

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 910**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2004 PCT/EP2004/003315**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2004 WO04091575**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004 E 04724015 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 1613281**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas nasales y métodos para usar las mismas**

30 Prioridad:

**16.04.2003 US 414756**

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

**25.04.2017**

73 Titular/es:

**MYLAN SPECIALTY, L.P. (100.0%)  
110 Allen Road, Fourth Floor  
Basking Ridge, NJ 07920, US**

72 Inventor/es:

**CHAUDRY, IMTIAZ**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 609 910 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

Formulaciones farmacéuticas nasales y métodos para usar las mismas

### Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas nasales que comprenden un fármaco que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partículas. Dicho perfil proporciona biodisponibilidad aumentada, eficacia aumentada o efecto terapéutico prolongado del fármaco cuando se administra de forma intranasal. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención comprenden una fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partículas. La formulación puede proporcionarse como una suspensión acuosa adecuada para la administración intranasal a un sujeto que lo necesita.

### Fundamento de la invención

15 Se sabe que el tamaño de partícula de un fármaco afecta a la biodisponibilidad del fármaco y a la eficacia. Se han estudiado métodos para fabricar fármacos finamente divididos y se han hecho esfuerzos para controlar el tamaño y el intervalo de tamaños de las partículas de fármaco en las composiciones farmacéuticas. Sin embargo, la técnica anterior no describe fármacos que tengan perfiles específicos de distribución de tamaño de partícula que proporcionen biodisponibilidad aumentada, eficacia aumentada o efecto terapéutico prolongado del fármaco cuando se administran de forma intranasal.

20 Se sabe que los corticosteroides inhalados son uno de los medicamentos anti-inflamatorios más efectivos usados en el tratamiento de trastornos o enfermedades respiratorias caracterizadas por la inflamación. Uno de dichos corticosteroides, el propionato de fluticasona (FP), es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de la rinitis estacional o perenne y también está indicado para el alivio de uno o más síntomas asociados con la rinitis alérgica y no alérgica (vasomotora) estacional o perenne. La rinitis es una reacción que se da en los ojos, nariz y garganta cuando irritantes aéreos, por ejemplo, desencadenan la liberación de histamina. La histamina provoca inflamación y producción de fluido en los frágiles recubrimientos de las vías nasales, senos y párpados. El uso de corticosteroides tales como fluticasona puede provocar el alivio parcial o total de los síntomas relacionados con la rinitis tales como estornudos, congestión, moqueo nasal, picor de nariz, garganta ojos y oídos. El uso de fluticasona puede también retrasar la recurrencia de pólipos nasales en individuos que han experimentado poliopectomía nasal. En esos pólipos que vuelven a producirse, la fluticasona puede suprimir el aumento del crecimiento de los pólipos en tamaño.

30 Como la mayoría de los corticosteroides y otros fármacos, el FP es muy ligeramente soluble en agua. Cuando dichos fármacos se administran de forma intranasal, se suspenden típicamente en una disolución acuosa. Sin embargo, cuando estas sustancias se administran de forma intranasal por medio de un pulverizador nasal convencional, menos de las cantidades óptimas de fármaco se absorben por la mucosa nasal (el tejido objetivo), con el resto tragándose o expeliéndose desde la cavidad nasal. En algunos ejemplos, las partículas que no son suficientemente pequeñas se eliminan del tracto gastrointestinal antes de disponerse en el área objetivo. La incapacidad para administrar cantidades óptimas de un fármaco da por resultado la reducida biodisponibilidad y eficacia de ese fármaco.

40 El documento WO 01/32125 está dirigido generalmente a un aparato para preparar partículas cristalinas adecuadas para la terapia de inhalación enfocándose en partículas secas para la inhalación. El documento WO 00/25746 está dirigido generalmente a un procedimiento para preparar suspensiones acuosas de partículas de fármaco para la inhalación en los pulmones.

