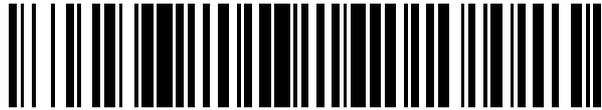


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 029**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61M 11/04** (2006.01)  
**A61M 11/06** (2006.01)  
**A61M 15/00** (2006.01)  
**A61M 15/08** (2006.01)  
**A61P 27/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2012 E 12797884 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2788001**

54 Título: **Formulación nasal**

30 Prioridad:

**07.12.2011 US 201161567893 P**  
**19.12.2011 GB 201121812**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2016**

73 Titular/es:

**TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS  
R & D, INC. (100.0%)  
41 Moores Road  
Frazer, Pennsylvania 19355, US**

72 Inventor/es:

**ZENG, XIAN-MING;  
LY, JADE CHING-YING y  
DALVI, MUKUL C**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 560 029 T3

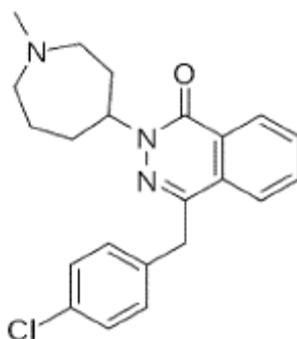
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

## Formulación nasal

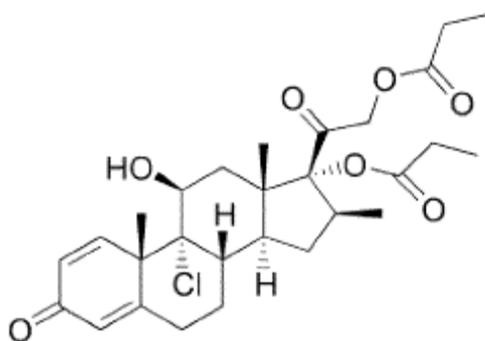
Esta invención se refiere a una formulación nasal y en particular a una formulación nasal que contiene azelastina y dipropionato de beclometasona.

- 5 La azelastina es un conocido antagonista del receptor de histamina H<sub>1</sub> y se clasifica como un potente compuesto anti-alérgico que actúa a largo plazo. Tiene la siguiente estructura química:



- 10 La azelastina se administra por vía nasal y está indicada para el tratamiento tanto de la rinitis alérgica estacional (p. ej., fiebre del heno) como de la rinitis alérgica perenne. El producto comercial en el mercado que contiene azelastina es Rhinolast® Nasal Spray. Esta formulación contiene hidrocloreto de azelastina, ácido cítrico y agua. La formulación se administra desde un dispensador de bombeo.

El dipropionato de beclometasona (BDP) es un glucocorticoide conocido y tiene la siguiente estructura química:



- 15 El BDP se puede administrar también por vía nasal y, cuando se administra de esta manera, está indicado para la prevención y el tratamiento de la rinitis alérgica, incluyendo la fiebre del heno. El producto comercial en el mercado que contiene BDP es Beconase® Hayfever Nasal Spray. Esta formulación contiene Avicel RC 591 (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), dextrosa anhidra, cloruro de benzalconio (añadido como una solución de cloruro de benzalconio), alcohol fenilético, polisorbato 80 y agua purificada. La formulación se administra a través de una bomba dosificadora y atomizante y un aplicador nasal.

- 20 El documento WO 2005/027839 describe la combinación de un antihistamínico, por ejemplo azelastina, y un esteroide, por ejemplo BDP. Es beneficioso administrar azelastina y BDP en combinación con el fin de aumentar la comodidad del paciente y por lo tanto el cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, el documento WO 2005/027839 no se dirige específicamente a la combinación de azelastina y BDP y no proporciona ninguna orientación general sobre formulaciones ni ninguna consideración sobre la formulación de esta combinación específica. Por otra parte, las vías de administración para las diferentes realizaciones incluyen la administración tópica, transdérmica, nasal y sistémica (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, por inhalación, rectal, bucal, vaginal, intraperitoneal, intraarticular, oftálmica u oral) y no hay ninguna orientación particular sobre formulaciones nasales.

El documento GB 2389 530 describe una preparación que comprende hidrocloreto de azelastina y dipropionato de beclometasona.

- 30 El documento WO 2012/048867 describe un dispositivo de pulverización nasal y el documento WO 2008/023018 describe un accionador para un inhalador.

Sigue existiendo por lo tanto, la necesidad de formulaciones adecuadas para la administración de este producto de combinación.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una formulación de una solución para administración nasal que comprende azelastina, dipropionato de beclometasona, un co-disolvente, ácido clorhídrico y un propelente HFA (hidrofluoroalcano), en donde la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 6:1 a 15:1.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

la Fig. 1 muestra una vista esquemática en perspectiva en corte transversal de un dispositivo de pulverización nasal convencional tal como se utiliza con la presente invención; y

la Fig. 2 muestra los resultados de un estudio de estabilidad de 21 días de una formulación según la presente invención.

