

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 205**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/56</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/58</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2003 E 09075100 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2075000**

54 Título: **Combinación de azelastina y ciclesonida**

30 Prioridad:

**14.06.2002 GB 0213739**

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

**09.09.2015**

73 Titular/es:

**CIPLA LIMITED (100.0%)  
Cipla House, Peninsula Business Park,  
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel  
Mumbai - 400013, IN**

72 Inventor/es:

**LULLA, AMAR y  
MALHOTRA, GEENA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 545 205 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

Combinación de azelastina y ciclesonida

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a formulaciones y productos farmacéuticos. Más particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones y productos farmacéuticos útiles para prevenir o minimizar las reacciones alérgicas. Más particularmente, aunque no exclusivamente, la presente invención se refiere a formulaciones y productos farmacéuticos para uso nasal y ocular.

Dichas reacciones alérgicas habitualmente comprenden los síntomas relacionadas con la alergia o relacionados con el sistema vasomotor y los síntomas relacionados con los rinovirus.

15 Se conoce el uso de antihistamínicos en nebulizadores nasales y gotas oculares para tratar afecciones relacionadas con la alergia. Por tanto, por ejemplo, se conoce el uso del antihistamínico azelastina (normalmente como la sal clorhidrato) como un nebulizador nasal contra la rinitis estacional o perenne, o como gotas oculares contra la conjuntivitis alérgica estacional y perenne.

20 También se sabe tratar estas afecciones usando un corticosteroide, que suprimirá las afecciones inflamatorias nasales y oculares. Entre los corticosteroides conocidos para uso nasal están, por ejemplo, beclometasona, mometasona, fluticasona, budesonida y ciclesonida (es decir, ciclesonida). Los corticosteroides conocidos para uso antiinflamatorio ocular incluyen betametasona sódica, dexametasona sódica y acetato de prednisolona, por ejemplo.

25 Sin embargo, sería altamente deseable proporcionar un tratamiento que combine los efectos de tratamientos antihistamínicos y tratamientos con esteroides en una formulación farmacéuticamente aceptable, tolerado *in situ*, sin que altere la potencia de los productos farmacéuticos constituyentes.

30 Los inventores han descubierto ahora, muy sorprendentemente, que la azelastina (4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)-ftalazinona), o una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcionales y farmacéuticamente aceptables de la misma, preferentemente en forma de sal o incluso más preferentemente en forma de la sal clorhidrato, pueden combinarse ventajosamente con un esteroide, o una sal, solvato o derivado fisiológicamente aceptable del mismo farmacéuticamente aceptables, para proporcionar un producto o formulación de combinación estable y muy eficaz, preferentemente para tratamiento nasal u ocular. La combinación puede proporcionar en una única administración o régimen de dosificación, las propiedades antihistamínicas de la azelastina y las propiedades antiinflamatorias (y/o de otros tipos) de los esteroides sin que se produzcan interferencias entre los dos ni reacciones adversas *in situ*.

40 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica como se establece en la reivindicación 1 y un producto farmacéutico como se establece en la reivindicación 17. Las características preferidas se definen en las reivindicaciones 2-16 y 18-19.

45 La formulación está, preferentemente, en una forma adecuada para la administración nasal u ocular. La azelastina es, preferentemente, clorhidrato de azelastina. El esteroide ciclesonida (ciclesonida).

50 La expresión "derivado fisiológicamente funcional", como se usa en el presente documento, indica un derivado químico de cualquiera de los agentes terapéuticos específicos descritos en el presente documento que tienen la misma función fisiológica o una similar como el agente terapéutico de base libre y, por ejemplo, que se puede convertir en el cuerpo en el mismo. Los ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales incluyen ésteres.

55 En una realización, la formulación contiene el esteroide en una cantidad de aproximadamente 50 microgramos/ml a aproximadamente 5 mg/ml de la formulación.

En una realización, la formulación tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , preferentemente menos de 5  $\mu\text{m}$ .

60 En una realización, la formulación es una suspensión que contiene del 0,0005 al 2 % (peso/peso de la formulación) de azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de azelastina, y del 0,5 al 1,5 % (peso/peso de la formulación) de dicho esteroide.

65 En una realización, la formulación contiene del 0,001 al 1 % (peso/peso de la formulación) de azelastina o una sal de la misma, y del 0,5 al 1,5 % (peso/peso de la formulación) del esteroide.