### Compendio de la invención

45 La presente invención está dirigida a una formulación farmacéutica nasal que comprende un fármaco que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partícula que proporciona biodisponibilidad aumentada, eficacia aumentada o efecto terapéutico prolongado del fármaco cuando se administra de forma intranasal. Específicamente, la presente invención está dirigida a una formulación farmacéutica nasal como se reivindica en la reivindicación 1. Específicamente, en una realización alternativa que no cae en el alcance de la presente invención, la formulación de la presente invención comprende un fármaco (por ejemplo, ingrediente activo) que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: el 10% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de 0,90 micras; el 25% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 1,6 micras; el 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 3,2 micras; el 75% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 6,10 micras; el 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 10,0 micras. En la presente invención, el fármaco es fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Figuras

55 La Figura 1 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM y PM en el tiempo en la población ITT durante un periodo de estudio de 14 días.

La Figura 2 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM y PM en el tiempo en la población PP durante un periodo de estudio de 14 días.

La Figura 3 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM en el tiempo en la población PP durante un periodo de estudio de 14 días.

- 5 La Figura 4 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva PM en el tiempo en la población PP durante un periodo de estudio de 14 días.

### Descripción detallada de la invención

10 Las formulaciones proporcionadas en esta memoria se usan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un proceso, trastorno o enfermedad médica. Como se usa en esta memoria, tratamiento significa cualquier manera en que uno o más de los síntomas del proceso, trastorno o enfermedad se mejoran o se alteran beneficiosamente de otra forma. Tratamiento además abarca cualquier uso farmacéutico o médico de las formulaciones en esta memoria. Como se usa en esta memoria, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante administración de una formulación particular se refiere a cualquier disminución, sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse a o asociarse con la administración de la formulación. Como se usa en esta memoria, una "cantidad terapéutica efectiva" significa una cantidad suficiente de fármaco para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un proceso, trastorno o enfermedad médica. También puede incluir una cantidad segura o tolerable de fármaco, como la basada en patrones de la industria y/o reguladores.

20 En una realización alternativa, las formulaciones proporcionadas en esta memoria se usan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un trastorno respiratorio en un individuo. En otra realización alternativa, la presente invención proporciona una formulación para el tratamiento, profilaxis y/o mejora de uno o más síntomas de rinitis u otros trastornos relacionados, en donde la formulación comprende uno o más corticosteroides que tienen un perfil específico de distribución de tamaño de partícula. En la presente invención, el fármaco es fluticasona o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el fármaco es propionato de fluticasona. Sorprendentemente, se ha encontrado que un fármaco que tiene los actuales perfiles de distribución de tamaño de partícula, cuando se administra de forma intranasal a un sujeto que lo necesita, proporciona biodisponibilidad aumentada del fármaco, además de eficacia aumentada y prolongada cuando se compara con formulaciones convencionales que contienen el mismo fármaco. Los fármacos para usar en esta memoria incluyen cualquier compuesto farmacéutico que tenga el actual perfil de distribución de tamaño de partícula y sea capaz de tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un proceso, trastorno o enfermedad médica cuando dicha sustancia se administra de forma intranasal a un sujeto que lo necesita.

### Modo de administración

35 Las presentes formulaciones pueden envasarse para la administración de cualquier manera convencional, preferiblemente en un aplicador nasal, y preferiblemente en una forma tal como para repartir una dosis fija de fármaco (por ejemplo, ingrediente activo). Sin embargo, las presentes formulaciones pueden administrarse por medio de una aplicación nasal en una forma tal como para repartir una dosis no fija de fármaco. Los recipientes de administración de pulverizado para varios tipos de formulaciones nasales se han conocido en el pasado y esencialmente todos serán igualmente adecuados para las presentes formulaciones, considerando por supuesto que los materiales a partir de los que está hecho el recipiente son compatibles con las formulaciones. El medio que contiene el fármaco y otros ingredientes apropiados puede contenerse en un pequeño bote o recipiente similar, desde el que puede dispersarse como una niebla para dirigirse en cada fosa nasal. Usando aire ambiental como el agente propulsor, el bote puede estar hecho de un plástico flexible, de manera que simplemente apretando los lados del bote impulsa el pulverizado a través de la boquilla en la cavidad nasal. El aire puede ser también el agente propulsor para un pulverizador de bomba, en que el usuario manipula un pequeño botón de bomba que bombea aire en el recipiente y provoca que el pulverizado líquido se emita en el golpe de vuelta. De forma alternativa, el bote puede presurizarse con un gas que es inerte para el usuario y para los ingredientes de la disolución. El gas puede disolverse bajo presión en el recipiente o puede generarse por disolución o reacción de un material sólido que forma el gas como un producto de disolución o como un producto de reacción.