Los dispositivos de pulverización nasal incluyen dispositivos de dosis unitarias (un solo uso) que tienen mecanismos tipo jeringa y dispositivos de dosis medidas destinados a múltiples ciclos de utilización. Los dispositivos de dosis unitaria son apropiados para la administración de ciertos medicamentos tales como vacunas, mientras que los dispositivos de dosis medidas son más adecuados para los regímenes de dosificación a largo plazo, por ejemplo para el tratamiento de la rinitis. Los dispositivos de dosis medidas comercialmente disponibles indicados antes en la presente memoria comprenden un vial que contiene una suspensión acuosa del medicamento. El vial está provisto de una bomba de accionamiento manual adaptada para atomizar las dosis medidas de la formulación del medicamento para administrar a la cavidad nasal. Otros ejemplos de este tipo de dispositivo de pulverización nasal incluyen Flixonase® (propionato de fluticasona, GSK), Nasacort AQ® (triamcinolona acetónido, Sanofi-Aventis) y Nasonex® (furoato de mometasona monohidrato, Schering-Plough).

Aunque los dispositivos de pulverización nasal, que tienen bombas de accionamiento manual han alcanzado cierto éxito en el mercado, tienen una serie de inconvenientes. Por ejemplo, las bombas accionadas manualmente tienen una fuerza de accionamiento relativamente grande que, para algunos usuarios, tales como las personas muy jóvenes y los ancianos, puede ser difícil de alcanzar de manera repetible. Las variaciones en la aplicación de la fuerza de accionamiento pueden llevar a algunos usuarios a recibir dosis de medicamento con características de pulverización inferiores a las óptimas. Por otra parte, las pulverizaciones nasales de base acuosa tienden a sufrir goteo post-nasal que es un problema particular para la azelastina, ya que tiene un sabor fuerte y desagradable.

Para abordar los problemas asociados con estos dispositivos conocidos de pulverización nasal de dosis medidas, los presentes inventores han reemplazado la bomba de accionamiento manual con un cartucho de aerosol presurizado. Un cartucho de aerosol típico comprende un vial cilíndrico que contiene el medicamento. El medicamento es típicamente un ingrediente activo junto con un propelente adecuado. El medicamento puede estar en la forma de una solución o una suspensión en el propelente y se pueden añadir excipientes para facilitar la disolución del ingrediente activo (por ejemplo, co-disolventes) o para estabilizar la suspensión (por ejemplo, tensioactivos). El vial está provisto de una válvula dosificadora que tiene un vástago de la válvula que se extiende axialmente. El desplazamiento del vástago de la válvula con respecto al vial provoca la dispensación de una dosis medida de la formulación del medicamento en forma de aerosol. En comparación con las bombas accionadas manualmente, los cartuchos de aerosoles presurizados requieren fuerzas de accionamiento bajas, proporcionan características consistentes del aerosol, y no tienen el problema de goteo post-nasal.

Sin embargo, un problema importante para proporcionar una formulación combinada de azelastina y BDP es que el BDP es un éster y por lo tanto es inestable en presencia de ácidos o bases (es bien conocido que los ésteres se hidrolizan hasta el ácido libre en presencia de ácido o base) y la azelastina es una molécula básica. La azelastina ha sido comercializada como la sal hidrocioruro, pero el problema es que la sal hidrocioruro no es soluble en una formulación de HFA/etanol.

Una opción tomada en el campo de los medicamentos inhalables ha sido formular el BDP como una suspensión. Ventide® es una formulación de una suspensión de BDP y sulfato de salbutamol. El salbutamol tiene que estar presente como la sal sulfato porque el salbutamol es básico y podría desestabilizar el BDP. Para resolver este problema, el producto contiene una sal de salbutamol insoluble en lugar de la base libre soluble. Es decir, el formulador decidió utilizar una suspensión para resolver el problema de la inestabilidad química. Sin embargo, las formulaciones de suspensiones son menos estables físicamente que las soluciones y tienen tendencia a aglomerarse y también a bloquear el orificio estrecho en el bloque del vástago del dispositivo.

Se ha encontrado ahora que se puede preparar un producto de combinación que contiene estos ingredientes activos proporcionando una relación definida con precisión de azelastina a ácido de tal modo que la azelastina sea a la vez soluble en HFA/etanol y que no degrade químicamente al BDP, permitiendo que el producto sea formulado como una solución. Esto permite que la combinación de azelastina y BDP sea formulada ventajosamente como una formulación de una solución en HFA.

Es necesario administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo. La azelastina está presente preferiblemente en una cantidad que proporciona una dosis por actuación de 0,1-1 mg, más preferiblemente 0,3-0,8

mg. La formulación contendrá típicamente 0,20-1,00 % de azelastina, calculado como la base libre y basado en el peso total de la formulación. El BDP está presente preferiblemente en una cantidad que proporciona una dosis por actuación de 10-200 g, más preferiblemente 30-100 g. La formulación contendrá típicamente 0,02-0,60 % de BDP basado en el peso total de la formulación.

