la que se sabe que el(los) ingrediente(s) activo(s) relevante(s) es(son) efectivo(s), por ejemplo las enumeradas específicamente para esos ingredientes en cuestión en Martindale "The Complete Drug Reference", 34th Edition, Royal Pharmaceutical Society (2005).

- 5 Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para el tratamiento de rinitis, asma y/o EPOC, que comprende la administración de una cantidad farmacológicamente eficaz de una composición de la invención a una persona que padece de ese trastorno o es susceptible al mismo.

Para evitar dudas, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como el tratamiento sintomático, la profilaxis, o el diagnóstico, de una enfermedad.

- 10 Aunque las composiciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía conocida, incluyendo parenteral, tópica y/u oral, se pueden administrar normalmente por vía transmucosa y, más en particular, nasal, ocular y pulmonar. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden administrar por medio de un atomizador nasal, gotas nasales y/o gotas oculares. También es posible administrar composiciones de la invención, como una fina niebla, a los pulmones por nebulización. Para administración nasal, se puede usar cualquier dispositivo puntero  
15 adecuado para producir aerosoles de dispersiones liposomales acuosas.

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

- 20 Dondequiera que la palabra "aproximadamente" se utilice en la presente memoria en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores de pH, tamaños, temperaturas, presiones, etc.) y cantidades (por ejemplo cantidades, pesos y/o concentraciones de constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición, proporciones de ingrediente(s) activo(s) dentro/fuera de las estructuras liposomales, dosis absolutas de ingrediente(s) activo(s), etc.), se entenderá que tales variables son aproximadas y como tales pueden variar en  $\pm 10\%$ , por ejemplo  $\pm 5\%$  y preferiblemente  $\pm 2\%$  (por ejemplo  $\pm 1\%$ ) de los números especificados en la presente memoria.

- 25 Las composiciones de la invención y el procedimiento mencionado anteriormente que se puede utilizar para su preparación, tienen las ventajas que se mencionan anteriormente en esta memoria. En particular, las composiciones de la invención pueden reducir la incidencia de efectos secundarios incómodos (y en particular, irritación) que a menudo se observan, por ejemplo, con formulaciones administradas por vía nasal.

- 30 Las composiciones de la invención son fáciles de fabricar y permiten la producción de formulaciones a base de liposomas, que están en la forma de listas para usar evitando la necesidad de reconstitución antes de la administración.

Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que se pueden preparar usando métodos farmacéuticos de procesamiento establecidos y utilizar materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o de situación normativa similar.

- 35 Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicas, ser de acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser más fácilmente absorbidas, y/o tener un mejor perfil farmacocinético, y/o tener otras propiedades útiles farmacológicas, físicas, o químicas con respecto a composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica anterior, ya sean para usar en el tratamiento de trastornos inflamatorios tales como rinitis, asma y/o EPOC, o de otra manera.

La invención se ilustra por medio de los ejemplos siguientes.

- 40 Procedimiento general. Para los pesos y volúmenes se hace referencia a las tablas más adelante. Se prepara una disolución tampón disolviendo las sales de tampón aplicable en 160 mL de agua (80% del volumen total del lote) en un matraz aforado de 200 mL. Se añaden las cantidades pesadas de excipientes aplicables y se disuelven por agitación con un agitador magnético. Se añade la cantidad pesada del antihistamínico relevante y se disuelve por agitación. Separadamente se pesa(n) fosfolípido(s) apropiado(s) tal(es) como Lipoid S100 (y DMPC (si se utiliza)),  
45 se mezcla(n) y añade(n) a la disolución. Finalmente se añade la cantidad pesada del corticosteroide relevante y la agitación se continúa hasta que se ha formado una suspensión bien dispersa; el pH deseado se ajusta con NaOH 1,0 M y/o HCl 1,0 M. El volumen de la preparación se lleva después al volumen final del lote de 200 mL. La preparación se transfiere a un homogeneizador de alta presión (Rannie APV, tipo 7.30 VH, Rannie AS, Dinamarca) y se homogeneiza a 80.000 kPa durante 7 ciclos. Se separan del recipiente de recogida alícuotas de la composición  
50 así obtenida y se transfieren a viales de vidrio.

El procedimiento anterior se utilizó con el fin de preparar composiciones finales como se resume en los ejemplos 1 a 4 a continuación. En su caso, las cantidades de los componentes se ampliaron de forma apropiada (por ejemplo, en el caso de los ejemplos 1 a 4, se multiplicaron por 200). Los procedimientos para los ejemplos 5 y 6 se describen por separado a continuación.