En una realización, la formulación también contiene un tensioactivo. El tensioactivo puede comprender un tensioactivo polisorbato o poloxámero.

5 En una realización, la formulación contiene de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 1 miligramo de tensioactivo por ml de la formulación.

En una realización, la formulación también contiene un agente isotónico. El agente isotónico puede comprender cloruro, sacarosa, glucosa, glicerina, sorbitol o 1,2-propilenglicol.

10 En una realización, la formulación también contiene al menos uno de un tampón, un conservante y un agente de suspensión o espesante.

15 En una realización, dicho conservante se selecciona de ácido edético y sus sales alcalinas, p-hidroxibenzoatos de alquilo inferior, clorhexidina, borato de fenilmercurio o ácido benzoico o una sal, un compuesto de amonio cuaternario o ácido sórbico o una sal del mismo.

20 En una realización, el agente de suspensión o agente espesante se selecciona de derivados de celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, etoxosa (unión hidrosoluble y agentes espesantes basados en celulosa de etilo), ácido algínico, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico o pectina.

En una realización, el tampón comprende un tampón ácido cítrico-citrato.

25 En una realización, el tampón mantiene el pH de la fase acuosa a de 3 a 7, preferentemente de 4,5 a aproximadamente 6,5.

En una realización, la formulación es una suspensión o solución acuosa.

30 En una realización, la formulación está en forma de un aerosol, una pomada, gotas oculares, gotas nasales, un nebulizador nasal o una solución para inhalación.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un envase a presión que tiene una válvula de dosificación o aplicación que contiene una formulación como se ha descrito en lo que antecede.

35 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un IDM que incluye un envase a presión como se ha descrito en lo que antecede.

En una realización, la formulación está en forma de un polvo para insuflación.

40 Se apreciará que la formulación puede comprender cualquier combinación deseada de las realizaciones descritas en lo que antecede.

45 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionada en una formulación de aerosol, preferentemente junto con un propelente normalmente adecuado para liberación con IMD, y (ii) ciclosonida, proporcionada en una formulación en aerosol, preferentemente junto con un propelente normalmente adecuado para liberación con IDM, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

50 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una formulación en aerosol preferentemente adecuada para liberar con IDM que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) ciclosonida, junto con un propelente.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionada como polvo para insuflación y (ii) ciclosonida, proporcionada como polvo para insuflación, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una formulación en polvo para insuflación que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (ii) ciclosonida, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) ciclosonida, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la

administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) en ciclesonida, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un nebulizador nasal que comprende azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, junto con mometasona, como la base libre de mometasona o como furoato de mometasona, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y dipropionato de beclometasona, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende clorhidrato de azelastina y dipropionato de beclometasona, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y valerato de fluticasona, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutica que comprende clorhidrato de azelastina y valerato de fluticasona, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

Se describe en el presente documento una formulación farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona, junto co un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona monohidrato, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

Se describe en el presente documento una formulación composición farmacéutica que comprende clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona monohidrato, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de las mismas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una formulación farmacéutica sustancialmente como se describe en el presente documento en cualquiera de los Ejemplos.

También se describe un proceso de preparación de un producto farmacéutico de acuerdo a lo descrito en lo que antecede, en el que el proceso comprende proporcionar (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) ciclesonida, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

También, se describe en el presente documento un proceso de preparación de una formulación farmacéutica como se describe anteriormente, proceso que comprende mezclar un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable con azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ciclesonida.

Se describe en el presente documento un método para la profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico como se describe anteriormente, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o

secuencial en el tratamiento de tales afecciones.

Se describe en el presente documento un método para la profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica como se describe anteriormente.

Se describe en el presente documento el uso en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las que se indica la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, un producto farmacéutico como se describe anteriormente, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de tales afecciones.

Se describe en el presente documento un método de tratamiento de la irritación o trastornos de la nariz o los ojos, que comprende aplicar directamente en los tejidos nasales o en el saco conjuntival de los ojos, según sea adecuado, un producto farmacéutico, o una formulación farmacéutica como se ha descrito en lo que antecede.

Se describe en el presente documento un método de tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, que comprende administrar mediante nebulización sobre las superficies de las vías respiratorias una cantidad eficaz de tratamiento de un producto o formulación como se ha descrito en lo que antecede.

### Descripción detallada de la invención

Las formas preferidas de formulaciones de la invención son gotas nasales, gotas oculares, nebulizadores nasales, soluciones para inhalación nasal o aerosoles o polvos para insuflación.