50 Los gases típicos que pueden usarse incluyen nitrógeno, argón y dióxido de carbono. Además, cuando la formulación se administra como un pulverizado o aerosol, la formulación pueden estar contenida en un recipiente presurizado con un propulsor líquido que incluye, aunque no está limitado a diclorodifluorometano o clorotrifluoroetileno, entre otros propulsores.

55 En otra realización alternativa, para la administración como un pulverizado, las presentes formulaciones pueden colocarse en un dispositivo de atomizado apropiado, por ejemplo, en un atomizador de bomba o similares. El dispositivo de atomizado puede proveerse con medios apropiados para el reparto de un pulverizado acuoso a la fosa nasal. Preferiblemente, está provisto con medios que aseguran el reparto de un volumen esencialmente fijo de composición/actuación (es decir, por unidad de pulverizado). En una realización, el dispositivo administra una dosis medida. La composición del pulverizado puede suspenderse o disolverse en un propulsor líquido. Agentes de estabilizado y/o suspensión y/o co-disolventes pueden estar presentes. En otras realizaciones en esta memoria, la

formulación de la presente invención es adecuada para la administración intranasal por medio de una bomba de pulverizado de dosis medida a un sujeto que lo necesita. A este respecto, la formulación de la presente invención puede estar pre-ensasada en un bote de bomba de pulverizado de dosis medida, o bomba de atomizado medido.

5 En otra realización alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden administrarse en la nariz en forma de gotas, o cualquier otro método que de por resultado aplicación tópica a la mucosa nasal. La forma de dosificación para la administración intranasal puede incluir disoluciones, suspensiones o emulsiones del compuesto activo en un vehículo líquido en forma de gotas nasales. Los vehículos líquidos adecuados incluyen agua, propilenglicol y otros alcoholes farmacéuticamente aceptables. Para la administración en forma de gotas las formulaciones puede ponerse de forma adecuada en un recipiente provisto por ejemplo con un dispositivo de cuentagotas/cierre convencional, por ejemplo, que comprende una pipeta o similar, preferiblemente que reparte un volumen esencialmente fijo de composición/gota. Las formas de dosificación pueden esterilizarse, si se necesita. Las formas de dosificación pueden contener además adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, emulgentes o agentes de suspensión, agentes humectantes, sales para variar la presión osmótica o tampones, según se necesite.

15 En otra realización alternativa, las actuales formulaciones pueden administrarse en forma de un polvo. Por ejemplo, una composición nasal en polvo puede usarse directamente como un polvo para una forma de dosificación unitaria. Si se desea, el polvo puede llenarse en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura. Los contenidos de la cápsula o dispositivo de dosis sencilla pueden administrarse usando por ejemplo un insuflador. Preferiblemente, se provee con medios que aseguran la dosis de una cantidad esencialmente fija de composición/actuación.

