

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 752**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2011** **E 11831558 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 2624836**

54 Título: **Composiciones de bepotastina**

30 Prioridad:

06.10.2010 US 390262 P

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

23.11.2015

73 Titular/es:

BAUSCH & LOMB INCORPORATED (50.0%)
1400 North Goodman Street, Area 62

Rochester, NY 14609, US y

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

PADILLA, ANGEL y
BAKLAYAN, GEORGE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 551 752 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

Composiciones de bepotastina

5 Antecedentes

La bepotastina, ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico, es un antagonista no sedante altamente selectivo del receptor H1 de histamina. Tiene un efecto estabilizante en los mastocitos y suprime la migración de los eosinófilos a los tejidos inflamados. Tiene tres mecanismos de acción: estabilizante de mastocitos, antagonista de la histamina y modulador/inhibidor de los eosinófilos. La bepotastina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tienen una acción antihistamínica y una acción antialérgica. También se caracterizan por que los efectos secundarios, tales como la estimulación o la supresión del sistema nervioso central normalmente vistos en el caso de los agentes antihistamínicos convencionales, pueden minimizarse, y pueden usarse como agentes farmacéuticos eficaces para el tratamiento de humanos y animales (Patente PCT con nº de Publicación WO98/29409).

El besilato de bepotastina se ha aprobado en Japón para el uso sistémico en el tratamiento de la rinitis alérgica desde 2000 y de la urticaria/purito desde 2002. Se comercializa en Japón por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (antiguamente Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) bajo el nombre comercial TALION®. La formulación de gotas oculares de ISTA Pharmaceutical de besilato de bepotastina, BEPREVE® (solución oftálmica de besilato de bepotastina) al 1,5 % p/v, se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. en septiembre de 2009 para el tratamiento del picor ocular asociado a la conjuntivitis alérgica.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra un resultado clínico.
La Figura 2 es un gráfico que muestra otro resultado clínico.
La Figura 3 es un gráfico que muestra otro resultado clínico.

30 Descripción detallada de la invención

En el presente documento se proporcionan, entre otros, composiciones nuevas que comprenden bepotastina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En un aspecto, se proporciona una composición libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol que comprende bepotastina (por ejemplo besilato de bepotastina). En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende bepotastina (por ejemplo besilato de bepotastina) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Hipromelosa (USAN)), tal como la hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende bepotastina (por ejemplo besilato de bepotastina) y un conservante, tal como cloruro de benzalconio, por ejemplo, al menos aproximadamente un 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio.

La presente invención se refiere a lo siguiente.

- [1] Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina en una concentración del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluida con al menos un excipiente farmacéuticamente compatible, siendo la composición libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol y formulada como un pulverizador nasal.
- [2] La composición de [1] anterior donde la concentración de bepotastina es del 2,00 % p/v al 4,00 % p/v incluidos.
- [3] La composición de cualquiera de [1]-[2] anteriores que comprenden adicionalmente un agente potenciador de la viscosidad.
- [4] La composición de [3] anterior donde el agente potenciador de la viscosidad es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
- [5] La composición de cualquiera de [3]-[4] anteriores donde la concentración del agente potenciador de la viscosidad es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.
- [6] La composición de cualquiera de [1]-[5] que comprende adicionalmente un conservante.
- [7] La composición de [6] anterior donde el conservante es cloruro de benzalconio.
- [8] La composición de [6]-[7] anterior donde la concentración del conservante en la composición es del 0,002 % p/v - 0,200 % p/v.
- [9] La composición de cualquiera de [1]-[8] anteriores que comprende adicionalmente al menos un tampón farmacéuticamente aceptable, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente de suspensión opcional y un agente de enmascaramiento del gusto opcional.
- [10] La composición de [9] anterior donde el tampón farmacéuticamente compatible es cada uno de un tampón fosfato y un tampón citrato.
- [11] La composición de [9] anterior donde el tampón fosfato es heptahidrato de fosfato sódico dibásico y el tampón citrato es monohidrato de ácido cítrico.

[12] La composición de cualquiera de [9]-[11] anteriores donde la concentración del tampón en la composición es del 0,10 % p/v - 1,00 % p/v.

[13] La composición de [9] anterior donde el agente de tonicidad en la composición es cloruro sódico.

[14] La composición de cualquiera de [9] o [13] anteriores donde la concentración del agente de tonicidad es del 0,1 % p/v - 0,9 % p/v.

[15] La composición de cualquiera de [9] o [15] anteriores donde el agente quelante en la composición es ácido etilendiaminotetraacético.

[16] La composición de cualquiera de [9] o [15] anteriores donde la concentración del agente quelante es del 0,005 % p/v - 0,100 % p/v.

[17] La composición de [9] anterior donde el agente de suspensión opcional en la composición es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (AVICEL®) y/o polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80).

[18] La composición de cualquiera de [9] o [17] anteriores donde la concentración del agente de suspensión es del 0,5 % p/v - 2,5 % p/v de AVICEL® y es del 0,005 % p/v - 0,050 % p/v de polisorbato 80.

[19] La composición de cualquiera de [17] o [18] anteriores donde AVICEL® en la composición es AVICEL® CL-611.

[20] La composición de [9] anterior donde el agente de enmascaramiento del gusto opcional en la composición puede ser citrato (tri)sódico, citrato sódico, cloruro sódico, bicarbonato sódico, un endulzante de poliol, un edulcorante de alta intensidad y/o un agente saborizante.

[21] La composición de cualquiera de [9] o [20] anteriores donde el agente de enmascaramiento opcional es sucralosa.

[22] La composición de cualquiera de [9], [20] o [21] anteriores donde la concentración del agente de enmascaramiento del gusto opcional en la composición es del 0 % - 1,00 % p/v.

[23] La composición de cualquiera de [1]-[22] anteriores donde la sal de bepotastina farmacéuticamente aceptable en la composición es besilato.

[24] Una composición farmacéutica que comprende besilato de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio y uno de: una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (AVICEL®) y/o polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto.

[25] La composición de [24] anterior donde la concentración de besilato de bepotastina en la composición es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; la concentración de edetato disódico es del 0,005 % p/v al 0,100 % p/v; la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; y si se usa, la concentración de AVICEL® CL-611 es del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v y la concentración de polisorbato 80 es del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v; o si se usa, la concentración de HPMC es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v, la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v y la concentración del agente de enmascaramiento del gusto es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.

[26] La composición de [24] anterior donde la concentración de besilato de bepotastina en la composición es del 4,00 % p/v, la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,70 % p/v, la concentración de cloruro sódico es del 0,30 % p/v, la concentración de edetato disódico es del 0,020 % p/v, la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,020 % p/v y si se usa, la concentración de AVICEL® CL-611 es del 2,00 % p/v y la concentración de polisorbato 80 es del 0,015 % p/v; o si se usa, la concentración de HPMC E15LV es del 0,10 % p/v, la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v y el agente de enmascaramiento del gusto es sucralosa y la concentración de la misma es del 0,10 % p/v.

[27] La composición de cualquiera de [24]-[26] anteriores que carece de impurezas sustanciales.

[28] La composición de cualquiera de [24]-[27] anteriores que es libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol.

[29] La composición de cualquiera de [24]-[28] anteriores que tiene un pH de 4-9.

[30] La composición de cualquiera de [24]-[29] anteriores que contiene AVICEL® CL-611 y polisorbato 80 y que tiene un pH de 6,4 o que contiene HPMC E15LV, monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto que tiene un pH de 6,8.

[31] Uso de la composición de cualquiera de [24]-[30] anteriores formulados para administración nasal para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis.

[32] El uso de [31] anterior donde la rinitis incluye rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa y rinitis atrófica.

[33] El uso de cualquiera de [31]-[32] anteriores donde la composición se formula como un pulverizador nasal, unas gotas nasales, unas gotitas nasales o combinaciones de los mismos.

[34] El uso de cualquiera de [31]-[33] anteriores donde la composición se administra nasalmente por un inhalador de dosis medidas (MDI).

[35] El uso de [34] anterior donde el MDI es cualquiera de un MDI accionado por la respiración, un inhalador en polvo seco, unas cámaras espaciadoras/de sujeción en combinación con un MDI o un nebulizador.

[36] El uso de cualquiera de [34]-[35] anteriores donde la composición está en una formulación de pulverización

húmeda o una formulación de pulverización seca.

[37] El uso de cualquiera de [31]-[34] anteriores donde la composición se administra nasalmente por una bomba de pulverización de émbolo de dosis medidas.

[38] Un método para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis en un paciente en necesidad de tal tratamiento, comprendiendo el método administrar nasalmente una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina en una concentración que varía del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v en solución acuosa al paciente en necesidad de la misma, en un régimen de dosis eficaz para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis.

[39] El método de [38] anterior donde la bepotastina en la composición administrada está en una concentración que varía del 2,00 % p/v al 4,00 % p/v.

[40] El método de cualquiera de [38]-[39] anteriores donde la administración es de 1 vez al día a 4 veces al día.

[41] El método de [40] anterior donde la bepotastina en la composición administrada está en una concentración del 3,00 % p/v o bien del 4,00 % p/v y la administración es 1 vez al día.

[42] El método de [40] anterior donde la bepotastina en la composición administrada está en una concentración del 3,00 % p/v o bien del 4,00 % p/v y la administración es a intervalos de más de 12 horas.

[43] El método de cualquiera de [40]-[42] anteriores donde el régimen de dosis es eficaz para tratar la rinitis alérgica.

[44] El método de cualquiera de [38]-[43] anteriores donde la composición administrada comprende heptahidrato de fosfato sódico dibásico a una concentración del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; cloruro sódico a una concentración del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; edetato disódico a una concentración del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; cloruro de benzalconio a una concentración del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; y uno de o bien una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (AVICEL®) a una concentración del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v y polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80) a una concentración del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v; o HPMC E15 LV a una concentración del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v, monohidrato de ácido cítrico a una concentración del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v y un agente de enmascaramiento del gusto a una concentración del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.

[45] El método de cualquiera de [38]-[44] anteriores donde la composición administrada comprende heptahidrato de fosfato sódico dibásico a una concentración del 0,70 % p/v, cloruro sódico a una concentración del 0,30 % p/v, edetato disódico a una concentración del 0,020 % p/v, cloruro de benzalconio a una concentración del 0,020 % p/v y uno de AVICEL® a una concentración del 2,00 % p/v y polisorbato 80 a una concentración del 0,015 % p/v o bien HPMC E15 LV a una concentración del 0,10 % p/v, monohidrato de ácido cítrico a una concentración del 0,10 % p/v y sucralosa a una concentración del 0,10 % p/v.

[46] El método de cualquiera de [38]-[45] anteriores donde la sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina es besilato.

[47] El método de cualquiera de [44]-[45] anteriores donde AVICEL® es AVICEL® CL-611.

[48] Un kit que comprende una bomba de pulverización de émbolo de dosis medida acoplada a un envase que contiene la composición de cualquiera de [1]-[30] anteriores y las instrucciones para administrar la composición usando la bomba de pulverización de émbolo de dosis medida.

[49] Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio y una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (AVICEL®) y/o polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80).

[50] Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto.

[51] La composición de [49] anterior donde la sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina es besilato y la concentración de bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; la concentración de edetato disódico es del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; la concentración de AVICEL® es del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v y la concentración de polisorbato 80 es del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v.

[52] La composición de [50] anterior donde la sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina es besilato y la concentración de bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; la concentración de edetato disódico es del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; la concentración de HPMC E15 LV es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v y la concentración del agente de enmascaramiento del gusto es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.

[53] La composición de cualquiera de [49] o [51] anteriores donde la concentración de besilato de bepotastina es del 4,00 % p/v, la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,70 % p/v, la concentración de cloruro sódico es del 0,30 % p/v, la concentración de edetato disódico es del 0,020 % p/v, la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,020 % p/v, la concentración de AVICEL® CL-611 es del 2,00 % p/v y la

[54] La composición de cualquiera de [50] o [52] anteriores donde la concentración de besilato de bepotastina es del 4,00 % p/v, la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,70 % p/v, la concentración de cloruro sódico es del 0,30 % p/v, la concentración de edetato disódico es del 0,020 % p/v, la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,020 % p/v, la concentración de HPMC E15 LV es del 0,10 % p/v, la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v y el agente de enmascaramiento del gusto es sucralosa y la concentración de la misma es del 0,10 % p/v.

[55] La composición de cualquiera de [49]-[54] anteriores que carece de impurezas sustanciales.

[56] La composición de cualquiera de [49]-[55] anteriores que es libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol.

[57] La composición de cualquiera de [49], [51] o [53] anteriores que tiene un pH de 6,4.

[58] La composición de cualquiera de [50], [52] o [54] anteriores que tiene un pH de 6,8.

En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina a una concentración del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluido con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, siendo la composición libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol y formulada como un pulverizador nasal. La composición puede comprender adicionalmente un agente potenciador de la viscosidad, tal como HPMC, que puede estar presente a una concentración del 0,01 % p/v - 1,00 % p/v. La composición puede comprender adicionalmente un conservante, tal como cloruro de benzalconio, que puede estar presente a una concentración del 0,002 % p/v - 0,200 % p/v. La composición puede comprender adicionalmente al menos un tampón farmacéuticamente compatible, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente de suspensión opcional y un agente de enmascaramiento del gusto opcional. Un ejemplo del agente de suspensión opcional es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, por ejemplo, AVICEL®.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende besilato de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio y uno de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, por ejemplo, AVICEL® y/o polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80) o bien HPMC, monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto. En un ejemplo, la composición tiene pH 4-9 y tiene la siguiente formulación: el besilato de bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; el heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; el cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; el edetato disódico es del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; el cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; y si se usa, el AVICEL® es del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v y el polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80) es del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v; o si se usa, la HPMC es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v, el monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v y el agente de enmascaramiento del gusto es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v. En un ejemplo, la composición es besilato de bepotastina al 4,00 % p/v; heptahidrato de fosfato sódico dibásico al 0,70 % p/v; cloruro sódico al 0,30 % p/v; edetato disódico al 0,020 % p/v; cloruro de benzalconio al 0,020 % p/v; y si se usan, AVICEL® al 2,00 % p/v y polisorbato 80 al 0,015 % p/v; o si se usan, HPMC al 0,10 % p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0,10 % p/v; y el agente de enmascaramiento del gusto es sucralosa al 0,10 % p/v.