La invención comprende soluciones acuosas estables de azelastina o una o más de sus sales, en combinación con el esteroide ciclesonida, que se puede usar en forma de solución para inhalación, aerosol presurizado, gotas oculares o gotas nasales y, en una realización concreta preferida, en forma de un nebulizador (preferentemente un nebulizador nasal). El nebulizador puede formarse, por ejemplo, mediante el uso de una botella nebulizadora flexible convencional o un vaporizador de bomba. Además, también es posible usar aerosoles de gas comprimido. En una realización preferida, de 0,03 a 3 mg de base azelastina y de 0,05 a 0,15 mg del esteroide deberán liberarse con cada descarga individual.

Las formulaciones contienen, preferentemente, un conservante y/o estabilizante. Estos incluyen, por ejemplo: ácido etilendiaminotetraacético (ácido edético) y sus sales alcalinas (por ejemplo, sales dialcalinas tales como sal de disodio, sal de calcio, sal de calcio-sodio), p-hidroxibenzoatos de alquilo inferior, clorhexidina (por ejemplo, en forma del acetato o gluconato) y borato de fenilmercurio. Otros conservantes adecuados son: Compuestos de amonio cuaternario farmacéuticamente útiles, por ejemplo cloruro de cetilpiridinio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, conocido generalmente como "cetrimida", cloruro de bencildimetil-[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)fenoxi]etoxi]-amonio, conocido generalmente como "cloruro de bencetonio" y cloruro de miristilpicolinio. Cada uno de estos compuestos se puede usar en una concentración del 0,002 al 0,05 %, por ejemplo de 0,02 % (peso/volumen en formulaciones líquidas, de lo contrario en peso/peso). Sin embargo los conservantes preferidos entre los compuestos de amonio cuaternarios son, cloruro de alquilbencildimetilamonio y mezclas del mismo, por ejemplo los compuestos generalmente conocidos como "cloruro de benzalconio".

La cantidad total de conservantes en las formulaciones (soluciones, pomadas etc.) es, preferentemente, de 0,001 a 0,10 g, preferentemente de 0,01 g por 100 ml de solución/suspensión o 100 g de formulación.

En el caso de los conservantes, se pueden usar, por ejemplo, las cantidades siguientes de sustancias individuales: timerosal 0,002 - 0,02 %; de 0,002 a 0,02 % de cloruro de benzalconio (en combinación con timerosal, la cantidad de timerosal es, por ejemplo= de 0,002 a 0,005 %; de 0,01 a 0,02 % de acetato o gluconato de clorhexidina; de 0,002 a 0,004 % de nitrato, borato, acetato /mercúrico fenilo; éster de ácido p-hidroxibenzoico (por ejemplo, una mezcla del éster de metilo y el éster de propilo en la proporción 7:3): preferentemente 0,05-0,15 %, más preferentemente 0,1 %.

El conservante usado es, preferentemente, una combinación de ácido edético (por ejemplo, como la sal disódica) y cloruro de benzalconio. En esta combinación, el ácido edético se usa, preferentemente, a una concentración del 0,05 al 0,1 %, cloruro de benzalconio que se usa, preferentemente, a una concentración del 0,005 al 0,05 %, más preferentemente 0,01 %.

En el caso de las soluciones/suspensiones, siempre se hace referencia al porcentaje en peso/volumen, en el caso de formulaciones sólidas o semisólidas al porcentaje en peso/peso de la formulación.

Otras sustancias auxiliares adicionales que pueden usarse, Por ejemplo, para las formulaciones de la invención son: polivinilpirrolidona, ésteres de ácido graso de sorbitano tales como trioleato de sorbitano, ésteres de ácido graso de sorbitano polietoxilados (por ejemplo, trioleato de sorbitano polietoxilado), oleato de sorbimacrogol, tensioactivos anfóteros sintéticos (tritones), éteres de óxido de etileno de los productos de la condensación de

octilfenolformaldehído, fosfátidos tales como lecitina, grasas polietoxiladas, oleotriglicéridos polietoxilados y alcoholes grasos polietoxilados. En este contexto, polietoxilado significa que las sustancias relevantes contienen cadenas de polioxietileno, cuyo grado de polimerización están generalmente, comprendido entre 2 y 40, en particular entre 10 y 20. Estas sustancias se usan, preferentemente, para mejorar la solubilidad del componente azelastina.