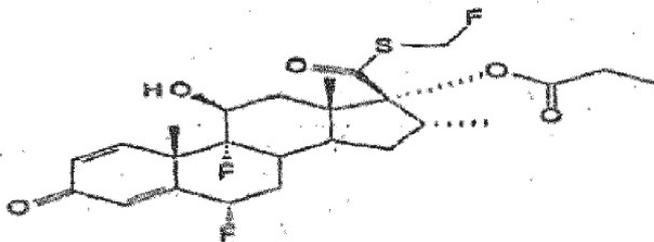
#### Fármaco

20 La presente invención está dirigida a formulaciones para el tratamiento, profilaxis o mejora de uno o más síntomas de un proceso, trastorno o enfermedad. En una realización alternativa, la presente invención está dirigida a formulaciones para el tratamiento, profilaxis o mejora de uno o más síntomas de rinitis o cualquier otro trastorno respiratorio. Por ejemplo, las formulaciones descritas en esta memoria son útiles para el tratamiento de rinitis alérgica estacional (por ejemplo, fiebre del heno) o rinitis alérgica y no alérgica (vasomotora) perenne.

25 Los fármacos adecuados para usar en las actuales formulaciones incluyen fluticasona o cualquiera de sus derivados que incluyen, aunque no están limitados a, cualquier sal, éster, enol, éster, enoléster, ácido, base, solvato o hidrato de la misma. Dichos derivados pueden prepararse por los expertos en la técnica usando métodos conocidos para dicha derivación. Además, los fármacos para usar en las formulaciones y métodos proporcionados en esta memoria incluyen aquellos compuestos que comprenden centros quirales de configuración o (R) o (S), o una mezcla de los mismos (por ejemplo, racemato). Así, los fármacos para usar en las composiciones proporcionadas en esta memoria incluyen compuestos enantioméricamente puros, o mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas de los mismos. Se va a entender que los centros quirales de los fármacos proporcionados en esta memoria pueden experimentar epimerización in vivo. Así, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un fármaco en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan la epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).

Los fármacos adecuados para usar en las actuales formulaciones incluyen fluticasona y cualquiera de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Como se usa en esta memoria, los derivados farmacéuticamente aceptables de una fluticasona incluyen cualquier sal, éster, enoléster, enoléster, ácido, base, solvato o hidrato de la misma. Dichos derivados pueden prepararse por los expertos en la técnica usando métodos conocidos para dicha derivación.

40 Preferiblemente, el fármaco de las presentes formulaciones es propionato de fluticasona. El propionato de fluticasona es un corticosteroide sintético y tiene la fórmula empírica C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Tiene el nombre químico S-(fluorometil)6 $\alpha$ ,9-difluoro-11 $\beta$ -17-dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17 $\beta$ -carboxilato, 17-propionato y la siguiente fórmula estructural:



45 El propionato de fluticasona es un polvo blanco a color crudo con un peso molecular de 500,6 y es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en dimetilsulfóxido y dimetilformamida, y ligeramente soluble en metanol y etanol al 95%.

## Perfil de distribución del tamaño de partícula

Las formulaciones que no caen en el alcance de la presente invención pueden comprender un co-corticosteroide (por ejemplo, dipropionato de beclometasona) que tiene el siguiente perfil de distribución del tamaño de partícula: 10% o menos de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 0,90 micras; 25% o menos de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 1,6 micras; 50% o menos de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 3,2 micras; 75% o menos de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 6,10 micras; 90% o menos de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 10 micras. Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones que contienen un co-corticosteroide (por ejemplo, dipropionato de fluticasona) que tiene un perfil de distribución de tamaño de partícula que cae en los intervalos de la reivindicación 1 proporcionan biodisponibilidad aumentada sobre formulaciones convencionales cuando se administran por medio de la ruta intranasal a un sujeto que lo necesita, además de eficacia de fármaco aumentada y prolongada.

Como se usa en esta memoria, el tamaño de partícula se refiere a un tamaño de partícula promedio como se mide por técnicas de medida de tamaño de partícula convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tal como fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación fotónica, o centrifugado en disco, entre otras técnicas.

En una realización alternativa que no cae dentro del alcance de la presente invención, la formulación comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 0,70 micras; 25% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 1,30 micras; 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos de 2,5 micras; 75% de las partículas de tamaño de partícula tienen un tamaño de partícula de menos que 4,0 micras; 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas de menos que 6,0 micras; y más del 90% o 100% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula de menos que 10 micras. Preferiblemente, el fármaco es propionato de fluticasona.