En otro aspecto, las composiciones anteriores se formulan para administración nasal, por ejemplo, como un pulverizador nasal, unas gotas nasales, unas gotitas nasales o combinaciones de los mismos, para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis o rinosinusitis.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis en un paciente en necesidad de tal tratamiento por administración nasal de una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina (por ejemplo, besilato de bepotastina) a una concentración que varía del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v en solución acuosa al paciente en necesidad de la misma, en un régimen de dosis eficaz para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis. En un ejemplo, la bepotastina en la composición administrada está en una concentración que varía del 2,00 % p/v al 4,00 p/v. En un ejemplo, la administración es de 1 vez al día a 4 veces al día. En un ejemplo, la bepotastina en la composición administrada está en una concentración del 3,00 % p/v o bien del 4,00 % p/v y la administración es 1 vez al día. En un ejemplo, la bepotastina en la composición administrada está en una concentración del 3,00 % p/v o bien del 4,00 % p/v y la administración es a intervalos de más de 12 horas.

En otro aspecto, se proporciona un kit que contiene una bomba de pulverización de émbolo de dosis medida acoplada a un envase que contiene una de las composiciones anteriores y las instrucciones para administrar la composición usando la bomba de pulverización de émbolo de dosis medida.

En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio y AVICEL® y/o polisorbato 80. En un ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina es besilato y la bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; el heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; el cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; el edetato disódico es del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; el cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; AVICEL® CL-611 es del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v y el polisorbato 80 es del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v.

En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio y HPMC, monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto. En un ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina es besilato y la bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; el heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; el cloruro sódico es del 0,9 % p/v con bepotastina al 0,5 %, del 0,4 % p/v con bepotastina al 2,00 %-3,00 %, del 0,3 % p/v con bepotastina al 4,00 %, del 0,2 % p/v con bepotastina al 6,00 %, del 0,1 % p/v con bepotastina al 8,00 %; el edetato disódico es del 0,05 % p/v al 0,100 % p/v; el cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; la HPMC es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v; el monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v y el agente de enmascaramiento del gusto es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.

La frase “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un principio activo suficiente para inducir un resultado biológico deseado. El resultado puede ser el alivio de los signos, de los síntomas o de las causas de una enfermedad o de cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. La frase “cantidad terapéuticamente eficaz se usa en el presente documento para denotar cualquier cantidad de la formulación que provoca la mejora en una afección de una enfermedad cuando se aplica a las áreas afectadas repetidamente durante un periodo de tiempo. La cantidad variará con la afección a tratarse, la etapa de avance de la afección y el tipo y la concentración de la formulación aplicada. Las cantidades apropiadas en cualquier ejemplo dado serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia o capaces de determinación por experimentación rutinaria.

Como se usa en el presente documento, “tratamiento” o “tratar”, “paliar” o “mejorar” se usan intercambiamente. Estos términos se refieren a una aproximación para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se trata. También, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente tal que se observe una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente pueda estar afligido todavía con el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque pueda no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad. El tratamiento incluye prevenir la enfermedad, esto es, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen mediante la administración de una composición protectora antes de la inducción de la enfermedad; suprimir la enfermedad, esto es, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen mediante la administración de una composición protectora después del efecto inductivo pero antes de la aparición o la reaparición clínica de la enfermedad; inhibir la enfermedad, esto es, detener el desarrollo de los síntomas clínicos mediante la administración de una composición protectora después de su aparición inicial; prevenir la recurrencia de la enfermedad y/o aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos mediante la administración de una composición protectora después de su aparición inicial.

Un “sujeto”, “individuo” o “paciente” se usa intercambiamente en el presente documento, que se refiere a un vertebrado, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, murinos, simios, humanos, animales de granja, animales de deportes y mascotas. También se abarcan los tejidos, las células y su progenie de una entidad biológica obtenidos *in vitro* o cultivados *in vitro*.

Las frases “libre”, “libre de”, “sustancialmente libre” o “sustancialmente libre de”, como se usan en el presente documento, significan presente en cantidades que tienen menos de un efecto material en, o confieren menos de una ventaja material a, la composición farmacéutica o una o más propiedades de la composición farmacéutica (por ejemplo, su eficiencia de conservación). Por ejemplo, una composición farmacéutica libre de sorbitol o una composición farmacéutica sustancialmente libre de sorbitol puede contener, por ejemplo, menos del 1 % p/v de sorbitol, o menos del 0,5 % p/v, 0,35 % p/v, 0,1 % p/v, 0,05 % p/v de sorbitol o ventajosamente menos del 0,005 % p/v de sorbitol. En algunas realizaciones, “libre”, “libre de”, “sustancialmente libre” o “sustancialmente libre de” significa no presente.

La frase “eficiencia de conservación” o “eficacia de conservación”, como se usan en el presente documento, significan que la composición satisface las normativas de la USP como se define en el protocolo <51>, p. 1681, Farmacopea de los Estados Unidos, 1995: Antimicrobial effectiveness Testing; The United States Pharmacopeia, ed. rev 32ª y el National Formulary, ed. 27ª Rockville, MD: USPC; 2009. Por ejemplo, la conservación es eficaz en el

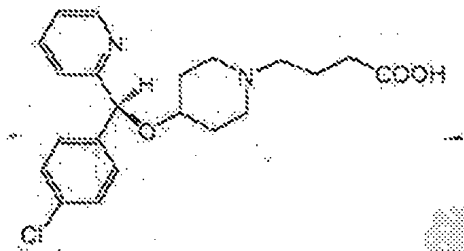
producto examinado si (a) las concentraciones de las bacterias viables se reducen a no más del 0,1 % de las concentraciones iniciales hacia el día catorceavo; (b) las concentraciones de las levaduras y los mohos se mantienen en o por debajo de las concentraciones iniciales durante los primeros 14 días; y (c) la concentración de cada microorganismo de ensayo se mantiene en o por debajo de estos niveles designados durante el resto del periodo de ensayo de 28 días. Se definen criterios similares para las normativas BP (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Apéndice XVI C, 1995) y las normativas de la Farmacopea Europea (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Capítulo VIII.14, 1992).

En el presente documento se proporcionan, entre otros, composiciones nuevas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, por ejemplo, besilato de bepotastina. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan para proporcionar una composición nasal, tal como una composición de pulverizador nasal. Entre otros aspectos, se descubrió sorprendentemente que la eficacia de conservación (por ejemplo, antibacteriana) puede lograrse cuando las composiciones son libres de sorbitol o sustancialmente libres de sorbitol, incluyen al menos un conservante, por ejemplo aproximadamente un 0,008 % de cloruro de benzalconio y/o incluye un agente potenciador de la viscosidad, por ejemplo, una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa tal como AVICEL® o una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Hipromelosa (USAN)) tal como HPMC E15 LV. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden adicionalmente ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo (por ejemplo EDTA o un equivalente del mismo). En consecuencia, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden tener una vida útil aceptable incluso tras el uso repetido.

Además, pueden lograrse propiedades potenciadas adicionales usando las composiciones (por ejemplo las composiciones de pulverizador nasal) proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una distribución de tamaño de gotitas uniforme (por ejemplo, una distribución de tamaño gaussiana). Además, en algunas realizaciones, las composiciones nuevas proporcionadas en el presente documento tienen un gusto aceptable a pesar de la presencia de componentes, tales como el besilato de bepotastina, que tienen gustos desagradables.

Salvo que se indique de otra manera, todas las concentraciones están en % p/v, y todos los intervalos son inclusivos (es decir, los valores superior e inferior se incluyen dentro del intervalo).

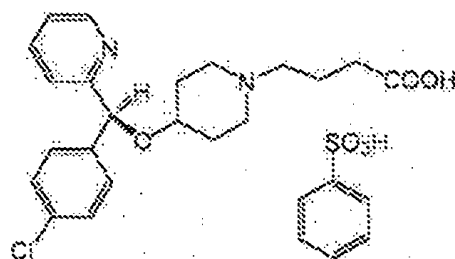
El principio activo para un efecto antihistamínico y/o antialérgico de las composiciones proporcionadas es el ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico (bepotastina) que tiene la siguiente fórmula:



(I), incluyendo un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua para formar una solución acuosa. Incluyen, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, estroncio, toluensulfonato y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Un ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable es besilato de bepotastina. Mientras que el besilato se usa en el presente documento como una sal ejemplar, la base libre de bepotastina puede combinarse con al menos una de cualquier sal farmacéuticamente compatible.

Los ejemplos de las sales farmacológicamente aceptables de ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico incluyen, pero no se limitan a, sales con ácido halohídrico tales como clorhidrato, bromhidrato y similares; sales con ácido inorgánico tales como sulfato, nitrato, fosfato y similares; sales con ácido orgánico tales como acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxipropionato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, dihidroxifumarato, oxalato, benzoato, cinnamato, salicilato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato, 4-aminosalicilato y similares; y pueden mencionarse similares. El compuesto anteriormente mencionado a usarse en las composiciones proporcionadas en el presente documento es en general preferentemente una sal de adición ácida y de estas sales de adición ácidas, son más preferibles bencensulfonato y benzoato y es particularmente preferible monobencensulfonato (besilato). En algunas realizaciones, el principio activo de las composiciones proporcionadas en el presente documento es el besilato de bepotastina.



(II).

En algunas realizaciones, la concentración de ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico, un derivado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (por ejemplo, besilato de bepotastina) en la composición es de aproximadamente el 0,5 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v (por ejemplo, aproximadamente el 0,5 % p/v, aproximadamente el 1 % p/v, aproximadamente el 2 % p/v, aproximadamente el 3 % p/v, aproximadamente el 4 % p/v, aproximadamente el 5 % p/v, aproximadamente el 6 % p/v, aproximadamente el 6 % p/v, aproximadamente el 6 % p/v, aproximadamente el 7 % p/v, aproximadamente el 8 % p/v, aproximadamente el 9 % p/v o aproximadamente el 10 % p/v). En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de besilato de bepotastina de aproximadamente el 5 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de besilato de bepotastina de aproximadamente el 10 % p/v a aproximadamente el 20 % p/v (por ejemplo, aproximadamente el 10 % p/v, aproximadamente el 11 % p/v, aproximadamente el 12 % p/v, aproximadamente el 13 % p/v, aproximadamente el 14 % p/v, aproximadamente el 15 % p/v, aproximadamente el 16 % p/v, aproximadamente el 17 % p/v, aproximadamente el 18 % p/v, aproximadamente el 19 % p/v o aproximadamente el 20 % p/v). En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen más del 20 % p/v de besilato de bepotastina.

El ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo pueden producirse mediante, por ejemplo, los métodos descritos en la Publicación de Patente PCT n° WO98/29409. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un único principio activo.

Las composiciones proporcionadas en la presente invención incluyen una cantidad eficaz de un conservante antimicrobiano. Los conservantes pueden usarse para inhibir el crecimiento microbiano (por ejemplo, bacteriano o de levaduras) en las composiciones. Una "cantidad eficaz" de un conservante es aquella cantidad necesaria para prevenir el crecimiento de microorganismos en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de conservante es generalmente aquella que es necesaria para prevenir el crecimiento microbiano en la composición durante un periodo de almacenamiento de al menos seis meses. En ciertas realizaciones, la cantidad de conservante es aquella que es necesaria para satisfacer las normativas USP como se define en el protocolo <51>, p. 1681, Farmacopea de los Estados Unidos, 1995, Antimicrobial effectiveness Testing; The United States Pharmacopeia, ed. rev 32ª y el National Formulary, ed. 27ª Rockville, MD: USPC; 2009.

Los ejemplos de los conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro de benzalconio, butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, timerosal, clorobutanol, alcohol fenilético, alcohol bencílico, sorbato potásico, benzoato sódico, ácido sórbico, complejos oxiclono (conocidos de otra manera como Purite®), acetato fenilmercúrico, clorobutanol, alcohol bencílico, parabenos y timerosal o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante es cloruro de benzalconio (BAK). En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un conservante en combinación con un agente quelante, como se explica a continuación.

En una realización, el conservante antimicrobiano (por ejemplo cloruro de benzalconio) puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,002 % p/v a aproximadamente el 0,200 % p/v. En otra realización, el conservante antimicrobiano (por ejemplo cloruro de benzalconio) puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,005 % p/v a aproximadamente el 0,100 % p/v. Todavía en otra realización, el conservante antimicrobiano (por ejemplo cloruro de benzalconio) puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,010 % p/v a aproximadamente el 0,050 % p/v.

En algunas realizaciones, el conservante en la composición es cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,008 % p/v a aproximadamente el 0,015 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de cloruro de benzalconio de aproximadamente el 0,008 % p/v a aproximadamente el 0,010 % p/v, de aproximadamente el 0,010 % p/v a aproximadamente el 0,012 % p/v, de aproximadamente el 0,012 % p/v a aproximadamente el 0,015 % p/v o más del 0,015 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente un 0,008 % p/v, un 0,009 % p/v, aproximadamente un 0,010 % p/v, un 0,011 % p/v, aproximadamente un 0,012 % p/v, un 0,013

% p/v, un 0,014 % p/v o aproximadamente un 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un único conservante. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente dos conservantes.