5 Opcionalmente es posible usar agentes de isotonzación adicionales. Los agentes de isotonzación que pueden usarse son, por ejemplo: sacarosa, glucosa, glicerina, sorbitol, 1,2-propilenglicol y NaCl.

10 Los agentes de isotonzación ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica que la secreción nasal. Con este fin, estas sustancias se usan, en cada caso, en una cantidad tal que, por ejemplo en el caso de una solución, se consigue una reducción del punto de congelación de 0,50 a 0,56 grados C en comparación con agua pura.

15 En el ejemplo 1, es posible usar en lugar de NaCl por 100 ml de solución, por ejemplo: 3,81 g de glucosa 1H<sub>2</sub>O; 6,35 g de sacarosa; 2,2 g de glicerina; 1,617 g de 1,2-propilenglicol; 3,84 g de sorbitol (en el caso de mezclas de estas sustancias se pueden usar, opcionalmente, correspondientemente menos).

20 Además, es posible añadir agentes espesantes a las soluciones de acuerdo con la presente invención para prevenir la salida de la solución de la nariz demasiado rápido y para proporcionar a la solución una viscosidad de aproximadamente 1,5 a 3, preferentemente 2 mPa.

25 Dichos agentes espesantes pueden ser, por ejemplo: derivados de celulosa (por ejemplo, éter de celulosa), en los que los grupos de hidroxilcelulosa están parcialmente eterificados con alcoholes alifáticos inferiores insaturados y/o oxialcoholes alifáticos inferiores insaturados (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, etoxosa (agentes de unión y espesantes hidrosolubles a base de etilcelulosa), ácido algínico, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, pectina y agentes equivalentes. Si estas sustancias contienen grupos ácidos, también se pueden usar las correspondientes sales fisiológicamente aceptables.

30 En caso del uso de hidroxipropilcelulosa, para este fin se usa, por ejemplo, 0,1 % en peso de la formulación.

En caso del uso de Avicel RC 591 o CLII, para este fin se usa, por ejemplo, 0,65-3,0 % en peso de la formulación.

35 También es posible añadir a las formulaciones sustancias tampón tales como tampón de ácido cítrico/hidrógenosulfato borato sódico, fosfatos (hidrógenofosfato sódico, hidrógenofosfato disódico), trometamol o tampones convencionales equivalentes con el fin de, por ejemplo, ajustar las formulaciones a un valor de pH de 3 a 7, preferentemente de 4,5 a 6,5.

40 La cantidad de ácido cítrico es, por ejemplo, de 0,01 a 0,14 g, preferentemente de 0,04 a 0,05 g, la cantidad de hidrógenofosfato disódico es de 0,1 a 0,5 g, preferentemente de 0,2 a 0,3 g por 100 ml de solución. Los pesos proporcionados están relacionados, en cada caso, con las sustancias anhidras.

45 En el caso de las soluciones y suspensiones, la concentración máxima total del agente activo y el tampón es, preferentemente, inferior al 5 %, en particular al 2 % (en peso/volumen).

Para la aplicación nasal, preferentemente se puede usar una solución o suspensión que se aplique como aerosol, es decir en forma de una dispersión fina en aire o en otro gas vehículo convencional, por ejemplo por medio de un vaporizador de bomba convencional.

50 Sin embargo, la aplicación como un aerosol de dosificación también es posible. Los aerosoles de dosificación se definen como envases a presión que contienen la azelastina o sus sales en combinación con esteroides, en forma de una solución o suspensión en un denominado propelente. El propelente puede ser un hidrocarburo clorado, fluorado líquido presurizado o mezclas de diversos hidrocarburos fluorados, clorados, así como propano, butano, isobuteno o mezclas de estos o con hidrocarburos fluorados, clorados que son gaseosos a presión atmosférica y a temperatura ambiente. Los hidrofluorocarbonos (HFC), tales como HFC 134a, y HFC 227a, también se pueden usar y se prefieren por motivos ambientales. El envase a presión tiene una válvula de dosificación o de aplicación que, con la descarga, libera una cantidad definida de la solución o suspensión del medicamento. La posterior vaporización muy repentina del propelente rompe la solución o suspensión de azelastina en finas gotas o partículas diminutas que se pueden pulverizar en la nariz o que están disponibles para inspiración en la nariz. Determinados aplicadores de plástico se pueden usar para accionar la válvula y llevar la suspensión pulverizada en la nariz.