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender además un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10% de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula de menos que 0,40, 0,35, 0,30, 0,25, 0,20, 0,15, 0,10 o 0,05 micras; 25% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas menor de 0,80, 0,75, 0,70, 0,65, 0,60, 0,55, 0,50, 0,45, 0,40, 0,35, 0,30, 0,25, 0,20, 0,15 o 0,10 micras; 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 0,9, 0,8, 0,7 o 0,6 micras; 75% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5 o 1,4 micras; 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 4,0, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, 3,0, 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2 o 2,1 micras y más del 90% o 100% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5 o 40 micras.

En una realización preferida que no cae dentro del alcance de la presente invención, la formulación comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 0,50 micras, 25% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor de 0,90%; 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 1,7 micras, 75% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor de 3,5 micras; 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor de 5,5 micras.

En otra realización alternativa que no cae en el alcance de la presente invención, la formulación comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partículas menor que 0,40 micras; 25% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 0,80 micras; 50% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor de 1,60 micras; 75% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor que 3,0 micras; 90% de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula menor de 5,3 micras.

En otra realización alternativa, más del 90% o 100% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor de 15 micras, preferiblemente menor de 10 micras, más preferiblemente menor de 8 micras, lo más preferiblemente menos que 7 micras.

En una realización alternativa, dichas formulaciones de suspensión acuosa son adecuadas para la administración directa a un sujeto por medio de los conductos nasales y representan una mejora sobre las técnicas convencionales para administrar los fármacos de forma intranasal, particularmente fluticasona. Específicamente, debido al perfil específico de distribución de tamaño de partícula del fármaco, las actuales formulaciones proporcionan biodisponibilidad aumentada del fármaco además de eficacia aumentada y/o efecto terapéutico prolongado del fármaco.

La formulación de la presente invención puede proporcionarse como una suspensión acuosa. Como se usa en esta memoria, la suspensión incluye, aunque no están limitadas a, mezclas de partículas finas, no depositadas, de un sólido en una fase líquida. En una realización que no cae en el alcance de la presente invención, la formulación es

una suspensión acuosa que comprende 0,005% a 10% en peso de un fármaco. En la realización alternativa, el fármaco es fluticasona.

5 En otra realización alterna que no cae en el alcance de la presente invención, la formulación de la presente invención es una suspensión acuosa que comprende 0,005% a 5%, o 0,01% a 2,5%, o 0,01% a 0,2%, o 0,01% a 0,1%, o 0,1% a 0,75% en peso de un fármaco. En una realización preferida que no cae en el alcance de la presente invención, la formulación es una suspensión acuosa que comprende aproximadamente 0,025% a aproximadamente 1,0% de un fármaco, en donde el fármaco es preferiblemente fluticasona. Incluso más preferiblemente, la formulación es una suspensión acuosa que comprende aproximadamente 0,04% a aproximadamente 0,06% en peso de un fármaco en donde el fármaco es preferiblemente propionato de fluticasona. En una realización preferida, la formulación de la presente invención es una suspensión acuosa que comprende 0,045% en peso de propionato de fluticasona, en donde el propionato de fluticasona tiene los siguientes perfiles de distribución de tamaño de partícula descritos en esta memoria.