- 5 Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir una cantidad eficaz de un agente quelante. La frase “agente quelante” se refiere a un compuesto o una mezcla de compuestos usados en una formulación que es capaz de complejar a un metal, como se entiende por los expertos en la materia de la química. Los agentes quelantes complejan iones metálicos tales como hierro, cobre y plomo y pueden actuar como un sinérgico antioxidante ya que de otra forma estos metales pesados catalizan reacciones de oxidación. Los agentes
- 10 quelantes preferidos actualmente incluyen no exclusivamente diferentes sales de ácido edético. Estas incluyen no exclusivamente edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato tetrasódico, edetato trisódico y combinaciones de los mismos. En una realización, el agente quelante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,100 % p/v. En otra realización, el agente quelante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,010 % a aproximadamente el 0,050 % p/v.
- 15 Todavía en otra realización, el agente quelante puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,010 % a aproximadamente el 0,020 % p/v.

- En algunas realizaciones, el agente quelante en la composición es ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio puede estar presente en la composición en una cantidad
- 20 de aproximadamente el 0,002 a aproximadamente el 0,200 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo de aproximadamente el 0,002 % a aproximadamente el 0,010 % p/v, de aproximadamente el 0,010 % a aproximadamente el 0,050 % p/v, de aproximadamente el 0,050 % a aproximadamente el 0,200 % p/v o más del 0,200 %. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen
- 25 aproximadamente un 0,005 % p/v, aproximadamente un 0,010 % p/v, aproximadamente un 0,020 % p/v, aproximadamente un 0,030 % p/v o aproximadamente un 0,040 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un agente quelante.

- 30 Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir una cantidad eficaz de un agente de viscosidad. La frase “agente de viscosidad” o “agente potenciador de la viscosidad”, como se usan en el presente documento, se refieren a especies moleculares en las composiciones proporcionadas en el presente documento que aumentan la viscosidad de la composición. Los agentes potenciadores de la viscosidad preferidos incluyen, por ejemplo, polioles, polímeros, azúcares y polisacáridos. En algunas realizaciones, el agente de viscosidad tiene una
- 35 viscosidad del 2 % en solución en agua de aproximadamente 12-18 mPa·s (USP/EP/JP).

Se apreciará por un experto en la materia que los agentes de viscosidad pueden ser también agentes de suspensión y que los agentes de suspensión también pueden ser agentes de viscosidad.

- 40 En algunas realizaciones, el agente de viscosidad de la composición es hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV (HPMC E15 LV) (un éter de celulosa soluble en agua que tiene un contenido de metoxilo de aproximadamente el 28-30 %, un contenido de hidroxipropilo de aproximadamente el 7-12 % y una viscosidad del 2 % en solución en agua de aproximadamente 12-18 mPa·s (USP/EP/JP), disponible de Dow como METHOCEL®). En algunas realizaciones, la HPMC E15 LV puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,01 % p/v a
- 45 aproximadamente el 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de HPMC E15 LV de aproximadamente el 0,01 % p/v a aproximadamente el 0,05 % p/v, de aproximadamente el 0,05 % p/v a aproximadamente el 0,10 % p/v, de aproximadamente el 0,10 % p/v a aproximadamente el 0,50 % p/v, de aproximadamente el 0,50 % p/v a aproximadamente el 1,00 % p/v o más del 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen
- 50 aproximadamente un 0,02 % p/v, aproximadamente un 0,05 % p/v, aproximadamente un 0,10 % p/v, aproximadamente un 0,20 % p/v o aproximadamente un 0,30 % p/v de HPMC E15 LV. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un único agente de viscosidad.

- En algunas realizaciones, el agente de viscosidad en la composición facilita más o menos la dispersión uniforme del principio activo en un líquido, esto es, es un agente de suspensión. Un agente tal proporciona un tiempo de residencia aumentado u optimizado del principio activo en el tejido nasal y se minimiza el principio activo fuera del tejido nasal (por ejemplo en la garganta), mientras que se proporcionan beneficiosamente propiedades tixotrópicas que permiten todavía la expresión de la suspensión a partir de un pulverizador u otro oficio de administración. Los ejemplos de tales agentes de suspensión incluyen una mezcla de carboximetilcelulosa, por ejemplo, AVICEL®
- 60 (FMC), por ejemplo, AVICEL® CL-611, AVICEL® RC-581, AVICEL® RC-591 y otros agentes tixotrópicos farmacéuticamente aceptables. AVICEL® CL-611 y AVICEL® RC-591 son ejemplos de agentes de suspensión fuertes y pueden añadirse incluso si el principio activo es soluble y de esta manera no requiere una suspensión (por ejemplo, bepotastina), o es menos soluble y de esta manera requiere una suspensión. De acuerdo con el fabricante, AVICEL® CL-611 es similar a AVICEL® RC-591. AVICEL® CL-611 es más compatible con una concentración mayor de sales en solución, mientras que las propiedades de viscosidad y suspensión de AVICEL® RC-591 son más sensibles a la cantidad de sales en solución. AVICEL® CL-611 también imparte una propiedad física de la
- 65

viscosidad, así que se considera tanto como un agente de suspensión como un agente potenciador de la viscosidad. En una realización, la concentración de AVICEL® CL-611 es del 0,5 % p/v al 2,5 % p/v. En una realización, la concentración de AVICEL® CL-611 es el 2,00 % p/v. Otro ejemplo de un agente de suspensión es un polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80), por ejemplo, del 0,005 % p/v al 0,050 % p/v; en una realización al 0,015 % p/v.

En una realización formulando una composición desvelada, se disolvió AVICEL® en aproximadamente un 75 % del agua con mezcla a alta velocidad durante aproximadamente cinco minutos. Se mezcló el polisorbato 80 con una pequeña porción del agua y se añadió a la solución de AVICEL® y se mezcló a alta velocidad durante aproximadamente cinco minutos. Se añadió fosfato sódico a la mezcla resultante con mezcla, seguido de un agente de tonicidad (por ejemplo, cloruro sódico), un agente quelante (por ejemplo, EDTA) y besilato de bepotastina. El pH se ajustó con NaOH. Se añadió al final un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio), seguido de la adición de agua hasta el 100 %.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir opcionalmente una cantidad eficaz de un agente de enmascaramiento del gusto. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento no contienen un agente de enmascaramiento del gusto. El agente de enmascaramiento del gusto es uno o más agentes o compuestos que, opcionalmente juntos, enmascaran o cubren satisfactoriamente el (posible) gusto desagradable de uno o más componentes de las composiciones proporcionadas en el presente documento cuando están presentes en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden dos o más agentes de enmascaramiento del gusto, tales como un edulcorante de poliol y un edulcorante de alta intensidad. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen solamente un único agente de enmascaramiento del gusto en ausencia de cualquier otro edulcorante, saborizante o agente de enmascaramiento del gusto.

En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del gusto es citrato (tri)sódico, citrato sódico, cloruro sódico, bicarbonato sódico y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del gusto es un edulcorante de poliol. Un ejemplo específico de una categoría de edulcorantes de poliol incluye azúcares, en particular un azúcar seleccionado del grupo que consiste en dextrosa, sacarosa, maltosa, fructosa, lactosa y combinaciones de los mismos. Otro ejemplo específico de otra categoría de edulcorantes de poliol incluye alcoholes de azúcares, en particular alcoholes de azúcares seleccionados del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, isomaltitol, isomalt, eritritol, lactitol, maltodextrina, hidrolisados de almidón hidrogenado, D-xilosa, trealosa y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del gusto es un edulcorante de alta intensidad o un sabor. Los edulcorantes de alta intensidad útiles pueden seleccionarse del grupo que consiste en sucralosa, neotamo, aspartamo, sales de acesulfamo en particular la sal potásica de acesulfamo (acesulfamo K), alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, glicirricina, dihidrocalconas por ejemplo NHDC, taumatina, monelina, esteviósido, Twinsweet (sal de aspartamo-acesulfamo) y combinaciones de los mismos. Todavía otros ejemplos de agentes de enmascaramiento del gusto adecuados incluyen sales de gluconato, tales como gluconato sódico.

En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del gusto es uno o más agentes saborizantes, opcionalmente en combinación con uno o más ácidos alimenticios. Los sabores que pueden usarse en las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, coco, café, cola, chocolate, vainilla, naranja, limón, pomelo, mentol, regaliz, anís, albaricoque, caramelo, miel, piña, fresa, frambuesa, frutas tropicales, cerezas, canela, menta, gaulteria, hierbabuena, eucalipto y sabores de menta. En una realización, los sabores se eligen de mentol, caramelo, café, cola y combinaciones de los mismos, en particular la combinación de mentol y caramelo.

En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del gusto en la composición es sucralosa (por ejemplo en ausencia de otros edulcorantes, saborizantes o agentes de enmascaramiento del sabor). En algunas realizaciones, la sucralosa puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de sucralosa de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,05 % p/v, de aproximadamente el 0,05 % p/v a aproximadamente el 0,10 % p/v, de aproximadamente el 0,10 % a aproximadamente 0,50 % p/v, de aproximadamente el 0,50 % a aproximadamente el 1,00 % p/v o más del 1,00 %. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente el 0,02 % p/v, aproximadamente el 0,05 % p/v, aproximadamente el 0,10 % p/v, aproximadamente el 0,20 % p/v o aproximadamente el 0,30 % p/v de sucralosa.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir adicionalmente otros ingredientes y componentes tales como un agente de tonicidad o un tampón. La frase "agente de tonicidad", como se usa en el presente documento, denota agentes de tonicidad farmacéuticamente aceptables. Los agentes de tonicidad se usan para modular la tonicidad de la formulación. La formulación puede ser hipotónica, isotónica o hipertónica. La isotonicidad se refiere en general a la presión osmótica de una solución normalmente con respecto a la del suero

sanguíneo humano. La formulación de acuerdo con la invención puede ser hipotónica, isotónica o hipertónica pero será preferentemente isotónica. Una formulación isotónica es un líquido o un líquido reconstituido a partir de una forma sólida, por ejemplo a partir de una forma liofilizada y denota una solución que tiene la misma tonicidad que alguna otra solución con la que se compara, tal como una solución salina fisiológica y el suero sanguíneo. Los agentes de tonicidad adecuados comprenden pero no se limitan a cloruro metálico (por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico), glicerina y cualquier componente del grupo de aminoácidos, azúcares, en particular glucosa. Los agentes de tonicidad se usan generalmente en una cantidad de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 500 mM. En una formulación preferida la cantidad de agente de tonicidad está en el intervalo de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un agente de tonicidad (por ejemplo cloruro sódico).

En algunas realizaciones, el agente de tonicidad en la composición es cloruro sódico. En algunas realizaciones, el cloruro sódico puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,10 % p/v a aproximadamente el 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de cloruro sódico de aproximadamente el 0,10 % p/v a aproximadamente el 0,20 % p/v, de aproximadamente el 0,20 % p/v a aproximadamente el 0,50 % p/v, de aproximadamente el 0,50 % p/v a aproximadamente el 0,75 % p/v, de aproximadamente el 0,75 % p/v a aproximadamente el 1,00 % p/v o más del 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente el 0,20 % p/v, aproximadamente el 0,30 % p/v, aproximadamente el 0,40 % p/v, aproximadamente el 0,50 % p/v o aproximadamente el 0,70 % p/v de cloruro sódico.

El término "tampón" como se usa en el presente documento denota un excipiente farmacéuticamente aceptable, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Los tampones farmacéuticamente aceptables preferidos comprenden pero no se limitan a tampones borato, tampones histidina, tampones citrato, tampones succinato, tampones acetato, tampones tartrato y tampones fosfato. Los tampones anteriormente mencionados se usan generalmente en una cantidad de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM, preferentemente de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM y más preferentemente de aproximadamente 10-20 mM.

En algunas realizaciones, el tampón en la composición es ácido cítrico (por ejemplo monohidrato de ácido cítrico) y/o fosfato sódico (por ejemplo heptahidrato dibásico de fosfato sódico). En algunas realizaciones, los tampones de ácido cítrico y/o fosfato sódico pueden estar presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente el 0,10 % p/v a aproximadamente el 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de ácido cítrico o de fosfato sódico de aproximadamente el 0,10 % p/v a aproximadamente el 0,20 % p/v, de aproximadamente el 0,20 % p/v a aproximadamente el 0,50 % p/v, de aproximadamente el 0,50 % p/v a aproximadamente el 0,75 % p/v, de aproximadamente el 0,75 % p/v a aproximadamente el 1,00 % p/v o más del 1,00 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente un 0,20 % p/v, aproximadamente un 0,30 % p/v, aproximadamente un 0,40 % p/v, aproximadamente un 0,50 % p/v o aproximadamente un 0,70 % p/v de ácido cítrico o de fosfato sódico.

El pH puede ajustarse a un valor de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 9,0 y preferentemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0 y todavía preferentemente de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,0 con un ácido o una base como se conoce en la técnica, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido cítrico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. El pH de las composiciones proporcionadas en el presente documento se ajusta a no menos de aproximadamente 4,0, 5,0 o 6,0 y no más de aproximadamente 8,5, 8,0 o 9,0. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un tampón. En otras realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente dos tampones.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden incluir un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un disolvente único (por ejemplo, agua). En las composiciones proporcionadas en el presente documento, pueden añadirse apropiadamente otros ingredientes similares o no similares eficientes de manera que se evite el deterioro del objeto de la presente invención.

En el presente documento se proporcionan composiciones (por ejemplo composiciones nasales tales como composiciones de pulverizador nasal) que incluyen ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico, un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con opcionalmente un conservante, opcionalmente un agente quelante, opcionalmente un agente de viscosidad, opcionalmente un agente de enmascaramiento del gusto y opcionalmente un agente de tonicidad y un tampón, como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende besilato de bepotastina.