55

## ES 2 498 795 T3

### Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad
Dihidrocloruro de cetirizina	11,1 mg
Budesonida	320 µg
DMPC	8,05 mg
Lipoid S100	26,95 mg
BHT	0,02%
Cloruro de benzalconio	0,2%
Acido cítrico, anhidro	19,2 mg
Hidróxido sódico, (NaOH) sólido	8,4 mg
NaOH 1 M y/o HCl 1 M	a pH 5,5
Agua purificada	a 1 mL

### Ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad
Dihidrocloruro de cetirizina	11,1 mg
Propionato de fluticasona	125 µg
DMPC	8,05 mg
Lipoid S100	26,95 mg
BHT	0,02%
Cloruro de benzalconio	0,2%
Acido cítrico, anhidro	19,2 mg
Hidróxido sódico, (NaOH) sólido	8,4 mg
NaOH 1 M y/o HCl 1 M	a pH 5,5
Agua purificada	a 1 mL

### Ejemplo 3

Ingrediente	Cantidad
Loratadina	1,0 mg
Budesonida	320 µg
Lipoid S100	35,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,2 mg
Acido cítrico, anhidro	19,2 mg
Hidróxido sódico, (NaOH) sólido	8,4 mg
NaOH 1 M y/o HCl 1 M	a pH 5,0
Agua purificada	a 1 mL

### Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad
Loratadina	1,0 mg
Propionato de fluticasona	125 µg

## ES 2 498 795 T3

Ingrediente	Cantidad
DMPC	8,05 mg
Lipoid S100	26,95 mg
Acido cítrico, anhidro	19,2 mg
Hidróxido sódico, (NaOH) sólido	8,4 mg
NaOH 1 M y/o HCl 1 M	a pH 5,0
Agua purificada	a 1 mL

Se formuló la azelastina antihistamínico nasal disponible en el mercado (marcas registradas que incluyen Azelvin®, Azosin®, Astelin®, Lastin® y Rhinolast®) usando las cantidades y pasos indicados a continuación.

### Ejemplo 5

- 5 1. 160 mL de disolución de azelastina para administración nasal (Lastin®) que contenía 0,9 mg/mL de azelastina se transfirieron a un matraz aforado de 200 mL.
2. Se añadieron 7 g de fosfolípido de soja (Lipoid S100, Lipoid GmbH, Alemania).
3. Se añadieron 64 mg de budenosida y la agitación se continuó hasta que se había formado una suspensión bien dispersa (durante la noche).
4. El volumen se llevó a 200 mL por adición de más disolución de azelastina (ver el paso 1 anterior).
- 10 5. Se comprobó el pH.
6. La disolución se homogeneizó durante 7 ciclos a 80.000 kPa como se ha descrito en el procedimiento general antedicho.