- 5 La formulación contiene azelastina que está presente en la forma tanto de azelastina base libre como de sal de azelastina. Esta forma de azelastina se prepara combinando la azelastina base libre con un ácido. El ácido es ácido clorhídrico, y por lo tanto la sal es la sal hidrocloreuro. La relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 6:1 a 15:1, preferiblemente de 9:1 a 12:1. Esto proporciona mejoras adicionales en la estabilidad. En una realización alternativa, pero menos preferida, la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 9:1 a 10:9, o de 2,5:1 a 4:1. Se cita una relación molar en lugar de un valor de pH porque una solución en HFA proporciona un entorno no acuoso que hace inapropiada una medida de pH.

Típicamente, se utiliza ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo ácido clorhídrico 12 N. Un ejemplo de una formulación adecuada que utiliza ácido clorhídrico 12 N es el siguiente:

Componente	Cantidad (% p/p)	Cantidad por envase (mg)
Azelastina, base libre	0,406	41,45
BDP	0,169	17,20
HCl 12 N	0,008-0,039	0,79-3,95
Etanol deshidratado	7,998	815,56
HFA 134a	c.s.	c.s.
Total	100	10,200

- 15 Las cantidades de ácido clorhídrico añadidas a la formulación varían de 0,007-0,018 % p/p, que corresponden a una relación de 15:1 a 6:1. La cantidad de ácido se puede variar dentro de este intervalo para proporcionar otras relaciones. El efecto es que la azelastina está presente en la forma tanto de azelastina base libre como de una sal de azelastina con ácido clorhídrico, la sal hidrocloreuro.

- 20 El agua presente en la formulación puede acelerar la degradación y por lo tanto es preferible tener niveles bajos de agua. Preferiblemente el agua está presente a 0,01-0,20 % en peso, más preferiblemente 0,02-0,05 % en peso, basado en el peso total de la formulación.

- 25 El propelente de la solución farmacéutica de la presente invención es un propelente hidrofluoroalcano (HFA), más preferiblemente un propelente HFA seleccionado de P134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), P227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) o mezclas de los mismos. Se pueden añadir otros gases hidrofluorocarbonos, hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, butano o dimetiléter) para modificar las características del propelente según se requiera. Sin embargo, es preferible que P134a y/o P227 sean los únicos propelentes presentes y lo más preferiblemente que P134a sea el único propelente presente. El propelente constituye preferiblemente de 80 % a 99 % p/p, más preferiblemente de 90 a 98 % p/p, basado en el peso total de la solución.

- 30 El co-disolvente está presente con el fin de solubilizar los ingredientes activos. El co-disolvente es preferiblemente un alcohol alifático C<sub>2-6</sub>, tal como etanol o alcohol isopropílico, y preferiblemente etanol. El co-disolvente está presente en una cantidad suficiente para disolver los medicamentos presentes en la formulación y para mantener los medicamentos disueltos durante el período de tiempo y las condiciones experimentadas por los productos en aerosol comerciales. Preferiblemente, el disolvente está presente en una cantidad que evite la precipitación del ingrediente activo incluso a temperaturas por debajo de -20 °C. El co-disolvente está presente típicamente a 1-20 % p/p, más preferiblemente 6-15 % p/p y lo más preferiblemente 7-10 % p/p, basado en el peso total de la solución. Una realización particularmente preferida utiliza etanol en un intervalo de 1 -20 % p/p, más preferiblemente 6-15 % p/p y lo más preferiblemente 7-10 % p/p, basado en el peso total de la solución.

- 40 En una realización específica de la presente invención, la solución farmacéutica comprende azelastina, dipropionato de beclometasona, etanol, ácido clorhídrico y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos.

En una realización preferida, la formulación de la presente invención comprende azelastina, dipropionato de beclometasona, etanol, ácido clorhídrico y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos, en donde la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 6:1 a 15:1.

Una formulación de una solución preferida según la presente invención comprende 0,20-1,00 % de azelastina, calculado como la base libre, 0,02-0,6 % p/p de dipropionato de beclometasona, 1 % a 20 % p/p de etanol, ácido clorhídrico y 80 a 99 % p/p de propelente, en donde los porcentajes en peso se basan en el peso total del aerosol en solución y la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 6:1 a 15:1. Una solución particularmente preferida consiste esencialmente en estos componentes y más preferiblemente la solución consiste en estos componentes.