En algunas realizaciones, la composición comprende besilato de bepotastina y es libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol. La composición puede incluir adicionalmente un conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente un 0,008 % p/v de cloruro de

En algunas realizaciones, la composición incluye un agente de enmascaramiento del gusto, por ejemplo, sucralosa. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 0,5 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 8 % p/v.

En algunas realizaciones, la composición nasal incluye aproximadamente un 0,0125 % p/v de cloruro de benzalconio, aproximadamente un 0,1 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV, aproximadamente un 0,1 % p/v de sucralosa, aproximadamente un 0,2 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 0,5 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 8 % p/v.

En algunas realizaciones, la composición nasal contiene solamente besilato de bepotastina, ácido cítrico, fosfato sódico, cloruro metálico, sucralosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo, de aproximadamente un 0,008 % p/v a aproximadamente un 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio, hidróxido sódico y agua. En algunas realizaciones, el cloruro metálico es cloruro sódico. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición nasal consiste en besilato de bepotastina, ácido cítrico, fosfato sódico, cloruro metálico, sucralosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo, de aproximadamente un 0,0125 % p/v a aproximadamente un 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio, hidróxido sódico y agua. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 0,5 % p/v a aproximadamente el 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente el 8 % p/v.

Un experto en la materia reconocerá que, en algunas realizaciones, los componentes de las composiciones detalladas anteriormente, salvo el principio activo, pueden retirarse o reemplazarse de acuerdo con las prácticas conocidas en la materia de las formulaciones farmacéuticas.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y/o síntomas asociados a los mismos. Los síntomas nasales incluyen síntomas conocidos por ser problemáticos para los pacientes con rinitis o sinusitis: picor nasal, rinorrea (nariz que moquea), congestión nasal (nariz congestionada) y estornudos. Como se usa en el presente documento, el término "rinitis" se refiere a la inflamación de las membranas de la mucosa nasal que resultan de, por ejemplo, un resfriado, gripe o alergias. La rinitis puede caracterizarse por uno o más síntomas similares al resfriado que incluyen, por ejemplo, rinorrea, estornudos, congestión nasal y secreción nasal aumentada. La rinitis puede incluir rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa y rinitis atrófica. Como se usa en el presente documento, el término "sinusitis" se refiere a la inflamación de los senos paranasales, que puede ser el resultado de una infección (por ejemplo, bacteriana, fúngica o vírica), de causas alérgicas o autoinmunes. Apréciase que las clasificaciones más nuevas de sinusitis pueden referirse a la afección como "rinosinusitis" ya que la inflamación de los senos típicamente no ocurre sin algo de inflamación de la nariz.

De acuerdo con la presente invención, la rinitis puede incluir generalmente cualquier inflamación de la membrana mucosa nasal. Los síntomas de la rinitis pueden incluir generalmente uno o más síntomas similares al resfriado que incluyen, por ejemplo, rinorrea, secreción nasal aumentada, congestión nasal, estornudos y catarro. La rinitis puede incluir también tanto la rinitis alérgica como la rinitis no alérgica. "Rinitis alérgica" se refiere a cualquier reacción alérgica de la mucosa nasal y puede incluir fiebre del heno (rinitis alérgica estacional) y rinitis perenne (rinitis alérgica no estacional). "Rinitis no alérgica" se refiere a la rinitis no alérgica eosinofílica que se encuentra en sujetos con ensayos de piel negativos y en aquellos que tienen numerosos eosinófilos en sus secreciones nasales. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento son útiles tratando la rinitis alérgica.

La sinusitis puede incluir una afección que es similar a la rinitis generalmente caracterizada por la inflamación de los senos paranasales. La sinusitis puede ser aguda (es decir, menos de cuatro semanas), subaguda (es decir, 4-12 semanas) o crónica (es decir, durante 12 semanas o más) y puede incluir tales síntomas como dolor de cabeza, dolor de la mandíbula superior y los dientes, hinchazón de los párpados y del tejido ocular y dolor superficial asociado a la compresión táctil de la nariz.

Para la administración nasal de las composiciones nasales, hay disponibles diversos dispositivos en la técnica para la generación de gotas, gotitas y pulverizadores. Por ejemplo, la composición de pulverizador nasal puede administrarse en las fosas nasales de un sujeto por medio de un cuentagotas (o una pipeta) que incluye un tubo

dispensador de vidrio, de plástico o de metal. Las gotitas finas y los pulverizadores pueden proporcionarse por un dispensador de bomba o una botella flexible intranasales como se conoce bien en la técnica.

Otros medios para transportar las composiciones nasales, tales como inhalación a través de un inhalador de dosis medidas (MDI), pueden usarse también de acuerdo con la presente invención. Varios tipos de MDI se usan regularmente para la administración por inhalación. Estos tipos de dispositivos pueden incluir MDI activados por respiración, inhaladores de polvo seco (DPI), cámaras espaciadoras/de sujeción en combinación con MDI y nebulizadores. El término "MDI" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de transporte por inhalación que comprende, por ejemplo, un cartucho que contiene un principio activo disuelto o suspendido en un propulsor opcionalmente con uno o más excipientes, una válvula de dosis medidas, un actuador y una pieza bucal. El cartucho se rellena normalmente con una solución o suspensión de un principio activo, tal como la composición de pulverización nasal y un propulsor, tal como uno o más hidrofluoroalcanos. Cuando el activador se presiona se aerosoliza una dosis medida de la solución para la inhalación. Las partículas que comprenden el principio activo se propulsan hacia la pieza bucal donde después pueden inhalarse por un sujeto.

Pueden usarse formulaciones acuosas o "húmedas" o bien formulaciones pulverizadas "secas" por aerosol no acuoso presurizadas propulsadas por el hidrofluoroalcano, cualquiera de las cuales puede contener un contador de dosis incorporado.

En una realización, el sistema de transporte es una bomba de pulverización de émbolo de dosis medidas. La bomba y el actuador están disponibles en el mercado (Aptar (Valois)) (bomba: VP7A/100 CS-20-AG 908EVAE2 EM24, pulverizador de 100 µl, engarce de 20 mm, longitud del tubo de inmersión 24 mm; cuerpo de polipropileno (PP), resorte de acero inoxidable 11R51 o 12R10, junta de etilén vinil acetato (EVA), férula de aluminio) (actuador: CB18 NAC/3/B Bepaule + CAP B25A, cuerpo de polipropileno). En una realización, la bomba se acopla a un cuello de un envase que contiene la composición de besilato de bepotastina farmacéutica. Los métodos de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, un sello engarzado al envase, un acoplamiento atornillado en las roscas que coinciden del envase, la depresión de una bomba con tapa a presión en contacto con el envase, etc. El anterior sistema de transporte puede estar físicamente modificado, por ejemplo, para adaptar botellas específicas para una composición de pulverización nasal, etc. En una realización, un kit contiene la bomba, el envase y las instrucciones para usar para tratar a un paciente con la composición de besilato de bepotastina desvelada.

Después de envasar apropiadamente la composición de pulverización nasal en una botella flexible, por ejemplo, la composición nasal puede administrarse intranasalmente a una o ambas cavidades nasales del sujeto a una dosificación deseada. Por ejemplo, el tubo dispensador de plástico puede colocarse apropiadamente en una fosa nasal del sujeto. La botella flexible puede entonces aplastarse para que la composición de pulverización nasal se aerosolice en una fina neblina de gotitas y se difunda a lo largo de la mucosa nasal del sujeto. La frecuencia de dosificación de la composición de pulverización nasal puede variar dependiendo de las necesidades personales o médicas del sujeto. Generalmente, las frecuencias de dosificación pueden variar de aproximadamente una vez al día, por fosa nasal a aproximadamente cuatro veces al día. Una dosis típica puede contener, por ejemplo, dos pulverizaciones por fosa nasal dos veces al día.

Los siguientes ejemplos ilustran ciertas realizaciones específicas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Composición de concentraciones de placebo y principios de pulverizador nasal de besilato de bepotastina

Ingrediente	Función	Placebo (% p/v)	2,0 % (% p/v)	4,0 % (% p/v)	6,0 % (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	--	2,00	4,00	6,00
Acido cítrico, USP	Tampón	0,10	0,10	0,10	0,10
Heptahidrato de tampón fosfato sódico dibásico, USP	Tampón	0,70	0,70	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,65	0,35	0,20	0,10
Sucralosa, USP	Agente de enmascaramiento del gusto	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol, USP	Agente de enmascaramiento del gusto	0,35	0,35	0,35	0,35
Hidroxipropilmetilcelulosa (E4M) USP	Agente de viscosidad	0,10	0,10	0,10	0,10
Cloruro de benzalconio, NF, USP	Conservante	0,005	0,005	0,005	0,005

Ingrediente	Función	Placebo (% p/v)	2,0 % (% p/v)	4,0 % (% p/v)	6,0 % (% p/v)
Hidróxido sódico 2N, NF	Ajustador de pH	Ajuste de pH a 6,8			
Agua purificada	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen			

Las composiciones de la Tabla 1 fallaron pasar el Ensayo de Eficiencia de Conservación USP 51.

Ejemplo 2

Composición de concentraciones de placebo y principios de pulverizador nasal de besilato de bepotastina

Componente y Normativa calificativa (y Calidad, si es aplicable)	Función	Placebo (% p/v)	2,0 % (% p/v)	4,0 % (% p/v)	6,0 % (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	---	2,00	4,00	6,00
I monohidrato de ácido cítrico, USP	Tampón	0,10	0,10	0,10	0,10
Heptahidrato de fosfato sódico dibásico, USP	Tampón	0,70	0,70	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,70	0,40	0,30	0,20
Sucralosa, NF	Agente de enmascaramiento del gusto	0,10	0,10	0,10	0,10
Hidroxipropilmetilcelulosa (E15LV), USP	Agente de viscosidad	0,10	0,10	0,10	0,10
Edetato disódico, USP	Agente quelante	0,02	0,02	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio (50 %), NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125	0,0125	0,0125
Hidróxido sódico 2N, NF	Ajustador de pH	Ajuste de pH a 6,8			
Agua purificada, USP	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen			

Las composiciones de la segunda tabla (Ejemplo 2) pasaron satisfactoriamente el Ensayo de Eficiencia de Conservación USP 51; sin desear quedar ligado a teorías específicas, esto se debió probablemente a la concentración aumentada de cloruro de benzalconio en el Ejemplo 2 (del 0,005 % en el Ejemplo 1 frente al 0,0125 % en el Ejemplo 2) y/o la presencia de EDTA en esta formulación.

Ejemplo 3 Agentes de enmascaramiento del sabor

Se realizó un estudio de laboratorio para identificar ingredientes que empíricamente podrían enmascarar el gusto amargo del principio activo besilato de bepotastina. Se usó un modelo de amargor sustituto para evaluar la capacidad de cada combinación de los ingredientes de enmascarar el gusto amargo. Para estos experimentos, se usó la cafeína como el agente amargo sustituto y se mezcló con los ingredientes de la formulación tales como sorbitol y sucralosa; sal; tampones citrato y fosfato; y agentes saborizantes de naranja, mandarina y limón. Basándose en los resultados de gusto de la matriz de formulación, la sucralosa y el sorbitol tenían el mayor impacto en el amargor en comparación con los otros ingredientes.

En una realización, el pH de las suspensiones de pulverización nasal de bepotastina se optimizó a un pH objetivo de 6,4 con el tampón fosfato. Este pH estaba en el intervalo del coeficiente de partición octanol-agua máximo, que se predice que da las mejores condiciones para que la molécula penetre a través de las membranas celulares.

Las muestras de ensayo sin esterilizar se evaluaron siguiendo los requerimientos de la eficiencia antimicrobiana en USP <51> para los productos de categoría 2. Los resultados de la eficacia de conservación antimicrobiana (USP <51>) indicaron que las formulaciones cumplen los requerimientos de la USP (datos no mostrados).

Se realizaron estudios de estabilidad química para determinar si la formulación lograría químicamente una vida útil comercialmente práctica. Se realizaron estudios a 25 °C y a 40 °C en botellas de vidrio ámbar impermeable a la humedad. Los resultados de estabilidad de 6 meses a temperatura elevada demostraron que las formulaciones serían posiblemente estables a temperatura ambiente durante un periodo de vida útil comercialmente práctico (datos no mostrados).