### Ejemplo 6

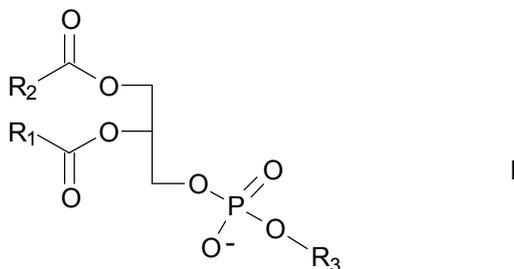
- 15 Se siguió el procedimiento general descrito en el ejemplo 5 anterior, excepto que en el paso (3) se añadieron 25 mg de propionato de fluticasona en vez de budenosida.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica homogénea que comprende un antihistamínico, un corticosteroide, un liposoma de lípidos polares y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, en donde la concentración de ingrediente activo del vehículo acuoso es sustancialmente similar, se encuentre dentro o fuera de las estructuras liposomales, y varía en  $\pm 10\%$  cuando se comparan las concentraciones dentro y fuera de las estructuras liposomales.
2. Composición como se reivindica en la reivindicación 1 que incluye además un tampón farmacéuticamente aceptable capaz de proporcionar un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8.
3. Composición como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el intervalo de pH es aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7.
- 10 4. Composición como se reivindica en la reivindicación 2 ó reivindicación 3, en donde el tampón es un tampón fosfato, citrato o acetato.
5. Composición como se reivindica en la reivindicación 4, en donde el tampón es fosfato disódico, fosfato dipotásico, dihidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato potásico, ácido fosfórico más base, citrato sódico, ácido cítrico más base, acetato sódico o ácido acético más base.
- 15 6. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la cantidad de tampón está comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 30 mg/mL.
7. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el antihistamínico se selecciona de acrivastina, alimemazina, anatazolina, astemizol, azatadina, azelastina, bamipina, bepotastina, bromazina, bromofeniramina, buclizina, carbinoxamina, cetirizina, clorociclizina, cloropiramina, clorfenamina, cinnarizina, clemastina, clemizol, clocinizina, ciclizina, ciproheptadina, depropina, desloratadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, dimetotiazina, defenhidramina, pifenilpiralina, doxilamina, ebastina, efletirizina, embramina, emedastina, epinastina, fexofenadina, flunarizina, homoclorociclizina, hidroxizina, isotipendilo, levocarbastina, levocetirizina, loratadina, mebidrolina, meclozina, mepiramina, mequitazina, metdilazina, mizolastina, niaprazina, olopatadina, oxatomida, oxomemazina, pemirolast, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, pimetixeno, pipinhidrinato, prometazina, propiomazina, quifenadina, rupertadina, setastina, terfenadina, tenildiamina, tietilperazina, tonzilamina, tolpropamina, trimetobenzamina, tripelenamina, triprolidina, tritoqualina y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 20 8. Composición como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el antihistamínico se selecciona de loratadina, azelastina, fexofenadina, levocetirizina, cetirizina y una sal suya farmacéuticamente aceptable.
- 30 9. Composición como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el antihistamínico es cetirizina y la sal es una sal de cloruro, una sal de hidrocloreuro o una sal de nitrato.
10. Composición como se reivindica en la reivindicación 9, en donde la sal es dinitrato de cetirizina o dihidrocloreuro de cetirizina.
- 35 11. Composición como se reivindica en la reivindicación 9 o en la reivindicación 10, en donde la cantidad de cetirizina o sal utilizada en la preparación de la composición es de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 30 mg/mL calculada para la forma zwitteriónica.
12. Composición como se reivindica en la reivindicación 11, en donde la cantidad es de aproximadamente 5,5 mg/mL a aproximadamente 22 mg/mL.
- 40 13. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el corticosteroide se selecciona de aclometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, deflazacort, deprodon, dexametasona, diflucortolona, fluocinolona, etiprednol, flunisolida, fluocinonida, fluocortolona, fluprednido, fluometolona, fluticasona, halcinónido, hidrocortisona, KSR 592, loteprednol, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, rimexolona, triamcinolona y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
- 45 14. Composición como se reivindica en la reivindicación 13 en donde el corticosteroide se selecciona de budesonida, ciclesonida, fluticasona, triamcinolona, mometasona y una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.
15. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el lípido polar es de origen natural, de origen sintético/semi-sintético, o comprende una mezcla de los dos.
- 50 16. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el lípido polar comprende o consiste en un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos.

17. Composición como se reivindica en la reivindicación 16, en donde el fosfolípido comprende uno basado en fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina y una mezcla de ellos.

18. Composición como se reivindica en la reivindicación 16 o reivindicación 17, en donde el fosfolípido comprende uno de los que responden a la fórmula general I,



5 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> representan independientemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado que tiene entre 7 y 23 átomos de carbono y R<sub>3</sub> representa un grupo enlazante amida o éster.

19. Composición como se reivindica en la reivindicación 18, en donde el grupo enlazante amida o éster es -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -H o -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH.

10 20. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde el fosfolípido comprende un lípido de membrana derivado de la soja.

21. Composición como se reivindica en la reivindicación 20, en donde el fosfolípido comprende Lipoid S75, Lipoid S100 y/o Lipoid S75-3N.

15 22. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, en donde el fosfolípido comprende dilaurilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dilaurilfosfatidilglicerol, dimiristolfosfatidilglicerol, dioleilfosfatidilglicerol, dioleilfosfatidilcolina o dimiristolfosfatidilcolina.

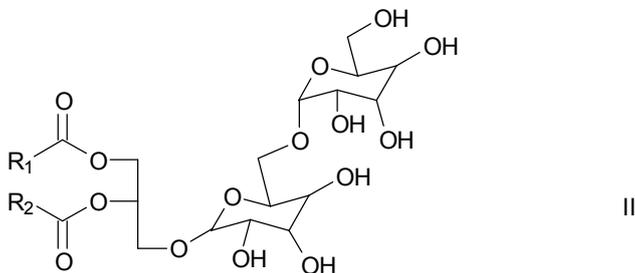
23. Composición como se reivindica en la reivindicación 22, en donde el fosfolípido comprende dioleilfosfatidilcolina o dimiristolfosfatidilcolina.

24. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el lípido polar comprende o consiste en un glicolípido o una mezcla de glicolípidos.

20 25. Composición como se reivindica en la reivindicación 24, en donde el glicolípido comprende un glicoglicerolípido.

26. Composición como se reivindica en la reivindicación 25, en donde el glicoglicerolípido comprende un galactoglicerolípido.

27. Composición como se reivindica en la reivindicación 25, en donde el glicoglicerolípido comprende un digalactosildiacilglicerol de la fórmula general II



25 en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido en la reivindicación 18.

28. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde el glicolípido comprende digalactosildiacilglicerol.