La solución farmacéutica de la presente invención preferiblemente está sustancialmente libre de tensioactivos. Los tensioactivos se añaden a menudo a las suspensiones para estabilizar la suspensión. Sin embargo, puesto que la formulación de la presente invención es una solución, no es necesario ningún tensioactivo. Sin embargo, se pueden tolerar pequeñas cantidades sin que afecten negativamente a la formulación. Preferiblemente, la formulación no contiene más de 0,0005 % p/p de un tensioactivo basado en el peso total de la solución. Las formulaciones preferidas no contienen ningún tensioactivo. Se cree que la presencia de una cantidad significativa de un tensioactivo es indeseable para las formulaciones en solución de dipropionato de beclometasona porque se cree que los tensioactivos tales como ácido oleico y lecitina promueven la degradación química del ingrediente activo cuando este último se disuelve en la mezcla del propelente y etanol.

La formulación de la presente invención se pretende que sea utilizada para la profilaxis y/o el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (incluyendo la fiebre del heno) y de la rinitis perenne.

La solución farmacéutica de la presente invención se puede preparar disolviendo la cantidad deseada de los ingredientes activos/ácido en la cantidad deseada de co-disolvente acompañada de agitación o sonicación. El cartucho de aerosol se puede llenar entonces utilizando métodos convencionales de llenado en frío o de llenado a presión.

La presente invención proporciona también un dispositivo de pulverización nasal para la administración de una solución farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas, en donde la solución farmacéutica es la formulación descrita en la presente memoria. Preferiblemente, el dispositivo comprende un cartucho de aerosol presurizado que incluye un vial que contiene la solución farmacéutica, incluyendo además el cartucho de aerosol una válvula dosificadora que tiene un vástago de la válvula; y un accionador para el cartucho de aerosol, incluyendo el accionador un bloque de vástago que tiene un receptáculo en el cual se recibe el vástago de la válvula de la válvula dosificadora del cartucho de aerosol y se coloca axialmente y siendo desplazable con respecto al vial del cartucho de aerosol para accionar la válvula dosificadora del cartucho de aerosol, un sumidero que se extiende por debajo del receptáculo, definiendo además el bloque de vástago un orificio de descarga para la solución farmacéutica y un canal de transferencia a través del cual una dosis dispensada de la solución farmacéutica es capaz de pasar desde el sumidero al orificio de descarga, en donde el accionador comprende además una salida de suministro para la nube de aerosol, estando dispuesto el orificio de descarga para dirigir la nube de aerosol a través de la salida de suministro.

El dispositivo comprende un cartucho de aerosol presurizado. Dichos cartuchos son conocidos en la técnica y están comercialmente disponibles. El cartucho de aerosol está compuesto típicamente de aluminio o de una aleación de aluminio. Las superficies internas del cartucho de aerosol pueden estar recubiertas con un polímero de fluorocarbono, tal como PTFE o FEP, opcionalmente junto con un polímero no fluorado para promover la adhesión, tal como PES. El cartucho incluye un vial que contiene una solución farmacéutica que comprende un ingrediente activo y un propelente. El cartucho de aerosol incluye además una válvula dosificadora que tiene un vástago de válvula desplazable axialmente con respecto al vial para provocar la dispensación de una dosis medida de la solución farmacéutica a través del vástago de la válvula. El dispositivo comprende también un accionador para el cartucho del aerosol incluyendo un bloque de vástago que tiene un receptáculo en el que se recibe el vástago de la válvula del cartucho de aerosol y se coloca axialmente, y siendo desplazable con respecto al vial del cartucho de aerosol para accionar la válvula dosificadora del cartucho de aerosol. El bloque de vástago define además una boquilla de descarga para la solución farmacéutica y un canal a través del cual una dosis dispensada de la solución farmacéutica es capaz de pasar desde el vástago de la válvula hasta el orificio de descarga. El accionador comprende además una salida de suministro, tal como una pieza para la nariz, para la nube de aerosol, estando dispuesto el orificio de descarga para dirigir la nube de aerosol a través de la salida de suministro.

Con referencia a la Fig. 1, un dispositivo 1 de pulverización nasal según la presente invención se basa en un inhalador presurizado de dosis medida convencional (pMDI), pero modificado para uso nasal en lugar de para inhalación por la boca. Por consiguiente, el dispositivo 1 comprende un accionador 2 con capacidad para un cartucho de aerosol 3 que contiene una solución farmacéutica para administración a la cavidad nasal de un usuario.

El cartucho de aerosol 3 está construido con un diseño y especificación estándar y comprende un cuerpo de un vial 4 sustancialmente cilíndrico que contiene la solución farmacéutica. El cartucho de aerosol 3 se carga con una solución farmacéutica como se ha descrito anteriormente en esta memoria. El cuerpo del vial 4 está provisto de un casquillo 5 que se pliega sobre un borde del cuerpo para sellar herméticamente la solución farmacéutica bajo presión.