10 En una realización alterna, la formulación nasal de la presente invención puede comprender un conservante, agente de suspensión, agente humectante, agente de tonicidad y/o diluyente. Las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden comprender de 0,01% a 90%, o 0,01% a 50%, o 0,01% a 25%, o aproximadamente 0,01% a 10%, o 0,01% a 5% de uno o más fluidos de suspensión adecuados farmacológicamente que es fisiológicamente aceptable en la administración intranasal. Los fluidos adecuados farmacológicamente para usar en esta memoria incluyen, aunque no están limitados a, disolventes polares, que incluyen, aunque no están limitados a, compuestos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares. Los disolventes incluyen, aunque no están limitados a, agua o alcoholes, tal como etanol, isopropanol, y glicoles que incluyen propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol y alcoholes polioxietileno. Los disolventes polares incluyen además disolventes próticos, que incluyen, aunque no están limitados a, agua, soluciones salinas acuosas con una o más sal(es) farmacéuticamente aceptables, alcoholes, glicoles o una mezcla de las mismas. En una realización alternativa, el agua para usar en las actuales formulaciones encontraría o excedería las necesidades reguladoras aplicables para usar en fármacos inhalados.

15 En ciertas realizaciones en esta memoria, las formulaciones de la presente invención tienen un pH de 2,0 a 9,0, preferiblemente 4,0 a 7,0, más preferiblemente 4,0 y 5,0. Opcionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden contener un tampón de pH. Dicho tampón puede comprender cualquier tampón conocido adecuado farmacéuticamente que son aceptables fisiológicamente en la administración intranasal.

20 La esterilidad o conservación antimicrobiana adecuada puede proporcionarse como parte de las presentes formulaciones. Como ciertas formulaciones de la presente invención se pretenden que se administren de forma intranasal, se prefiere que estén libres de organismos patógenos. Un beneficio de una suspensión líquida estéril es que reduce la posibilidad de introducir contaminantes en el individuo cuando la formulación de la suspensión se administra de forma intranasal, reduciendo así la posibilidad de una infección oportuna. Los procedimientos que pueden considerarse para alcanzar la esterilidad pueden incluir cualquier etapa de esterilización apropiada en la técnica. En una realización, el fármaco (por ejemplo, fluticasona) se produce en condiciones estériles, la micronización se realiza en un medio estéril y la mezcla y envasado se lleva a cabo bajo condiciones estériles. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden filtrarse en estéril y llenarse en viales, que incluyen viales de dosis unitaria que proporcionan formulaciones de dosis unitaria estéril que se usan en un dispositivo de pulverizado nasal por ejemplo. Cada vial de dosis unitaria será estéril y se administra de forma adecuada sin contaminar otros viales o la siguiente dosis. En una realización alternativa, uno o más ingredientes en la presente formulación puede esterilizarse por vapor, radiación gamma o prepararse usando o mezclando polvo esteroideo estéril y otros ingredientes estériles donde apropiarse. Además, las formulaciones pueden prepararse y manejarse bajo condiciones estériles, o puede esterilizarse antes o después del envasado.

25 Además de o en vez de la esterilización, las formulaciones de la presente invención pueden contener un conservante farmacéuticamente aceptable para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana. Adicionalmente, puede usarse un conservante farmacéuticamente aceptable en las presentes formulaciones para aumentar la estabilidad de las formulaciones. Debería notarse, sin embargo, que cualquier conservante debe elegirse por seguridad de inhalación, ya que los tejidos tratados pueden ser sensibles a irritantes. Los conservantes adecuados para usar en esta memoria incluyen, aunque no están limitados a, los que protegen la disolución de la contaminación con partículas patógenas, que incluyen alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos tales como benzoato sódico y alcohol feniletílico. Preferiblemente, el conservante para usar en las actuales formulaciones es cloruro de benzalconio. En ciertas realizaciones, las formulaciones en esta memoria que comprende de 0,001% a 10,0% en peso/peso de cloruro de benzalconio, o de 0,01% en v/p de alcohol feniletílico. Los agentes conservantes pueden estar presentes también en una cantidad de 0,001% a 1%, preferiblemente 0,002% a 0,02%, más preferiblemente 0,02% en p/p.