En el caso de la aplicación como aerosol, también es posible usar un adaptador convencional.

65 Realizaciones particularmente preferidas de la presente invención se describen a continuación en el presente documento y, por supuesto, se apreciará que cualquiera de la descripción anterior de ingredientes adecuados y características de la formulación también pueden ser aplicables a los productos y formulaciones siguientes tal como

se proporciona en la presente invención.

La presente invención proporciona además un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionada en una formulación de aerosol, preferentemente junto con un propelente normalmente adecuado para liberación con IMD, y (ii) ciclosonida, proporcionada en una formulación en aerosol, preferentemente junto con un propelente normalmente adecuado para liberación con IDM, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

La presente invención también proporciona una formulación en aerosol preferentemente adecuada para liberar con IDM que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) ciclosonida, junto con un propelente.

A partir de lo anterior se apreciará que los agentes terapéuticos respectivos de la preparación combinada se pueden administrar de forma simultánea, en las mismas formulaciones farmacéuticas o en diferentes, o por separado o secuencialmente. Si la administración es separada o secuencial, también se apreciará que los agentes terapéuticos administrados después se administrarán a un paciente dentro de una escala de tiempo para conseguir, o más particularmente optimizar, lo anterior a un efecto terapéutico sinérgico ventajoso de una preparación combinada como la presente en un producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención.

Propelentes adecuados para usar en productos farmacéuticos de formulaciones como se proporcionan en la presente invención incluyen 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227), o una combinación de ambos, un mono-fluorotriclorometano y diclorodifluorometano, en particular 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227), prefiriéndose HFA 134a.

Una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende además un codisolvente polar tal como alcoholes alifáticos C<sub>2-6</sub> y polioles, por ejemplo etanol, isopropanol y propilenglicol, a menudo prefiriéndose etanol. Preferentemente, la concentración del codisolvente está en el intervalo de aproximadamente 2 a 10 % en peso, normalmente de hasta aproximadamente 5 %.

Una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con la presente invención puede comprender además uno o más tensioactivos. Dichos tensioactivos se pueden incluir para estabilizar las formulaciones y para lubricar un sistema valvular. Algunos de los tensioactivos más usados en formulaciones en aerosol son aceites derivados de fuentes naturales, tales como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y aceite de semilla de girasol y, también, fosfolípidos. Tensioactivos adecuados pueden incluir lecitina, ácido oleico u oleato de sorbitano.

Una realización preferida adicional de la presente invención puede ser cuando una formulación o producto se proporciona en forma de un polvo para insuflación, en la que, preferentemente, el tamaño de partícula máxima de la sustancia no supera, adecuadamente, 10 µm. La azelastina o sus sales y el esteroide se pueden mezclar con sustancias vehículos inertes o introducir en sustancias vehículos inertes. Las sustancias vehículo que pueden usarse son, por ejemplo: azúcares tales como glucosa, sacarosa, lactosa y fructosa. Asimismo, almidones o derivados de almidón, oligosacáridos tales como dextrinas, ciclodextrinas y sus derivados, polivinilpirrolidona, ácido algínico, tilosa, ácido silícico, celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, éter de celulosa), alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol, carbonato cálcico, fosfato cálcico etc.

En una realización, los agentes terapéuticos usados tienen un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 µm, preferentemente menos de 5 µm.

El uso de polvos de insuflación puede representar una realización preferida de la presente invención y se proporciona mediante la presente invención un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, proporcionada como polvo para insuflación y (ii) ciclosonida, proporcionada como polvo para insuflación, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides.

A partir de lo anterior se apreciará que los agentes terapéuticos respectivos de la preparación combinada se pueden administrar de forma simultánea, en las mismas formulaciones en polvo para insuflación o en diferentes, o por separado o secuencialmente. Si la administración es separada o secuencial, como se ha tratado anteriormente, también se apreciará que los agentes terapéuticos administrados después se administrarán a un paciente dentro de una escala de tiempo para conseguir, o más particularmente optimizar, lo anterior a un efecto terapéutico sinérgico ventajoso citado anteriormente de una preparación combinada como la presente en un producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención.