El casquillo 5 del cartucho de aerosol 3 está provisto de una válvula dosificadora 6 diseñada para administrar una cantidad medida de la solución farmacéutica al usuario en cada actuación de la válvula 6. La válvula dosificadora 6 es de un tipo conocido disponible de fabricantes tales como Consort Medical plc y 3M Drug Delivery Systems. Véase el documento WO 99/47195 para detalles adicionales de la válvula dosificadora adecuada para uso en el dispositivo de la presente invención. La válvula 6 comprende generalmente una cámara de dosificación (no visible en la Fig. 1, pero que se muestra en el documento WO 99/47195) y un vástago 8 de la válvula en forma de un tubo estrecho que sobresale hacia fuera desde el casquillo 5. La válvula dosificadora 6 es accionada por el desplazamiento del vástago 8 de la válvula en el cuerpo de la válvula frente a la acción de un resorte de válvula para permitir que la cantidad medida de la solución farmacéutica salga de la cámara de dosificación a través del vástago 8. El componente propelente de la solución farmacéutica provoca la atomización del ingrediente activo mediante vaporización en la liberación a la atmósfera. La cámara de dosificación se recarga después con la solución farmacéutica cuando se permite que el vástago 8 de la válvula vuelva a su posición de partida bajo la acción del resorte de la válvula.

Con referencia adicional a la Fig. 1, el cartucho de aerosol 3 es recibido en el extremo abierto de un cuerpo 10 del accionador 2, con el vástago 8 de la válvula siendo recibido dentro y colocado axialmente mediante un bloque de vástago 11 del accionador 2. El cuerpo 10 del accionador es un componente de plástico moldeado y el bloque del vástago 11 está formado como una protuberancia que se extiende desde el extremo cerrado del cuerpo 10 del accionador. El bloque del vástago 11 incluye un receptáculo cilíndrico configurado para un ajuste de interferencia con el vástago 8 de la válvula del cartucho de aerosol 3. El cuerpo 10 del accionador define generalmente una porción tipo manguito que tiene una sección transversal sustancialmente circular, dentro de la cual la porción tipo manguito del cartucho de aerosol 3 es desplazable axialmente con respecto al bloque del vástago 11 y al vástago 8 de la válvula para accionar la válvula dosificadora 6. Una porción del cartucho de aerosol 3 en su extremo sin válvula queda expuesta durante el uso para que el usuario sea capaz de aplicar una presión manual para desplazar el cartucho de aerosol con respecto al vástago de la válvula.

Aunque es similar en los aspectos descritos anteriormente, el dispositivo de pulverización nasal 1 según la presente invención difiere de los inhaladores presurizados de dosis medida convencionales en que el cuerpo 10 del accionador define una salida de suministro en forma de una pieza para la nariz 12 (en lugar de una pieza para la boca) para la administración de la solución farmacéutica atomizada a la cavidad nasal. La salida de suministro puede ser una pieza tubular para la nariz adaptada para inserción en la fosa nasal, y un extremo circular de la pieza de la nariz puede tener un diámetro interior de 5 a 7,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 7,2 mm. La salida de suministro, el orificio de administración y el canal de transferencia pueden estar alineados entre sí, es decir que pueden tener ejes sustancialmente idénticos. El eje de la salida de suministro puede ser sustancialmente perpendicular, o estar en un ángulo de hasta 20° a la perpendicular, al cartucho de aerosol y al receptáculo del bloque del vástago. Preferiblemente un eje de la pieza de la nariz 12 define un ángulo de aproximadamente 80° con la porción tipo manguito del cuerpo 10 del accionador. La pieza de la nariz 12 se enfrenta directamente al bloque del vástago 11 para que una nube de aerosol producida en el vástago de la válvula pueda ser administrada a través de la pieza de la nariz 12 a la cavidad nasal.

El bloque del vástago 11 está moldeado con un orificio de descarga 17 que se enfrenta a la salida de suministro, y el orificio de descarga 17 está conectado fluidamente al receptáculo del bloque del vástago 11 para que la solución farmacéutica sea capaz de pasar desde el cartucho de aerosol a través de la pieza de la nariz 12, y hasta la cavidad nasal de un usuario. En la Fig. 1, se muestra que el bloque del vástago 11 tiene un canal 14 que se extiende desde un sumidero 15 debajo del receptáculo del bloque del vástago 11 hasta una abertura 16. El sumidero 15 es preferiblemente redondeado para ayudar a prevenir bloqueos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

Se preparó una formulación según la presente invención como sigue:

Componente	Cantidad (% p/p)	Cantidad por envase (mg)
Azelastina, base libre	0,406	41,45
BDP	0,169	17,20
HCl 12 N	0,008	0,79
Etanol deshidratado	7,998	815,56
HFA 134a	c.s.	c.s.
Total	100	10,200

La relación molar de azelastina a ácido clorhídrico en esta formulación era 14:1.