29. Composición como se reivindica en la reivindicación 24, en donde el glicolípido comprende un glicoesfingolípido.

30 30. Composición como se reivindica en la reivindicación 29, en donde el glicoesfingolípido comprende monoglicosilesfingoide, un oligoglicosilesfingoide, una oligoglicosilceramida, una monoglicosilceramida, un sialoglicosilesfingolípido, un uronoglicosilesfingolípido, un sulfoglicosilesfingolípido, un fosfoglicosilesfingolípido, un

fosfonoglicosfingolípido, una ceramida, una monohexosilceramida, una dihexosilceramida, una esfingomielina, una lisoesfingomielina, una esfingosina o una mezcla de ellos.

31. Composición como se reivindica en la reivindicación 30, en donde el glicosfingolípido comprende esfingomielina o uno de sus productos derivados.
- 5 32. Composición como se reivindica en la reivindicación 24, en donde el glicolípido comprende un glicofosfatidilinositol.
33. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de sustancia lipídica polar que se usa está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 120 mg/mL.
- 10 34. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 ó 23, en donde la cantidad de fosfolípido en la composición es de aproximadamente 17 mg/mL a aproximadamente 70 mg/mL.
35. Composición como se reivindica en la reivindicación 34, en donde la cantidad es de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 40 mg/mL.
- 15 36. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un antioxidante, un agente quelante, un agente de conservación o un agente aumentador de la viscosidad.
37. Composición como se reivindica en la reivindicación 36, en donde el antioxidante es  $\alpha$ -tocoferol, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito sódico, ácido tartárico y/o vitamina E; el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético (y/o su sal), ácido etilendiaminotriacético y/o ácido dietilentriaminopentaacético; el agente de conservación es cloruro de benzalconio, ácido benzoico, hidroxianisol butilado, butilparabeno, clorbutanol, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol y/o alcohol feniletílico; o el agente aumentador de la viscosidad es poli(etilenglicol), poli(vinilpirrolidona) reticulada y/o hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 38. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diámetro de los liposomas es menor que aproximadamente 200 nm.
- 25 39. Composición como se reivindica en la reivindicación 38, en donde el diámetro está comprendido entre aproximadamente 40 nm y aproximadamente 100 nm.
40. Procedimiento para la preparación de una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, procedimiento que comprende:
- 30 (a) mezclar conjuntamente, en un medio acuoso, un corticosteroide, un antihistamínico, y un lípido polar o una mezcla de lípidos polares, que es(son) hinchable(s) en medios acuosos; y
- (b) homogeneizar la preparación.
41. Procedimiento como se reivindica en la reivindicación 40, en donde el medio acuoso es una disolución tampón.
42. Procedimiento como se reivindica en la reivindicación 40 o reivindicación 41, en donde antes de la etapa de homogeneización se ajusta el pH al valor deseado añadiendo un ácido o una base.
- 35 43. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 42, en donde antes de la etapa de homogeneización se añade a la preparación agua, disolución salina o disolución tampón para obtener un volumen de lote final deseado.
- 40 44. Procedimiento como se reivindica en la reivindicación 43 (cuando depende de la reivindicación 42), en donde la adición de agua, disolución salina o tampón tiene lugar después de la etapa de ajuste del pH.
45. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 44, en donde al menos una de las disoluciones/líquidos está(n) purgada(s) con nitrógeno y/o argón.
46. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 45, en donde el(los) lípido(s) y/o corticosteroide se pretrata(n) con disolvente orgánico.
- 45 47. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 46, en donde la etapa de homogeneización (b) comprende mezcla mecánica vigorosa, homogeneización de alta velocidad, agitación, mezcla en vórtex y/o mezcla por balanceo.
48. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 47, que comprende una etapa adicional de reducción de tamaños de liposomas.

49. Procedimiento como se reivindica en la reivindicación 48, en donde la etapa de reducción de tamaños comprende extrusión a través de un filtro de membrana.
50. Procedimiento como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 46, 48 ó 49, en donde la etapa de homogeneización y/o la etapa de reducción de tamaños comprende homogeneización de alta presión.
- 5 51. Composición farmacéutica homogénea que comprende un antihistamínico, un corticosteroide, un liposoma de lípidos polares y un vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, obtenible por un procedimiento que comprende o consiste esencialmente en las etapas de procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 40 a 50.
52. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, ó 51, que es adecuada para administración por vía nasal, ocular y/o pulmonar a un paciente.
- 10 53. Composición como se reivindica en la reivindicación 52, en donde el modo de administración es por vía nasal.
54. Composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, ó 51, para usar en medicina.
55. Uso de una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, ó 51, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rinitis, de asma y/o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento que comprende administración de esa composición a una persona que padece de ese trastorno o es susceptible al mismo.
- 15 56. Uso como se reivindica en la reivindicación 55, en donde el trastorno es la rinitis.