Las formulaciones son como sigue. La formulación 1 y el placebo, con intervalos de concentración y para una realización específica, respectivamente, se presentan en las siguientes dos tablas: Formulación 1 y placebo (intervalos de concentración)

Componente y Normativa calificativa (y Calidad, si es aplicable)	Función	Principio (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	0,5-8,00	--
Hidroxipropilmetilcelulosa (E15LV)	Agente de viscosidad	0,01-1,00	0,01-1,00
Monohidrato de ácido cítrico	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Heptahidrato de fosfato sódico dibásico	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Cloruro sódico	Agente de tonicidad	0,9 con principio al 0,5 % 0,4 con principio al 2,00 %-3,00 % 0,3 con principio al 4,00 % 0,2 con principio al 6,00 % 0,1 con principio al 8,00 %	0,70
Sucralosa	Agente de enmascaramiento del gusto	0,10-1,00	0,10-1,00
EDTA, USP	Agente quelante	0,005-0,100	0,005-0,100
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,002-0,200	0,002-0,200
NaOH 2N	Ajustador de pH	pH de 4,0-9,0	pH de 4,0-9,0
Agua purificada	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen

Formulación 1 y placebo (concentraciones específicas)

Ingrediente	Función	Principio (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	4,00	--
Hidroxipropilmetilcelulosa (E15LV)	Agente de viscosidad	0,10	0,10
Monohidrato de ácido cítrico	Tampón	0,10	0,10
Heptahidrato de fosfato sódico dibásico	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico	Agente de tonicidad	0,30	0,70
Sucralosa	Agente de enmascaramiento del gusto	0,10	0,10
EDTA, USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125
NaOH 2N	Ajustador de pH	pH hasta 6,8	pH 6,8
Agua purificada	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen	Cuanto sea posible hasta el 100 % de volumen

5

La formulación 2 y el placebo, con intervalos de concentración y para una realización específica, respectivamente, se presentan en las siguientes dos tablas:

Formulación 2 y placebo (intervalos)

Componente y Normativa calificativa (y Calidad, si es aplicable)	Función	Principio (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	0,5-8,00	--
AVICEL® CL-611, RC-581 o RC-591 (mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), NF	Agente de suspensión	0,5-2,5	0,5-2,5

Componente y Normativa calificativa (y Calidad, si es aplicable)	Función	Principio (% p/v)	Placebo (% p/v)
Polisorbato 80, Nf	Agente de suspensión	0,005-0,050	0,005-0,050
Heptahidrato de fosfato sódico dibásico, USP	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,9 con principio al 0,5 % 0,4 con principio al 2,00 %-3,00 % 0,3 con principio al 4,00 % 0,2 con principio al 6,00 % 0,1 con principio al 8,00 %	0,80
Edetato disódico, USP	Agente quelante	0,005-0,100	0,005-0,100
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,002-0,200	0,002-0,200
Hidróxido sódico 2N, NF	Ajustador de pH	Ajuste pH a 4,0-9,0	Ajuste pH a 4,0-9,0
Agua purificada, USP	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 %	Cuanto sea posible hasta el 100 %

Formulación 2 y placebo (específicos)

Ingrediente	Función	Principio (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio	4,00	--
AVICEL® CL-611 (mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), NF	Agente de suspensión	2,00	2,00
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,015	0,015
Heptahidrato de fosfato sódico dibásico, USP	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,30	0,80
Edetato disódico, USP	Agente quelante	0,020	0,020
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,020	0,020
Hidróxido sódico 2N, NF	Ajustador de pH	Ajuste de pH a 6,4	Ajuste de pH a 6,4
Agua purificada, USP	Disolvente	Cuanto sea posible hasta el 100 %	Cuanto sea posible hasta el 100 %

- 5 Los datos del ensayo de eficacia de conservación antimicrobiana asociada para cada una de Formulación 1 y Formulación 2, los datos de estabilidad de 12 meses tanto a 25 °C como a 40 °C para la Formulación 1 y los datos de estabilidad de 4 meses tanto a 25 °C como a 40 °C para la Formulación 2, se determinaron que proporcionan eficiencia de conservación satisfactoria y son estables durante un periodo de vida útil comercialmente práctico (datos no mostrados). La bepotastina se monitorizó para las impurezas durante la evaluación de la estabilidad. La única impureza encontrada fue el precursor éster de etilo de la bepotastina de la síntesis de bepotastina. Tras la solvatación y el envejecimiento de la formulación, el grupo éster de etilo en la molécula de bepotastina se hidroliza para formar el fármaco de bepotastina.

EJEMPLO CLÍNICO 1**SEGURIDAD Y EFICIENCIA DEL PULVERIZADOR NASAL DE BESILATO DE BEPOTASTINA AL 2 %, AL 4 %, AL 6 % EN UNA CÁMARA DE EXPOSICIÓN AMBIENTAL**

- 20 Un estudio clínico de intervalo de dosis en grupos paralelos de doble enmascaramiento controlado con placebo aleatorizado se realizó para evaluar la seguridad y la eficiencia después de una dosificación única (1 dosis) y después de múltiples dosificaciones dos veces al día (BID) durante ocho días con pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2 %, al 4 % y al 6 %, la Formulación 1, en comparación con el pulverizador nasal de placebo para tratar los síntomas de la rinitis alérgica estacional (SAR) en un modelo de cámara de exposición medioambiental (EEC). También se hicieron evaluaciones farmacocinéticas (PK).

Se compararon tres dosis diferentes de pulverizador nasal de besilato de bepotastina con el placebo por informe evento adverso (AE), descubrimientos de examinación física, medidas de electrocardiograma (ECG), parámetros de laboratorio y parámetros PK y por respuestas informadas por el sujeto en un cuestionario.

5 El personal de estudio en la Visita de Detección inicial (Visita 1) recogió demografías del sujeto, historial médico, información de medicación conjunta, signos vitales, criterios de inclusión/exclusión revisados y se llevaron a cabo exámenes físicos y nasales, evaluación de ECG y un ensayo de punción cutánea en cada sujeto para una respuesta positiva al alérgeno de ambrosía.

10 En la Visita 2 los sujetos se expusieron a polen de ambrosía a una concentración media de 3500 ± 500 partículas/m³ y se grabaron las puntuaciones de los síntomas individuales antes de entrar la EEC y cada 30 minutos durante aproximadamente tres horas después de la entrada a la EEC.

15 Los síntomas nasales, oculares y no nasales individuales se calificaron en una escala de 4 puntos de 0-3, sin evaluaciones de media unidad. La Puntuación de Síntomas Nasales Total (TNSS) era la suma de la puntuación de 4 síntomas nasales (picor nasal, moqueo nasal, congestión nasal, estornudos) con una TNSS máxima de 12 unidades. Los sujetos deben alcanzar una TNSS instantánea de 6 unidades de un máximo de 12 unidades en cualquier sujeto grabadas diariamente en una tarjeta durante el periodo de exposición de tres horas para inscribirse en el estudio en la Visita 2.

20 En la Visita 3 (un mínimo de 3 días después de la Visita 2), un subconjunto de aproximadamente 35 sujetos que se calificaron en la Visita 2 se aleatorizaron y empezaron extracciones de sangre PK en la clínica que se produjeron en más de 24 horas para las dosificaciones de besilato de bepotastina placebo, 2 %, 4 % o 6 %, (usando una relación de aleatorización de 1:1:1:1). Había aproximadamente nueve sujetos en cada uno de los cuatro grupos de
25 tratamiento. Las muestras de sangre para las evaluaciones de PK se extrajeron cada 90 minutos (pre-dosis). A los sujetos se les dosificó y se recolectaron muestras de sangre adicionales a 10, 20, 30 y 45 minutos después de la dosis y a 1, 1,25, 2, 3, 4, 6, 10 y 12 horas después de la dosis mientras seguían en la clínica. Los sujetos volvieron el día siguiente para una extracción de sangre PK 24 horas posteriores a la dosis. Las extracciones de sangre PK a 1, 1,25, 2, 3, 4, 6, 10 y 12 horas después de la dosis estaban dentro de una ventana de ± 1 minuto y a 24 horas
30 después de la dosis estaban dentro de una ventana de ± 60 minutos.

Todos los sujetos que se calificaron en la Visita 2 volvieron a la clínica para la Visita 4 después de un periodo de lavado mínimo de diez días. En la Visita 4, los sujetos grabaron los síntomas individuales nasales y oculares en escalas de unidad 0-3 antes de entrar a la EEC y cada 30 minutos durante las dos primeras horas mientras
35 estaban en la EEC, incluyendo justo antes de la dosificación. Los sujetos se dosificaron y se calificaron los síntomas a 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la dosis y después cada hora durante el tiempo que quedaba hasta diez horas después de la dosis. Los sujetos que asistieron a la Visita 3 se mantuvieron en el mismo tratamiento que se les asignó en la Visita 3 durante el resto del estudio. Durante la Visita 4, los 32 sujetos que asistieron a la Visita 3 tuvieron una extracción de sangre para las evaluaciones de PK antes de la dosis y hasta cinco
40 puntos de tiempo después de la dosis en los puntos de tiempo de muestreo escasos para las evaluaciones de PK recomendadas para el Comité de Supervisión de Datos y Seguridad (DSMB). Al final de la Visita 4, los sujetos grabaron las puntuaciones de los síntomas nasales de reflexión, resumiendo su opinión subjetiva de cada puntuación de síntomas nasales y oculares (la misma escala de 0-3 unidades), durante el periodo después de la dosificación entero en la EEC. El tiempo total que los sujetos se quedaron en la cámara durante la Visita 4 era
45 aproximadamente de 14 horas, durante los que se recogieron los datos de los síntomas nasales y oculares solamente durante las primeras doce horas.

Al final de la Visita 4, a los sujetos se dio la dosis de la tarde en la clínica. A los sujetos se les dio suficiente producto de investigación (IP) para continuar la dosis BID en casa (es decir, dosificación por la mañana y por la tarde
50 aproximadamente al mismo tiempo) empezando la mañana después de completar la Visita 4 y continuando BID hasta volver a la EEC para la Visita 5. Después de 7 (+2 días) de instilación BID en casa, los sujetos volvieron a la EEC sin haber dosificado la mañana de la Visita 5. Los sujetos informaron a la clínica aproximadamente nueve horas después de su última dosis y aproximadamente una hora antes de entrar a la EEC. Después de dos horas en la EEC, o aproximadamente dos horas después de su última dosis en casa, los sujetos se dosificaron mientras estaban
55 en la EEC. Los procedimientos en la Visita 5 eran generalmente los mismos que se llevaron a cabo en la Visita 4. Tras completarse la Visita 5, los sujetos completaron un breve cuestionario de satisfacción y tolerancia del producto de investigación y más tarde, se dieron de alta del estudio clínico.

60 Todas las concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 4 % y 6 %) se concluyeron siendo generalmente seguras basándose en los perfiles de evento adverso, la evidencia mínima de acumulación de fármaco como se refleja en los parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, AUC, etc.) obtenidos al principio y al final de un periodo de ocho días de dosificación BID y por la ausencia de descubrimientos de exámenes físicos y nasales anormales significativos, los resultados de ECG o los resultados del laboratorio clínico.

65 Las concentraciones en plasma de bepotastina fueron medibles en todos los sujetos en las tres dosis que se estudiaron. Los datos del análisis de PK no compartimental de la concentración en plasma de bepotastina mostraron

que la bepotastina se absorbió rápidamente de los pulverizadores nasales y la vida media era corta. Los valores para los parámetros $T_{\max}$, K_{el} y $T_{1/2}$ eran similares para los tres niveles de dosis. Los valores medios AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y $C_{\max}$ eran aproximadamente dos o tres veces mayores para las dosis del 4 % y del 6 % en comparación con la dosis del 2 %. No había aumento significativo en estos parámetros para la dosis del 5 % en comparación con la

El muestreo de sangre PK escaso se usó en las Visitas 4 y 5. Los parámetros de PK después de una dosis única en la Visita 4 eran comparables con los parámetros obtenidos para la subpoblación PK después de una única dosis IP fuera de la EEC en la Visita 3. Los valores de AUC_{0-t} y $C_{\max}$ aumentaron con la dosis, y los valores $T_{\max}$ de la mediana ocurrieron en 1,25 horas para todos los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina. El $T_{1/2}$ medio para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % era ligeramente inferior en la Visita 4 que en la Visita 3; sin embargo, los valores estaban dentro del alcance de los otros. En la Visita 5, después de ocho días de dosificación, los valores $T_{\max}$ de la mediana eran 1,25 horas para las tres dosis, similares a los valores después de una dosis única. Los valores de $C_{\max}$ eran similares a aquellos de la Visita 4 para las 3 dosis y $AUC_{0-t(ss)}$ (es decir, la exposición sistémica medida en el presunto estado estacionario para AUC después de ocho días de dosificación BID) en la Visita 5 era comparable con AUC_{0-inf} después de una dosis única en la Visita 4. Globalmente, la PK del pulverizador nasal de besilato de bepotastina en las dosis del 2 %, del 4 % y del 6 % era similar después de una dosis única y en el estado estacionario; en consecuencia no parecía haber ningún efecto inhibitorio o inductor en la PK de la bepotastina después de múltiples dosificaciones BID durante 8 días.

El modelo PK/PD que se construyó para describir el pulverizador nasal de besilato de bepotastina sugiere que el fármaco muestra una PK durante el intervalo de dosis estudiado. Basándose en la modelización PK/PD, se predijo que un pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % o al 6 % con un régimen de dosificación BID sería eficiente. Con ambas de estas concentraciones de pulverizador nasal, se predijo que las concentraciones medias se mantendrían por encima del EC50 durante la duración del intervalo de dosificación empezando con la segunda dosis. En el estado estacionario, las concentraciones medias para estos regímenes de dosificación se predijeron que excederían el EC75 más del 50 % del intervalo de dosificación y se asocian de esta manera con una alta probabilidad de eficiencia. Por lo tanto, la dosificación dos veces al día se apoyó para pruebas clínicas futuras.

El pulverizador nasal de besilato de bepotastina produjo mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de síntomas nasales totales instantáneos (iTNSS) en la Visita 4 (después de una dosis única) así como en la Visita 5 (después de ocho días de dosificación BID) con las formulaciones del 4 % y del 6 %. El pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % produjo mejoras consistentes y estadísticamente significativas sobre el placebo en las Visitas 4 y 5. El pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 6 % también produjo mejoras estadísticamente significativas sobre el placebo en la Visita 4, pero no en la Visita 5, aunque se vio una tendencia hacia la significancia en esta visita. El pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 6 % también mostró una mejora de 1,19 unidades en el valor medio de los mínimos cuadrados (LS) del cambio desde la línea de base para la iTNSS con respecto al placebo en la Visita 5, mientras que el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2 % no produjo mejoras estadísticamente significativas sobre el placebo.

La medida de eficiencia primaria (iTNSS) mostró una aparición relativamente rápida de la acción cuando se evaluó mediante punto de tiempo para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % (0,5 horas después de la dosis) en comparación con una aparición de 4,0 horas después de la dosis para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina del 6 % en la Visita 4, una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de tratamiento de placebo para cada concentración de besilato de bepotastina que, una vez logrado, se sostuvo a lo largo del periodo de observación (nueve horas después de la dosis para ambas formulaciones) en la EEC.

Estos resultados apoyan un beneficio consistente para reducir los síntomas nasales para ambas formulaciones al 4 % y al 6 % de pulverizador nasal de besilato de bepotastina en la EEC. Esta conclusión se apoya por sus resultados de iTNSS muy similares con las pulverizaciones nasales de besilato de bepotastina al 4 % y al 6 % para las poblaciones de intento de tratamiento (ITT) y Por Protocolo.