Ejemplo 2

Una formulación preferida tiene una relación molar de azelastina a ácido clorhídrico de 9:1:

Componente	Cantidad (% p/p)	Cantidad por envase (mg)
Azelastina, base libre	0,406	41,45
BDP	0,169	17,20
HCl 12 N	0,012	1,20
Etanol deshidratado	8,000	816,00
HFA 134a	c.s.	c.s.
Total	100	10,200

Ejemplo 3

5 Se prepararon otras formulaciones que contienen el ingrediente o ingredientes activos y etanol con y sin ácido clorhídrico con el fin de probar la estabilidad de los ingredientes activos. Las formulaciones fueron:

Formulación (i): azelastina + BDP, con ácido

Formulación (ii): BDP sin ácido

Formulación (iii): BDP con ácido

Formulación (iv): azelastina + BDP, sin ácido

10 Las formulaciones exactas de etanol fueron las siguientes:

Componente (mg)	Cantidad (mg)			
	Formulación (i)	Formulación (ii)	Formulación (iii)	Formulación (iv)
Azelastina, base libre	25,40	-	-	25,40
BDP	13,53	13,53	13,53	13,53
HCl 12 N	0,40	-	0,40	-
Etanol deshidratado	835,63	c.s.	c.s.	c.s.
Total	875,00	875,00	875,00	875,00

15 Se almacenaron las formulaciones a 60 °C durante 21 días y las cantidades de los ingredientes activos se midieron a intervalos durante el periodo de ensayo. Las cantidades de los ingredientes activos se midieron utilizando HPLC con estándares externos de azelastina base libre y BDP. Los resultados se muestran gráficamente en la Fig. 2. Los resultados de BDP demuestran que las formulaciones que contienen BDP y ácido clorhídrico o azelastina eran químicamente inestables (a causa de la hidrólisis del éster causada por el ácido/base). El BDP sin ácido y sin azelastina era estable. Sin embargo, la combinación de BDP con ambos, ácido y azelastina, es estable. También cabe destacar que se ha detectado una cierta estabilización adicional de la azelastina.

Ejemplo 4

20 Se prepararon otras formulaciones que contienen el ingrediente o ingredientes activos y etanol como sigue:

ES 2 560 029 T3

Relación molar Az:HCl	6:1		9:1		12:1		15:1	
	Cantidad/ envase (mg)	% p/p						
Azelastina base libre	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406
BDP	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169
HCl 12 N	1,81	0,018	1,20	0,012	0,90	0,009	0,72	0,007
Etanol	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000
HFA 134a	9323,54	91,41	9324,15	91,41	9324,45	91,42	9324,63	91,42
Total (Nominal)	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00

5 Las formulaciones se almacenaron a 60 °C durante dos semanas. Las cantidades de los ingredientes activos y los niveles de impurezas se determinaron a los 4, 7 y 14 días. Todas las formulaciones presentaron una estabilidad favorable, aunque los mejores resultados se obtuvieron con la formulación 12:1.

Ejemplo 5

Se prepararon otras formulaciones que contienen el ingrediente o ingredientes activos y etanol, con contenido alto y bajo de agua. Las formulaciones fueron como sigue:

Relación molar Az:HCl	6:1		9:1		12:1		15:1	
	Cantidad/ envase (mg)	% p/p						
Azelastina base libre	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406
BDP	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169
HCl 12 N	1,81	0,018	1,20	0,012	0,90	0,009	0,72	0,007
Agua	3,23	0,032	3,61	0,035	3,80	0,037	3,92	0,038
Etanol	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000
HFA 134a	9320,32	91,38	9320,54	91,38	9320,65	91,38	9320,71	91,38
Total (Nominal)	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00

Relación molar Az:HCl	6:1		9:1		12:1		15:1	
	Cantidad/ envase (mg)	% p/p						
Azelastina base libre	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406	41,45	0,406