La presente invención también proporciona una formulación en polvo para insuflación que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable la misma, y (ii) ciclosonida, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Las formulaciones de polvo para insuflación como se proporciona en la presente invención pueden ser beneficiosas cuando se requiere que los agentes terapéuticos como se usan de acuerdo con la presente invención se retengan en la cavidad nasal y los efectos secundarios sistémicos se puedan minimizar o eliminar. Además, las formulaciones de polvo para insuflación como se usan en la presente invención pueden ser beneficiosas de modo que mejoran la retención de azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la mucosa nasal y el regusto amargo asociado con las formulaciones de antihistamínico líquidos se redujo significativamente al tiempo que exhibían un efecto terapéutico sinérgico asociado con las combinaciones de azelastina/esteroide proporcionadas por la presente invención. Al proporcionar una formulación de polvo seco para insuflación de azelastina, junto con un esteroide, que tiene un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , los agentes terapéuticos se pueden restringir principalmente al órgano diana deseado, la mucosa nasal.

Se puede administrar una formulación en polvo seco para insuflación de acuerdo con la presente invención se puede administrar mediante el uso de un insuflador, que puede producir una nube finamente dividida del polvo seco. Preferentemente, el insuflador se proporciona con medios para asegurar la administración de una cantidad sustancialmente predeterminada de una formulación o producto como se proporciona en la presente invención. El polvo se puede usar directamente con un insuflador que se proporciona con una botella o envase para el polvo, o el polvo se puede cargar en una cápsula o cartucho, tal como una cápsula de gelatina, u otro dispositivo de dosis única adaptado para administración. Preferentemente, el insuflador tiene medios para abrir la cápsula u otro dispositivo de dosis.

Combinaciones preferidas de agentes terapéuticos usados en productos y formulaciones farmacéuticos de acuerdo con la presente invención (en particular, los nebulizadores o gotas nasales, productos y formulaciones para aerosol o insuflación como se ha descrito anteriormente) comprenden una cualquiera de las siguientes combinaciones.

Por tanto, la presente invención proporciona además un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) al menos un esteroide seleccionado del grupo que consiste en mometasona y ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides. Adecuadamente, los ésteres se pueden seleccionar de furoato de mometasona o furoato de mometasona monohidrato.

Se describe en el presente documento un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) al menos un esteroide seleccionado del grupo que consiste en beclometasona, fluticasona, mometasona y ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma. Adecuadamente, los ésteres pueden seleccionarse entre dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, valerato de fluticasona, furoato de mometasona o furoato de mometasona monohidrato.

En el caso de un nebulizador nasal, una formulación particularmente preferida como se proporciona en la presente invención es un nebulizador nasal que comprende azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (preferentemente, clorhidrato de azelastina), junto con mometasona como base libre o en forma de éster, preferentemente como furoato de mometasona.

Se describen en el presente documento combinaciones específicas de agentes terapéuticos usadas en las formulaciones y productos farmacéuticos de acuerdo con la presente invención comprenden una cualquiera de las combinaciones siguientes:

clorhidrato de azelastina y dipropionato de beclometasona;  
 clorhidrato de azelastina y propionato de fluticasona;  
 clorhidrato de azelastina y valerato de fluticasona;  
 clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona; y  
 clorhidrato de azelastina y furoato de mometasona monohidrato.

Se describe en el presente documento un método profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto farmacéutico sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de tales afecciones.

Se describe en el presente documento un método para la profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, en el que el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Se describe en el presente documento el uso en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento en un mamífero, tal como un ser humano, de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o

más antihistamínicos y/o uno o más esteroides, un producto farmacéutico, como preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de dichas afecciones.

5 También, se describe en el presente documento, un proceso de preparación de un producto farmacéutico sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en el que el proceso comprende proporcionar como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicada la administración de uno o más antihistamínicos y/o uno o más esteroides: (i) azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (ii) ciclesonida.

10 También se describe en el presente documento una formulación farmacéutica sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento, proceso que comprende mezclar un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable con: (i) azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (ii) ciclesonida. Preferentemente, las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender formulaciones en polvo para insuflación, nebulizadores nasales, soluciones o aerosoles para inhalación nasal sustancialmente como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

20 La presente invención se ilustra a continuación mediante los ejemplos siguientes, que no limitan el alcance de la invención de ningún modo. En los ejemplos en los que solo se enumeran los ingredientes de las formulaciones de acuerdo con la presente invención, estas formulaciones se preparan mediante técnicas bien conocidas en la materia.