Los resultados para la puntuación de síntomas nasales totales reflexivos (rTNSS), las puntuaciones instantáneas sumadas de 3 síntomas nasales (picor nasal, moqueo nasal y estornudos; iT3NSS) y síntomas oculares totales instantáneos (iTOSS), mostraron que los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 4 % y al 6 % produjeron mejoras estadísticamente significativas desde la línea de base en rTNSS e iT3NSS en la Visita 4 y en la Visita 5 y en iTOSS en la Visita 4, cuando se compara con el pulverizador nasal de placebo.

Los resultados para los síntomas nasales individuales mostraron que los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina, cuando se consideran juntos, produjeron una mejora estadísticamente significativa en el picor nasal en la Visita 4 y en la Visita 5 y en el moqueo nasal y los estornudos en la Visita 4 cuando se compara con el placebo. El pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % produjo una mejora estadísticamente significativa para todos los síntomas nasales (picor nasal, moqueo nasal, congestión nasal y estornudos) en la Visita 4 y en la Visita 5 y el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 6 % produjo una mejora estadísticamente significativa en el picor nasal en la Visita 4 y en la Visita 5 y en el moqueo nasal y los estornudos en la Visita 4.

Todas las concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 4 % y 6 %) eran generalmente seguras y bien toleradas hasta ocho días de dosificación BID. El laboratorio clínico, los signos vitales, las exámenes físicos y nasales y los descubrimientos de seguridad del ECG eran similares a lo largo de todos los grupos de tratamiento, incluyendo el placebo.

En resumen, ambos pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 4 % y al 6 % produjeron con consistencia una mejora comparada con el placebo en los síntomas nasales y oculares individuales o sumados de la rinitis alérgica producida por la exposición a altas concentraciones de aerosoles de polen de ambrosía en la EEC después de una única dosis (Visita 4) o después de ocho días de dosificación BID (Visita 5). La aparición de la mejora estadísticamente significativa en los síntomas nasales u oculares en la EEC con ambos pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 4 % y al 6 % se observó tan pronto como 30 minutos después de la dosificación (tan pronto como 10 minutos después de la dosificación para la mejora estadísticamente significativa del picor nasal con pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % en la Visita 4), con una respuesta más rápida con respecto al placebo en la Visita 4 en comparación con la Visita 5. La modelización PK/PD para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 4 % y al 6 % estaba de acuerdo con estos descubrimientos, prediciendo que ambas formulaciones tenían alta probabilidad de eficiencia cuando se dosifican BID. El pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2 % puede tener eficiencia modesta.

EJEMPLO CLÍNICO 2

SEGURIDAD Y EFICIENCIA DEL PULVERIZADOR NASAL DE BESILATO DE BEPOTASTINA EN EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA ESTACIONAL DURANTE UN ENSAYO CLÍNICO DE EXPOSICIÓN NATURAL (EN CAMPO)

Se realizó un estudio de intervalo de dosificación para evaluar la seguridad y la eficiencia de los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina, Formulación 1, en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (SAR) en sujetos con un historial demostrado de alergia al polen de cedro de montaña. Era un estudio de paciente externo de dos semanas en grupos paralelos controlado con placebo de doble enmascaramiento aleatorizado llevado a cabo en seis sitios clínicos con sujetos masculinos y femeninos (de 12 a 78 años de edad) con SAR y un historial demostrado de alergia al polen de cedro de montaña. Las demografías de los 601 sujetos inscritos estaban bien equilibradas entre los cuatro grupos de tratamiento, con 363/601 (60,4 %) de sujetos femeninos y 238/601 (39,6 %) sujetos masculinos. La edad de los sujetos media era 40,5 años (intervalo de 12-78 años de edad). Una subpoblación PK evaluable (93 sujetos) era ligeramente más joven, con una edad media de 36,1 años (intervalo de 13-74 años de edad) y con 19/93 (20,4 %) de sujetos PK en el intervalo de edad adolescente de 13-17 años de edad. Los sujetos inscritos eran principalmente blancos (547/601 sujetos, 91,0 %) y 243/601 sujetos (40,4 %) informaron de sí mismos como hispanos o latinos. Todos los sujetos eran sensibles por el ensayo de punción dérmica al polen de cedro de montaña.

Un Periodo de Experimentación de 7-10 días se mejoró para cada sujeto a partir de una visita de exploración y una visita de aleatorización. Los sujetos se evaluaron inicialmente en la clínica con procedimientos de exploración que incluían la revisión de los criterios de inclusión/exclusión, exámenes físicos y nasales, ensayos de embarazo con suero y orina (para las mujeres en edad fértil), ensayos de punción dérmica para la sensibilidad al polen de cedro de montaña, provisión de muestras de sangre para los análisis clínicos de laboratorio y colección de demografías, historial médico y medicaciones anteriores y conjuntas. A los sujetos se les proporcionó una exploración diaria para grabar las puntuaciones de los síntomas nasales y oculares y se les dio un pulverizador nasal de placebo enmascarado únicamente para dosis BID desde la visita de exploración hasta la visita de aleatorización. Los sujetos grabaron cada signo o síntoma nasal y ocular en una escala de unidades 0-3 (0 = ausente [sin signos/síntomas presentes]; 3 =severo [signo/síntoma que es difícil de tolerar; produce interferencia con actividades de vida diaria y/o al dormir]). Cada síntoma nasal y ocular se grabó como una puntuación reflexiva (es decir, una puntuación de cómo se sintió el sujeto globalmente en el periodo desde la última dosificación de producto de investigación (IP) durante el Periodo de Experimentación o el Periodo de Tratamiento o, en el ejemplo de la primera dosis de placebo del Periodo de Experimentación, las primeras 12 horas aproximadas) y como una puntuación instantánea.

Los sujetos evaluaron y grabaron sus síntomas nasales (rinorrea [moqueo nasal], congestión nasal [nariz congestionada], picor nasal y estornudos) reflexivos e instantáneos cada 12 horas por la mañana (AM) y por la tarde (PM) así como sus síntomas oculares (picor de ojos, ojos llorosos/lagrimo y rojez de los ojos) reflexivos cada 12 horas AM y PM. La primera dosificación del pulverizador nasal del Periodo de Experimentación (placebo) se administró en la clínica y se grabaron los eventos adversos empezando con esta primera dosis.

El Periodo de Tratamiento fueron 14 días desde la visita de aleatorización (Día 0) hasta la visita del tratamiento final (Día 14[+1]) o la terminación temprana o la visita descontinuada. Los sujetos volvieron al sitio clínico el Día 0 con su pulverizador nasal de Periodo de Experimentación y el diario de exploración. Las puntuaciones de los síntomas nasales y oculares en los diarios de exploración de los sujetos se evaluaron para los niveles de síntomas totales e individuales. Los sujetos se calificaron y se aleatorizaron en pulverizadores nasales de besilato de bepotastina placebo o bien al 2 %, al 3 % o al 4 %. Los sujetos en la visita de aleatorización comenzaron la auto-administración

BID durante 14 días del producto de investigación de doble enmascaramiento.

Los sujetos evaluaron y grabaron sus síntomas nasales (rinorrea [moqueo nasal], congestión nasal [nariz congestionada], picor nasal y estornudos) reflexivos e instantáneos cada 12 horas AM PM así como sus síntomas oculares (picor de ojos, ojos llorosos/lagrimo y rojez de los ojos) reflexivos dos veces al día en un Diario de Periodo de Tratamiento. Los sujetos volvieron al sitio clínico el Día 14(+1) con su Diario de Periodo de Tratamiento e IP y se sometieron a monitorización de seguridad mediante exámenes físicos, exámenes nasales y grabando los signos vitales, las medicaciones conjuntas y los eventos adversos. Adicionalmente, los Investigadores clasificaron todos los síntomas nasales de los sujetos en TV2 para proporcionar una evaluación independiente del beneficio clínico otorgado por los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina. Todos los sujetos completaron también el Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis estandarizado (RQLQ[S]) el Día 0 y tras la salida del estudio.

El punto final de eficiencia primaria fue la mejora en la puntuación de los síntomas nasales totales reflexivos medios (rTNSS) desde la línea de base para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 % en comparación con la mejora desde la línea de base para el placebo. La mejora se evaluó durante el Periodo de Tratamiento de 2 semanas mediante estadísticos de análisis de covarianza (ANCOVA), con el cambio desde la línea de base como la variable dependiente, el tratamiento como un efecto fijo y la línea de base como covariable.

La población de análisis primaria predefinida fue la población de intento de tratamiento (ITT) con datos observados (sin imputar) solamente y la población ITT con la última observación llevada hacia delante (LOCF) y la población Por Protocolo fueron poblaciones alternativas examinadas para la robustez de los datos.

Los valores rTNSS medios de línea de base variaban desde 9,96 unidades hasta 10,11 unidades de unas posibles 12 unidades a lo largo de todos los grupos de tratamiento. Los resultados rTNSS sobre el Periodo de Tratamiento de dos semanas usando las puntuaciones de los síntomas nasales medios AM y PM medios eran estadísticamente superiores al placebo para las tres formulaciones de pulverizadores nasales de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) tanto para la población ITT con datos observados solamente ($P \leq 0,05$) (Figura 1) como para la población ITT con LOCF ($P \leq 0,05$). Independientemente, la mejora de rTNSS para las tres formulaciones de pulverizadores nasales de besilato de bepotastina también era estadísticamente superior tanto para los valores AM y los valores PM medios considerados separadamente tanto para la población ITT con datos observados solamente ($P \leq 0,05$ para los valores AM medios, $P \leq 0,05$ para los valores PM medios) como para la población ITT con LOCF ($P \leq 0,05$ para los valores AM medios, $P \leq 0,05$ para los valores PM medios) indicativos de una dosis de efecto plató poblado con todas las concentraciones ensayadas de besilato de bepotastina. Cuando se examinaron los cambios en los resultados de rTNSS por día para la población ITT con datos observados solamente (Figura 1), se encontró que los tres pulverizadores nasales de besilato de bepotastina eran estadísticamente superiores al placebo mediante análisis ANCOVA tan pronto como después de la primera dosis. Los valores rTNSS medios en todos los grupos de tratamiento (incluyendo placebo) eran mayores en tiempos de calificación PM que en tiempos de calificación AM.

Los cambios desde la línea de base en los valores medios AM y PM medios para la Puntuación de Síntomas Nasales Totales Instantáneos (iTNSS) adicionalmente eran estadísticamente superiores por estadísticos ANCOVA para las tres concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) en comparación con los cambios del placebo desde la línea de base tanto en la población ITT con datos observados solamente ($P \leq 0,05$) (Figura 2) como en la población ITT con LOCF ($P \leq 0,05$). Cuando se examinan los cambios desde la línea de base en iTNSS para los valores medios AM y los valores medios PM independientemente, las tres concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) eran estadísticamente mayores que el placebo para los cambios desde la línea de base en los valores medios de iTNSS tanto para la población ITT con datos observados solamente ($P \leq 0,05$ para los valores AM medios, $P \leq 0,05$ para los valores PM medios) como para la población ITT con LOCF ($P \leq 0,05$ para los valores AM medios, $P \leq 0,05$ para los valores PM medios). Como con los valores rTNSS medios, los valores iTNSS medios en todos los grupos de tratamiento (incluyendo el placebo) eran mayores en tiempos de calificación PM que en tiempos de calificación AM.

Había diferencia numérica limitada (≤ 30 %) comparando los cambios desde la línea de base en los valores medios correspondientes iTNSS y rTNSS para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2 %, al 3 % y al 4 % con respecto al placebo. Los cambios desde la línea de base para las puntuaciones de iTNSS para los fármacos activos tratando SAR son generalmente más similares a los cambios del placebo desde la línea de base que de rTNSS. Esta relación era la más evidente para la pulverización nasal de besilato de bepotastina al 2 % y menos para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 3 % y al 4 %. Estos resultados sugieren que el pulverizador nasal de besilato de bepotastina en este intervalo de concentración puede tener una duración de acción mayor de 12 horas y posiblemente podría tener beneficios clínicos cuando se usa menos frecuentemente que BID. Tampoco hay un efecto de dosis evidente visto en iTNSS para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al final del Periodo de Tratamiento, indicativo de un efecto plató de la dosis poblado con todas las concentraciones ensayadas de pulverizador nasal de besilato de bepotastina.

Los cambios desde la línea de base en la puntuación de síntomas nasales sumados instantáneos medios para los tres síntomas nasales de estornudos, picor nasal y moqueo nasal (iT3NSS) se evaluaron para la población ITT con datos observados solamente mediante estadísticos ANCOVA con la presunción de que el besilato de bepotastina

como un antihistamínico puede tener efectos despreciables en la congestión nasal y el posible grado de beneficio clínico puede ser sustancialmente mayor para iT3NSS que para las puntuaciones de iTNSS relacionadas. Los cambios desde la línea de base en las puntuaciones medias iT3NSS se examinaron solamente para la población de análisis primaria.

5 Los cambios desde la línea de base en los valores medios AM y PM medios de iT3NSS para las formulaciones de pulverizadores nasales de besilato de bepotastina en comparación con los cambios del placebo desde la línea de base se calcularon por día. Los cambios de iT3NSS medios de AM y PM medios desde la línea de base por día durante el periodo de tratamiento, cuando se compara con los cambios de placebo fueron muy similares para los
10 tres pulverizadores nasales de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) con aquellos para los cambios de iTNSS medios AM y PM medios (comparar). La comparación favorable iT3NSS frente a iTNSS para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2 %, al 3 % y al 4 % sugiere que la mejora de la congestión nasal puede haber ocurrido con el tratamiento de pulverización nasal de besilato de bepotastina, como se desvela a continuación.