ES 2 560 029 T3

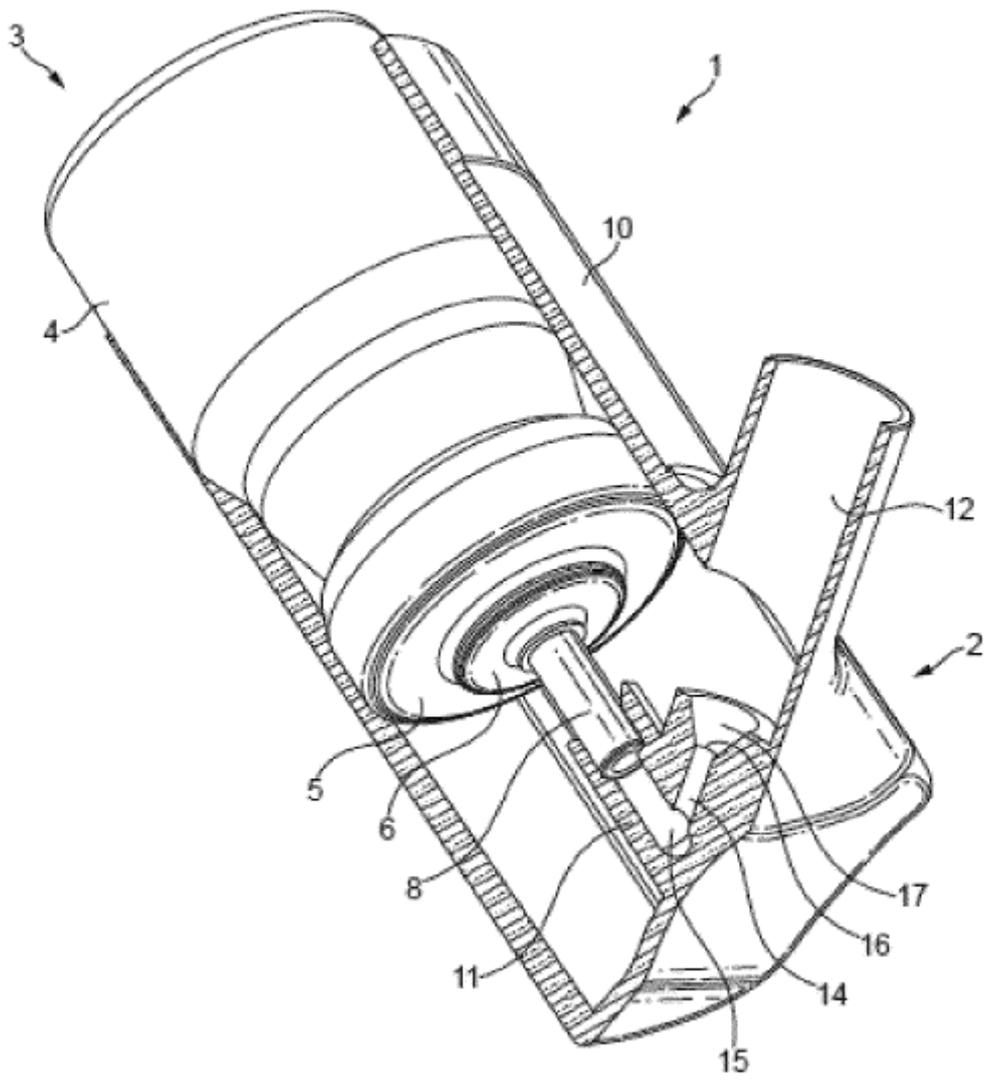
Relación molar Az:HCl	6:1		9:1		12:1		15:1	
	Cantidad/ envase (mg)	% p/p						
BDP	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169	17,20	0,169
HCl 12 N	1,81	0,018	1,20	0,012	0,90	0,009	0,72	0,007
Agua	16,35	0,160	16,74	0,164	16,93	0,166	17,04	0,167
Etanol	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000	816,00	8,000
HFA 134a	9307,19	91,25	9307,41	91,25	9307,52	91,25	9307,59	91,25
Total (Nominal)	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00	10200,00	100,00