Ejemplo 1

25 Nebulizador nasal o gotas nasales con 0,1 % de clorhidrato de azelastina como ingrediente activo y esteroide al 0,1 %.

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad, % p/v
1.	Clorhidrato de azelastina	0,1 %
2.	Esteroides	0,1 %
3.	Edetato disódico	0,005 %
4.	Cloruro sódico	0,9 %
5.	Cloruro de benzalconio	0,001 %
6.	Avicel RC 591	1,2 %
7.	Ácido cítrico monohidrato	0,2 %
8.	Hidrógenofosfato disódico dodecahidrato	0,1 %
9.	Agua purificada	

Ejemplo 2

30 Aerosol de dosificación que da 0,5 mg de clorhidrato de azelastina y 50 microgramos de solvato de dipropionato de beclometasona freón por descarga.

35 Aproximadamente 8,0 kg de una mezcla de 70 partes en peso de difluorodichlorometano y 30 partes en peso de 1,2-diclorotetrafluoroetano se enfrían hasta aproximadamente -55 grados C en un vaso de refrigeración adecuado. Una mezcla de 0,086 kg de trioleato de sorbitano previamente enfriado y 0,8600 kg de triclorofluorometano previamente enfriado se disuelven con agitación en la mezcla a -55 grados C, 0,0688 kg de clorhidrato de azelastina micronizada, 0,00688 kg de solvato de dipropionato de beclometasona freón y 0,0688 kg de lactosa micronizada se incorporan después en porciones a la solución obtenida de este modo con agitación intensa. El peso total de la suspensión obtenida de este modo se completa hasta 9,547 kg mediante la adición de más de la mezcla de 70 partes en peso de difluorodichlorometano y 30 partes en peso de 1,2-diclorotetrafluoroetano enfriado hasta aproximadamente -55 grados C.

40 Una vez cerrado el vaso de enfriamiento, la suspensión se enfría de nuevo hasta aproximadamente -55 grados C en agitación intensa. Después, está listo para llenar.

45 Ejemplo 3

Nebulizador nasal o gotas nasales con azelastina y esteroide\*

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina	0,10
	Propionato de fluticasona	0,0357

## ES 2 545 205 T3

	Glicerina	2,60
	Avicel RC 591	1,35
	Polisorbato 80	0,025
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Alcohol feniletílico	0,25
	Agua purificada	c.s.

\*Cada nebulizador libera clorhidrato de azelastina (140 mcg) y propionato de fluticasona (50 mcg).

### Ejemplo 4

5

Nebulizador nasal o gotas nasales con azelastina y esteroide\*

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina	0,10
	Valerato de fluticasona	0,0357
	Glicerina	2,60
	Avicel RC 591	1,20
	Polisorbato 80	0,030
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Alcohol feniletílico	0,25
	Agua purificada	c.s.

\*Cada nebulizador libera clorhidrato de azelastina (140 mcg) y propionato de fluticasona (50 mcg).

10

### Ejemplo 5

Nebulizador nasal o gotas nasales con azelastina y esteroide\*

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina	0,10
	Propionato de fluticasona	0,0714
	Glicerina	2,60
	Avicel RC 581	1,35
	Polisorbato 80	0,025
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Alcohol feniletílico	0,25
	Agua purificada	c.s.

15

\*Cada nebulizador libera clorhidrato de azelastina (140 mcg) y propionato de fluticasona (50 mcg).

### Ejemplo 6

20 Nebulizador nasal o gotas nasales con azelastina y esteroide

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina	0,10
	Furoato de mometasona	0,05173
	Glicerina	2,30
	Edetato disódico	0,005
	Polisorbato 80	0,0125
	Avicel RC 581	1,35
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Ácido cítrico monohidrato	0,20

## ES 2 545 205 T3

	Hidrógenofosfato disódico dodecahidrato	0,10
	Agua purificada	c.s.

### Ejemplo 7

Nebulizador nasal o gotas nasales con azelastina y esteroide\*

5

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina	0,10
	Furoato de mometasona monohidrato	0,05173
	Glicerina	2,60
	Avicel CL 611	2,295
	Polisorbato 80	0,0125
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Alcohol fenilético	0,25
	Agua purificada	c.s.

\*Cada nebulizador libera clorhidrato de azelastina (140 mcg) y propionato de fluticasona (50 mcg).