15 La diferencia sustancial de los valores medios AM y PM medios de iT3NSS para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina en comparación con el placebo al final del Periodo de Tratamiento de dos semanas (diferencia de medias LS del placebo = 0,53-0,58 unidades; Figura 3) que indica la mejora clínica para las puntuaciones de los tres síntomas nasales sumados se vio con los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina incluso aproximadamente 12 horas después de la última dosis de los sujetos con IP, indicativo de un
20 efecto de la dosis sostenido para todas las concentraciones ensayadas de pulverizador nasal de besilato de bepotastina.

Los cambios desde la línea de base en de los valores medios AM y PM medios para las puntuaciones de los síntomas nasales individuales reflexivos (síntoma r-nasal) y las puntuaciones de los síntomas nasales individuales (síntoma i-nasal) se evaluaron mediante análisis ANCOVA para las tres concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) en comparación con los cambios del placebo desde la línea de base en la población ITT con datos observados solamente. En general, todos los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) eran estadísticamente mejores que el placebo para la mejora tanto en las
25 puntuaciones reflexivas como instantáneas con cada uno de los síntomas nasales de picor nasal, congestión nasal, moqueo nasal y estornudos, con la excepción de que los resultados para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % solamente tendían hacia la significancia estadística para la mejora en la congestión r-nasal o la congestión i-nasal.

Todas las concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) eran estadísticamente mejores que el placebo para el cambio desde la línea de base con los valores medios AM y PM medios en la población ITT con los datos observados solamente para el picor r-nasal ($P \leq 0,05$) y los r-estornudos y el moqueo r-nasal ($P \leq 0,05$) así como el picor i-nasal, los i-estornudos y el moqueo i-nasal ($P \leq 0,05$). Las mejoras de unidades en el cambio desde la línea de base en comparación con la mejora de unidades desde la línea de base para el placebo fueron similares para todas las concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina para las
40 puntuaciones reflexivas para estos tres síntomas nasales (0,16-0,22 unidades, 0,22-0,27 unidades y 0,19-0,22 unidades, respectivamente) y para las puntuaciones instantáneas también (0,17-0,19 unidades, 0,13-0,18 unidades y 0,18-0,23 unidades, respectivamente).

Los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2 % y al 3 % eran estadísticamente mejores que el placebo para el cambio desde la línea de base con los valores medios AM y PM medios en la población ITT con datos observados solamente tanto para la congestión r-nasal ($P \leq 0,05$) como para la congestión i-nasal ($P \leq 0,05$). Como se ha mencionado previamente, los valores medios AM y PM medios con pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % no fueron estadísticamente mejores que el placebo para la mejora de la congestión r-nasal o la congestión i-nasal, aunque la formulación de besilato de bepotastina al 4,0 % tendía hacia la significancia en ambos
50 ejemplos. Las mejoras de unidades en el cambio desde la línea de base en comparación con la mejora de unidades desde la línea de base para el placebo para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina fueron menores para la congestión nasal en comparación con los otros síntomas nasales individuales, que varían de 0,09 a 0,17 unidades para la congestión r-nasal y de 0,09 a 0,14 unidades para la congestión i-nasal.

Los investigadores que participaron evaluaron los síntomas nasales individuales de los sujetos (picor nasal, estornudos, moqueo nasal y congestión nasal) cuando volvieron a su sitio clínico respectivo el Día 14(+1), el final del Periodo de Tratamiento. El cambio desde la línea de base para la formulación de pulverización nasal de besilato de bepotastina al 2 % en comparación con el cambio de placebo desde la línea de base era estadísticamente significativo para cada uno de los cuatro síntomas nasales individuales clasificados: picor nasal $P \leq 0,05$; estornudos
60 $P \leq 0,05$; moqueo nasal $P \leq 0,05$; y congestión nasal $P \leq 0,05$. La mejora de unidades media a través de estos cuatro síntomas nasales para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2 % en comparación con el cambio de placebo desde la línea de base también era similar para los síntomas nasales individuales reflexivos como se clasifica por los sujetos (intervalo de 0,18-0,27 unidades) y como se clasifica al final del Periodo de Tratamiento por los Investigadores (intervalo de 0,18-0,28 unidades).

65

Los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 3 % y al 4 % fueron menos eficaces como se juzga por las evaluaciones de los Investigadores. Solamente el cambio desde la línea de base en el valor medio del moqueo nasal fue estadísticamente significativo para la formulación de besilato de bepotastina al 3 % en comparación con el cambio en el placebo desde la línea de base ($P \leq 0,05$); todos los otros valores medios clasificados por los Investigadores para los síntomas nasales individuales no fueron estadísticamente diferentes del placebo para los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 3 % o al 4 %.

La puntuación compuesta reflexiva para los síntomas oculares (rOCSS) eran las puntuaciones sumadas del picor ocular, el enrojecimiento ocular y el lagrimeo/ojos llorosos. Para inscribirse en la prueba del polen de cedro de montaña, los sujetos tenían una rOCSS media de 4 unidades de unas 9 unidades posibles de línea de base, con la línea de base definida como la puntuación media para cualquier 3 de los 4 días antes de RV (Día 0) más las puntuaciones de rOCSS en la mañana del Día 0. De esta manera, la línea de base era una media de siete valores y este criterio de inclusión era equivalente a un valor agregado de 28 unidades de unas 63 unidades posibles. También se definió de forma prospectiva una subpoblación de sujetos con síntomas oculares “adecuados”, interpretados para ser un valor de línea de base medio de al menos 6 unidades de unas 9 unidades posibles.

Para los valores medios AM y PM medios de rOCSS para la población ITT con LOCF, todas las concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) de nuevo eran estadísticamente superiores por análisis ANCOVA ($P \leq 0,05$) para el cambio desde la línea de base en comparación con el cambio de placebo desde la línea de base durante el Periodo de Tratamiento de 2 semanas, con diferencias unitarias del placebo durante el Periodo de Tratamiento de 2 semanas de 0,37-0,53 unidades.

La subpoblación sujeto dentro de la población ITT (usando LOCF) con síntomas oculares “adecuados” (significa sujetos con un valor rOCSS medio de línea de base de 6 o más unidades de unas 9 unidades posibles) representaba 337/601 (56,1 %) de los sujetos. Para esta subpoblación sujeto, los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2 % y al 3 % eran estadísticamente superiores por análisis ANCOVA ($P \leq 0,05$) para el cambio desde la línea de base en comparación con el cambio de placebo desde la línea de base, con diferencias unitarias del placebo durante el Periodo de Tratamiento de 2 semanas que eran más grandes (0,53-0,72 unidades) que las vistas en la población ITT con LOCF completa. En contraste, el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4 % tendía hacia la significancia estadística cuando se compara con el placebo para una subpoblación de “síntoma adecuado” y mostró una diferencia unitaria sobre el placebo de 0,34 unidades.

Los cambios desde la línea de base en los valores medios AM y PM para las puntuaciones de los síntomas oculares individuales reflexivos (síntoma r-ocular) se evaluaron independientemente para las tres concentraciones de pulverizador nasal de besilato de bepotastina (2 %, 3 % y 4 %) en comparación con los cambios del placebo desde la línea de base en la población ITT con datos observados solamente. En general, el efecto más fuerte se vio en el picor ocular con efectos limitados en el enrojecimiento ocular y el lagrimeo/ojos llorosos y con ligeramente mayor mejora vista en los valores medios AM con respecto a los valores medios PM para las puntuaciones de los síntomas oculares individuales.

Los sujetos inscritos completaron la herramienta Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis estandarizado (RQLQ(S)) el Día 0 y el Día 14(+1) para evaluar el impacto de sus síntomas alérgicos en las funciones diarias. Cada pregunta se puntuó en una escala del 0 al 6, con las preguntas agrupadas en 7 dominios (3-7 preguntas por dominio) de acuerdo con el tipo de pregunta que se pregunta. El cambio medio en la puntuación total dentro de cada dominio se comparó entre las respuestas de los sujetos en el grupo de tratamiento con placebo y el grupo de tratamiento con pulverizador nasal de besilato de bepotastina, sin hacer corrección del número de preguntas por dominio o del número de comparaciones pareadas de las puntuaciones de dominios medias entre los grupos de tratamiento de placebo y de pulverizador nasal de besilato de bepotastina. Se reconoce que la comparación de las puntuaciones totales dentro de cada dominio entre los grupos de tratamiento produce la misma estadística que comparando las puntuaciones medias por pregunta en un dominio, pero la comparación de las puntuaciones totales dentro de cada dominio da lugar a una varianza más grande y por lo tanto disminuye la oportunidad de identificar la significancia estadística.

Los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina al 2 % y al 4 % produjeron mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo para cada dominio en el RQLQ(S), la significancia estadística para cada dominio fue $P \leq 0,05$. Las diferencias en las puntuaciones de RQLQ(S) por dominio eran menos significativas para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 3 %; la significancia estadística se demostró solamente para el dominio de problemas prácticos ($P \leq 0,05$) y el dominio de los síntomas nasales ($P \leq 0,05$), mientras que tres dominios distintos (actividades, sueño y síntomas oculares) tendían hacia la significancia para la formulación de pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 3 %.

Había 93 sujetos en la subpoblación PK que proporcionaron extracciones de sangre antes de la dosis y en seis puntos de tiempo después de la dosis (15 minutos, 30 minutos y 1, 2, 4 y 6 horas). De estos, había 23, 24 y 22 sujetos en los grupos de tratamiento de pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 %, respectivamente, que proporcionaron muestras de sangre para la determinación de parámetros PK. El tiempo hasta los niveles de bepotastina máximos en sangre ($t_{\text{máx}}$) era similar para todos los pulverizadores nasales de besilato de