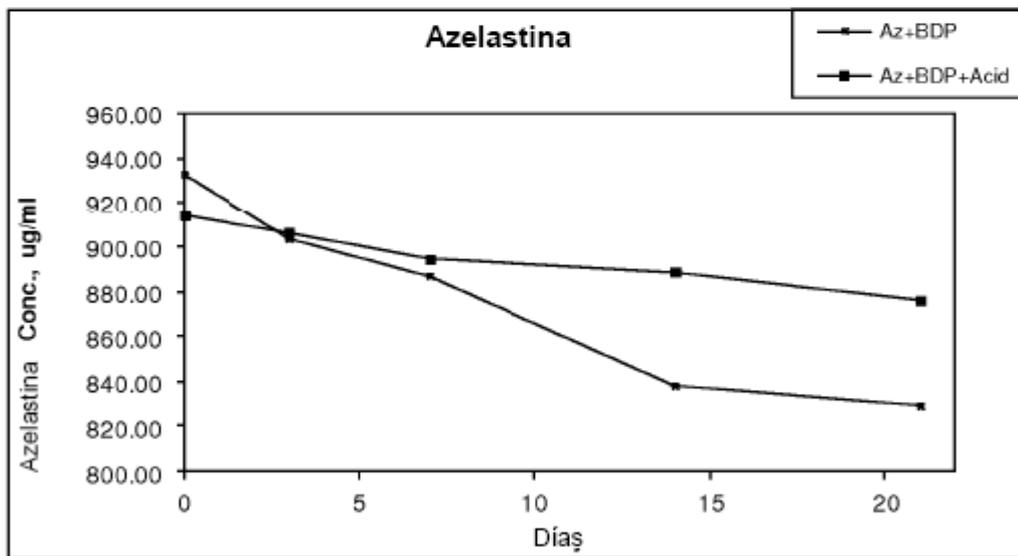
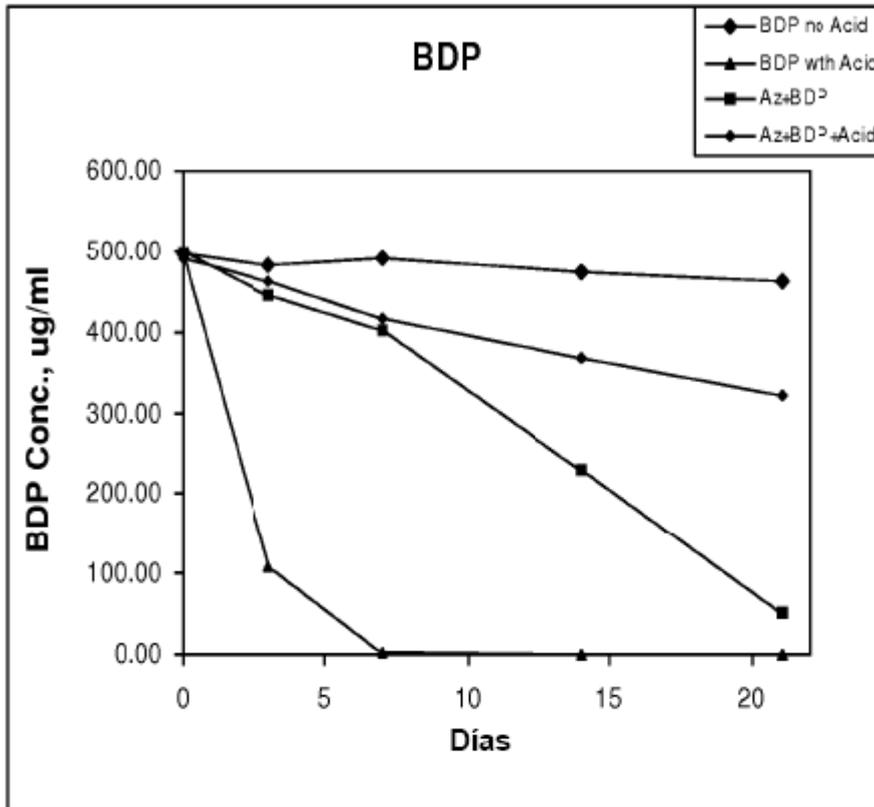
Las formulaciones se almacenaron a 40 o 60 °C durante dos semanas. Las cantidades de los ingredientes activos y los niveles de impurezas se determinaron a los 4, 7 y 14 días. Todas las formulaciones presentaron una estabilidad favorable, aunque los mejores resultados se obtuvieron con las formulaciones bajas en agua, lo que indica que es preferible menos agua en la formulación.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación de una solución para administración nasal que comprende azelastina, dipropionato de beclometasona, un co-disolvente, ácido clorhídrico y un propelente HFA, en donde la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 6:1 a 15:1.
- 5 2. Una formulación según la reivindicación 1, en donde la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 9:1 a 12:1.
3. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la azelastina está presente en la forma tanto de azelastina base libre como de una sal de azelastina.
4. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el co-disolvente es etanol.
- 10 5. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el propelente HFA se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos.
6. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende azelastina, dipropionato de beclometasona, etanol, ácido clorhídrico y un propelente seleccionado de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (P134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (P227) y una mezcla de los mismos, en donde la relación molar de azelastina base libre a ácido clorhídrico es de 9:1 a 10:9..
- 15 7. Una formulación según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la profilaxis y/o tratamiento de la rinitis alérgica estacional (incluyendo la fiebre del heno) y de la rinitis perenne.
8. Un dispositivo de pulverización nasal que comprende la formulación de una solución farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la administración de la solución farmacéutica a la cavidad nasal en dosis medidas.
- 20 9. Un dispositivo de pulverización nasal según la reivindicación 8, que comprende:  
un cartucho de aerosol presurizado que incluye un vial que contiene la solución farmacéutica, incluyendo además el cartucho de aerosol una válvula dosificadora que tiene un vástago de válvula; y un accionador para el cartucho de aerosol, incluyendo el accionador un bloque de vástago que tiene un receptáculo en el cual se recibe el vástago de la válvula dosificadora del cartucho de aerosol y se coloca axialmente y siendo desplazable con respecto al vial del cartucho de aerosol para accionar la válvula dosificadora del cartucho de aerosol, un sumidero que se extiende por debajo del receptáculo, definiendo además el bloque del vástago un orificio de descarga para la solución farmacéutica y un canal de transferencia a través del cual una dosis dispensada de la solución farmacéutica es capaz de pasar desde el sumidero al orificio de descarga,
- 25  
30 en donde el accionador comprende además una salida de suministro para la nube de aerosol, estando dispuesto el orificio de descarga para dirigir la nube de aerosol a través de la salida de suministro, y  
en donde el eje de la salida de suministro puede ser perpendicular o estar en un ángulo de hasta 20° a la perpendicular, al cartucho de aerosol y al receptáculo del bloque del vástago.





**FIG. 2**