### Ejemplo 8

IMD nasal con azelastina y esteroide

10

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad en mcg
	Clorhidrato de azelastina	140
	Furoato de mometasona monohidrato	50
	HFA 134a	c.s.
	Lecitina	0,1 %
	Alcohol	(hasta 5 %)

### Ejemplo 9

IMD nasal con azelastina y esteroide

15

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad en mcg
	Clorhidrato de azelastina	140
	Propionato de fluticasona	50
	HFA 134a	c.s.
	Trioleato de sorbitano	0,1 %
	Alcohol	(hasta 5 %)

### Ejemplo 10

IMD nasal con azelastina y esteroide

20

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad en mcg
	Clorhidrato de azelastina	140
	Propionato de fluticasona	100
	HFA 134a	c.s.
	Ácido oleico	0,1 %

### Ejemplo 11

IMD nasal con azelastina y esteroide

25

## ES 2 545 205 T3

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad en mcg
	Clorhidrato de azelastina	140
	Valerato de fluticasona	50
	HFA 134a	c.s.
	Alcohol	(hasta 5 %)

Polvos para insuflación que contienen azelastina y esteroide:

### 5 Ejemplo 12

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina (micronizada)	140 mcg
	Propionato de fluticasona	50 mcg
	Lactosa	c.s. (hasta 25 mcg)

### Ejemplo 13

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina (micronizada)	140 mcg
	Propionato de fluticasona	100 mcg
	Manitol	c.s. (hasta 30 mcg)

10

### Ejemplo 14

Nº de ser.	Ingredientes	Cantidad (% p/p)
	Clorhidrato de azelastina (micronizada)	140 mcg
	Propionato de fluticasona	250 mcg
	Lactosa	c.s. (hasta 30 mcg)

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación farmacéutica que comprende azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable y ciclesonida.
- 5 2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha azelastina está presente como clorhidrato de azelastina.
3. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que contiene ciclesonida en una cantidad de aproximadamente 50 microgramos/ml a aproximadamente 5 mg/ml de la formulación.
- 10 4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación tiene un tamaño de partícula inferior a aproximadamente 10 µm, preferentemente menos de 5 µm.
- 15 5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una suspensión que contiene del 0,0005 al 2 % (peso/peso de la formulación) de azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable de azelastina y del 0,5 al 1,5 % (peso/peso de la formulación) de ciclesonida.
- 20 6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene del 0,001 a 1 % (peso/peso de la formulación) de azelastina o una sal de la misma, y del 0,5 % al 1,5 % (peso/peso de la formulación) de ciclesonida.
7. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además contiene un tensioactivo, que comprende un tensioactivo polisorbato o poloxámero.
- 25 8. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 1 miligramo de tensioactivo por ml de la formulación.
9. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que también contiene un agente isotónico que comprende cloruro sódico, sacarosa, glucosa, glicerina, sorbitol o 1,2-propilenglicol.
- 30 10. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que también contiene al menos un tampón, un conservante y un agente de suspensión o espesante, en donde dicho conservante se selecciona de ácido edético y sus sales alcalinas, p-hidroxibenzoatos de alquilo inferior, clorhexidina, borato de fenilmercurio o ácido benzoico o una sal, un compuesto de amonio cuaternario o ácido sórbico o una sal de los mismos, el agente de suspensión o el espesante se seleccionan de derivados de celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, etoxosa (agentes de unión y espesantes hidrosolubles a base de etilcelulosa), ácido algínico, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico o pectina, y el tampón comprende un tampón de ácido cítrico-citrato.
- 35 11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el tampón mantiene el pH de la fase acuosa de 3 a 7, preferentemente de 4,5 a aproximadamente 6,5.
- 40 12. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende clorhidrato de azelastina y ciclesonida.
13. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que es una suspensión o una solución acuosas.
- 45 14. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 13, que está en forma de un aerosol, una pomada, gotas oculares, gotas nasales, un nebulizador nasal o una solución para inhalación.
- 50 15. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 14, que está en forma de gotas nasales o nebulizador nasal.
16. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 14, que está en forma de un aerosol.
17. Un producto farmacéutico que comprende (i) azelastina o una sal farmacéuticamente aceptable y (ii) ciclesonida, para uso en medicina, estando dichas (i) azelastina y (ii) ciclesonida en forma de una formulación en aerosol para liberación con IDM o en forma de un nebulizador nasal o en forma de gotas oculares.
- 55 18. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende clorhidrato de azelastina y ciclesonida.