- bepotastina el Día 0 y el Día 14(+1) y estaba en el intervalo de 1,2-1,6 horas después de la dosis. En $t_{\text{máx}}$, la concentración en plasma máxima de bepotastina en RV ($C_{\text{máx}}$) era 19,9, 25,6 y 38,0 ng/ml en RV para la dosificación con pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 % respectivamente y era 25,4, 32,2 y 43,8 ng/ml el Día 14(+1) para la dosificación con pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 %, respectivamente. Estos niveles en plasma máximos son aproximadamente proporcionales a la dosis, con media e 4,7 ng/ml/mg de besilato de bepotastina administrado en RV y 5,7 ng/ml/mg de besilato de bepotastina administrado el Día 14(+1); esto representa aproximadamente un aumento del 20 % en los niveles en el plasma sanguíneo de bepotastina en el estado estacionario después de 2 semanas de dosificación BID.
- El área bajo la curva de concentración en tiempo (AUC) del último punto de tiempo de recolección de muestra de sangre (seis horas después de la dosis) fue $AUC_{0-6 \text{ h}} = 78,5, 107,5 \text{ y } 146,9 \text{ ng-h/ml}$ en RV para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 %, respectivamente y fue $AUC_{0-6 \text{ h}} = 102,8, 121,4 \text{ y } 172,7 \text{ ng-h/ml}$ en TV2 RV para el pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 2,0 %, al 3,0 % y al 4,0 %, respectivamente. Como con los niveles en plasma máximos, la $AUC_{0-6 \text{ h}}$ media era aproximadamente un 20 % en el estado estacionario después de dos semanas de dosificación BID en comparación con la $AUC_{0-6 \text{ h}}$ en RV.
- El número de AE y el tratamiento de AE emergentes (TEAE) fue similar en todos los grupos de tratamiento. De forma similar, el número de TEAE clasificado por severidad a través de todos los grupos de tratamiento fue similar para todos los grupos de tratamiento, como fue el número de TEAE clasificados por relación con IP. El perfil de AE también fue similar al placebo para todas las formulaciones de pulverización nasal de besilato de bepotastina salvo por una preponderancia del gusto informado como un AE en los grupos de tratamiento de pulverización nasal de besilato de bepotastina. El gusto en los grupos de tratamiento de pulverización nasal de besilato de bepotastina no estaba relacionado con la dosis.
- Hubo tres sujetos que tenían erosiones de las fosas nasales de grado 1 al final del estudio en la visita del Día 14(+1) (1 de cada uno de los grupos de tratamiento del pulverizador nasal de placebo, del pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 3,0 % y del pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4,0 %) y 1 sujeto en el grupo de tratamiento placebo con una erosión de las fosas de grado 2. No hubo ulceraciones o perforaciones observadas por ningún sujeto en el estudio del polen de cedro de montaña y la permeabilidad nasal aumentó en todos los grupos de tratamiento durante el curso del Periodo de Tratamiento de dos semanas.
- Basándose en los análisis PK de los niveles de bepotastina en plasma para los 93 sujetos PK evaluables en este estudio, de quienes 69 sujetos usaron un pulverizador nasal que contiene besilato de bepotastina como IP, la concentración en plasma de besilato de bepotastina en la población de estudio PK tenía picos en 1,2-1,6 horas después de la dosificación tanto después de una dosis única (Día 0) como después de 2 semanas de dosificación BID (Día 14(+1)); los parámetros PK ($C_{\text{máx}}$, $AUC_{0-6 \text{ h}}$) fueron aproximadamente proporcionales a la dosis, con exposición sistémica tan alta como $C_{\text{máx}} = 38,0 \text{ ng/ml}$ y $AUC_{0-6 \text{ h}} = 146,9 \text{ ng-h/ml}$ después de una dosis única de pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4,0 %; y los datos PK sugirieron que los niveles en plasma en estado estacionario de bepotastina después de 2 semanas de dosificación BID son aproximadamente un 20 % mayores que las vistas después de una dosis única.
- Los AE del gusto en los grupos de tratamiento de pulverizador nasal de besilato de bepotastina adicionalmente se calificaron como leves y no hubo respuesta a la dosis evidente para el gusto entre los pulverizadores nasales de besilato de bepotastina. Los AE más comunes fueron gusto, epistaxis, dolor epifaríngeo y quemado del sitio de aplicación. No hubo cambios clínicamente significativos o anomalías observadas entre los grupos de tratamiento como se evaluó por monitorización de ECG, exámenes físicos o signos vitales. Hubo tres sujetos que tenían erosiones de las fosas nasales de grado 1 al final del estudio en la visita del Día 14(+1) (1 de cada uno de los grupos de tratamiento del pulverizador nasal de placebo, del pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 3,0 % y del pulverizador nasal de besilato de bepotastina al 4,0 %) y 1 sujeto en el grupo de tratamiento placebo con una erosión de las fosas de grado 2 el Día 14(+1). No hubo ulceraciones o perforaciones observadas durante el estudio y la permeabilidad nasal aumentó en todos los grupos de tratamiento durante el curso del Periodo de Tratamiento de dos semanas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina en una concentración del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluida con al menos un excipiente farmacéuticamente compatible, siendo la composición libre de sorbitol o sustancialmente libre de sorbitol y formulada como un pulverizador nasal donde la composición comprende adicionalmente un agente potenciador de la viscosidad a una concentración del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.
2. La composición de la reivindicación 1 donde la concentración de bepotastina es del 2,00 % al 4,00 % inclusive.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 donde el agente de potenciación de la viscosidad es una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
4. La composición de las reivindicaciones 1-2 donde el agente de potenciación de la viscosidad es un éter de celulosa soluble en agua que tiene un contenido de metoxilo del 28-30 %, un contenido de hidroxipropilo del 7-12 % y una viscosidad del 2 % en solución de 12-18 mPa·s.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que comprende adicionalmente al menos un tampón farmacéuticamente compatible, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente de suspensión opcional y un agente de enmascaramiento del gusto opcional.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde la sal de bepotastina farmacéuticamente aceptable es besilato.
7. Una composición farmacéutica que comprende besilato de bepotastina, heptahidrato de fosfato sódico dibásico, cloruro sódico, edetato disódico, cloruro de benzalconio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), monohidrato de ácido cítrico y un agente de enmascaramiento del gusto, donde la concentración de besilato de bepotastina es del 0,5 % p/v al 8,00 % p/v; la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de cloruro sódico es del 0,10 % p/v al 1,0 % p/v; la concentración de edetato disódico es del 0,005 % p/v al 0,100 % p/v; la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,002 % p/v al 0,200 % p/v; la concentración de HPMC es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v; la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v al 1,00 % p/v; y la concentración del agente de enmascaramiento del gusto es del 0,01 % p/v al 1,00 % p/v.
8. La composición de la reivindicación 7 donde la concentración de besilato de bepotastina es del 4,00 % p/v, la concentración de heptahidrato de fosfato sódico dibásico es del 0,70 % p/v, la concentración de cloruro sódico es del 0,30 % p/v, la concentración de edetato disódico es del 0,020 % p/v, la concentración de cloruro de benzalconio es del 0,020 % p/v, La HPMC es HPMC E15 LV y la concentración de dicha HPMC E15 LV es del 0,10 % p/v, la concentración de monohidrato de ácido cítrico es del 0,10 % p/v y el agente de enmascaramiento del gusto es sucralosa y la concentración de la misma es del 0,10 % p/v.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7-8 siendo libres de sorbitol o sustancialmente libres de sorbitol.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7-9 teniendo pH 4-9.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 7-10 teniendo pH 6,8.
12. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-11 para usar en un método para la administración nasal para tratar al menos uno de rinitis, inflamación mucosa asociada a la rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados a la rinitis, a la inflamación mucosa asociada a la rinitis, a la sinusitis o a la rinosinusitis.
13. La composición para usar de la reivindicación 12 donde la rinitis incluye rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa y rinitis atrófica.
14. La composición para usar de cualquiera de las reivindicaciones 12-13 donde la composición se formula como un pulverizador nasal, unas gotas nasales, unas gotitas nasales o combinaciones de los mismos.
15. La composición para usar de cualquiera de las reivindicaciones 12-14 donde la composición se administra nasalmente por un inhalador de dosis medidas (MDI) seleccionado del grupo que consiste en un MDI accionado por la respiración, un inhalador en polvo seco, unas cámaras espaciadoras/de sujeción en combinación con un MDI y un nebulizador.

FIG. 1

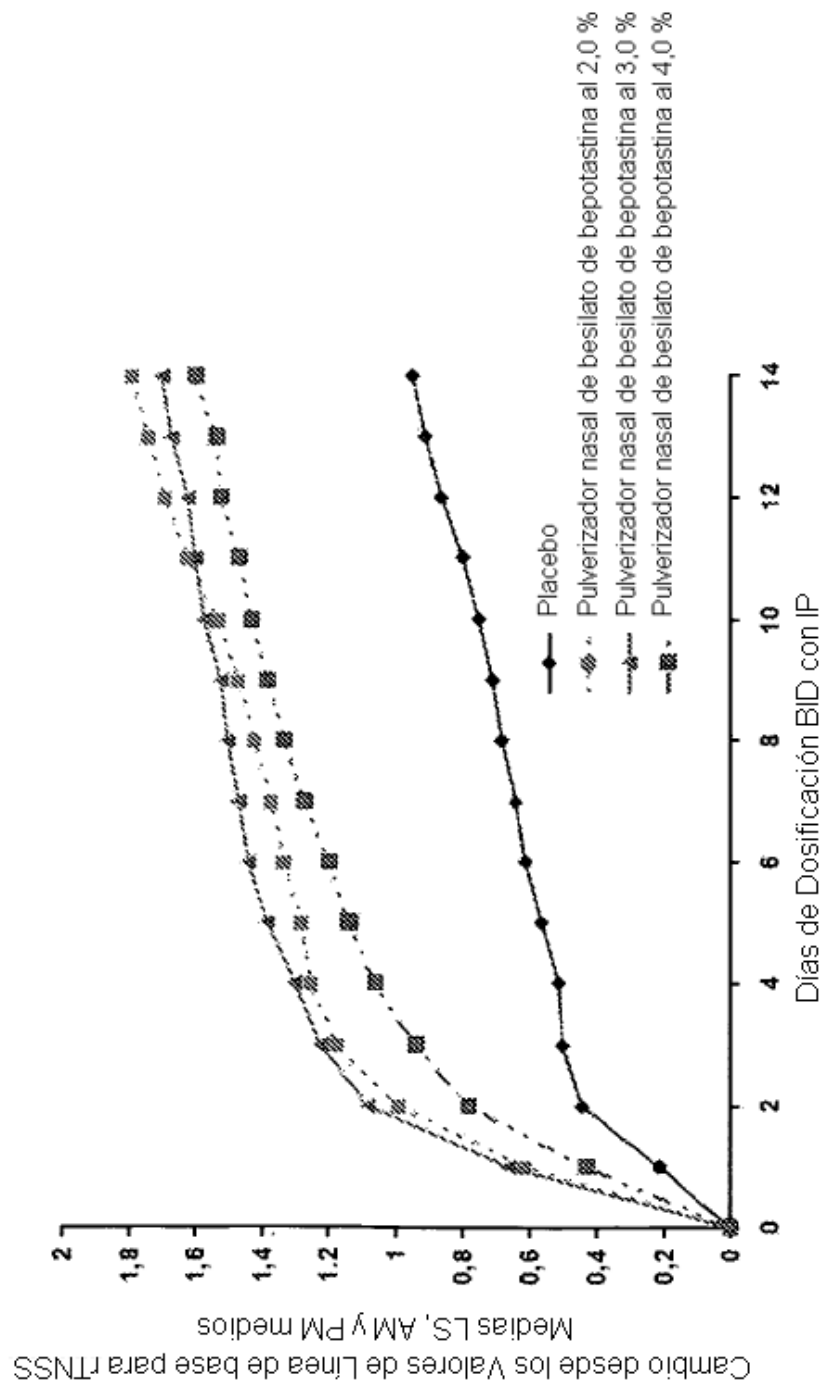


Figura 1. Cambio de rTNSS de AM y PM medios desde la Línea de Base por día

FIG. 2

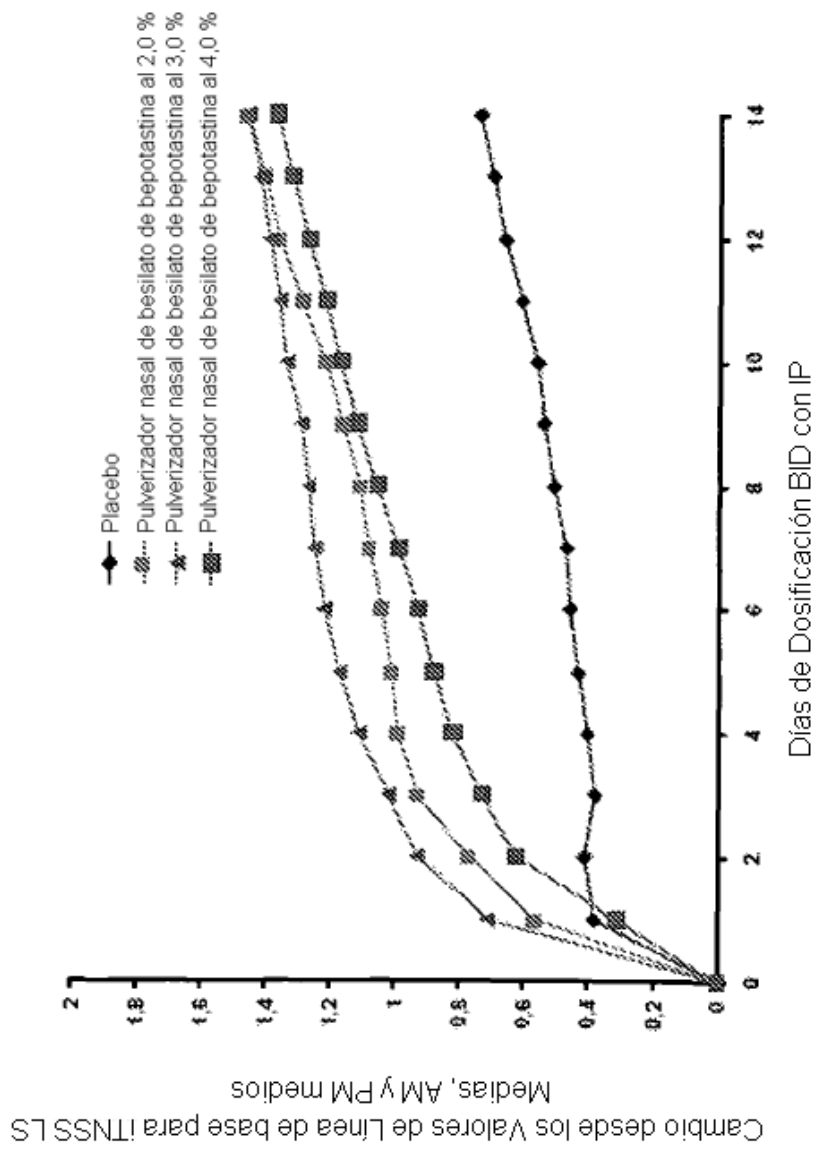


Figura 2. Cambio de iTNSS de AM y PM medios desde la Línea de Base por día

FIG. 3

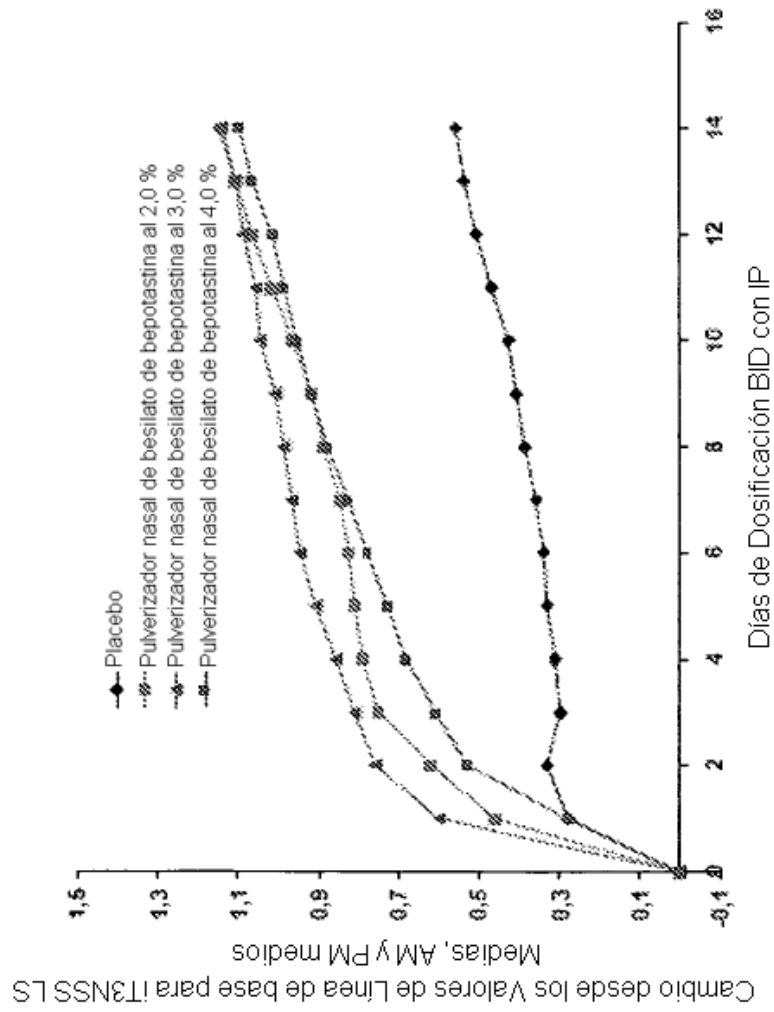


Figura 3. Cambio de iT3NSS de AM y PM medios desde la Línea de Base por día