30 Las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden comprender además de 0,001% a 90%, o 0,001% a 50%, o 0,001% a 25%, o 0,001% a 10%, o 0,001% a 1% de uno o más de agente emulgente, agente humectante o agente de suspensión. Dichos agentes para usar en esta memoria incluyen, aunque no están limitados a, ésteres grasos de polioxietileno sorbitano o polisorbatos, que incluyen, aunque no están limitados a, monooleato de polietileno sorbitano (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano), polisorbato 65

(triestearato de polioxietileno (20) sorbitano), mono-oleato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano; lecitinas; ácido algínico; alginato sódico; alginato de potasio; alginato de amonio; alginato de calcio; alginato de propano-1,2-diol; agar; carragenano; goma de algarroba; goma guar; tragacanto; goma arábica; goma de xantano; goma karaya; pectina; pectina amidada; fosfatidas de amonio; celulosa microcristalina; metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; etilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa; sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético y tartárico mezclados de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sacaroglicéridos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos policondensados de aceite de ricino; ésteres de propano-1,2-diol de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato sódico; estearoil-2-lactilato de calcio; tartrato de estearoil; monoestearato de sorbitano; triestearato de sorbitano; monolaurato de sorbitano; monooleato de sorbitano; monopalmitato de sorbitano; extracto de quilaya; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos dimerizados de aceite de soja; aceite de soja polimerizado de forma oxidativa; y extracto de pectina. En ciertas realizaciones en esta memoria, las actuales formulaciones comprenden polisorbato 80, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y/o dextrosa.

Las actuales formulaciones pueden comprender además de 0,001% a 90%, o 0,001% a 50%, o 0,001% a 25%, o 0,001% a 10%, o 0,001% a 1% de uno o más excipientes y aditivos que son adecuados farmacológicamente. Los excipientes y aditivos generalmente no tienen actividad farmacológica, o al menos no actividad farmacológica indeseable. La concentración de estos puede variar con el agente seleccionado, aunque la presencia o ausencia de estos agentes, o su concentración no es una característica esencial de la invención. Los excipientes y aditivos pueden incluir, aunque no están limitados a, tensioactivos, humectantes, estabilizadores, agentes complejantes, antioxidantes u otros aditivos conocidos en la técnica. Los agentes complejantes incluyen, aunque no están limitados a, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como la sal disódica, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y las sales de los mismos. En otra realización, particularmente en las formulaciones de suspensión proporcionadas en esta memoria, el agente complejante es edetato sódico. En una realización, las composiciones contienen edetato sódico a una concentración de 0,05 mg/ml a 0,5 mg/ml, o 0,1 mg/ml a 0,2 mg/ml. Además, por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender de 0,001% a 5% en peso de un humectante para inhibir el secado de la membrana mucosa y para prevenir la irritación. Cualquiera de una variedad de humectantes farmacéuticamente aceptables pueden emplearse, incluyendo sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o mezclas de los mismos, por ejemplo.

Las formulaciones proporcionadas en esta memoria también pueden comprender 0,001% a 90%, o 0,001% a 50%, o 0,001% a 25%, o 0,001% a 10%, o 0,001% a 10% de uno o más disolventes o co-disolventes para aumentar la solubilidad de cualquiera de los componentes de la presente formulación. Los disolventes o co-disolventes para usar en esta memoria incluyen, aunque no están limitados a, disolventes hidroxilados u otros disolventes polares farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes que incluyen alcohol de isopropilo, glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol y alcoholes de polioxietileno. En otra realización, las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más diluyentes convencionales conocidos en la técnica. El diluyente preferido es agua purificada.

Los agentes de tonicidad pueden incluir, aunque no están limitados a cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de zinc, cloruro de calcio o mezclas de los mismos. Otros agentes de ajuste osmótico pueden incluir además, aunque no están limitados a, manitol, glicerol, y dextrosa o mezclas de los mismos. En una realización alternativa, la presente formulación puede comprender 0,01% a 8%, en p/p, o 1% a 6% en p/p, preferiblemente 5,0% en p/p. El agente de tonicidad preferido es dextrosa anhidra.

En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención son estables. Como se usa en esta memoria, la estabilidad de formulaciones proporcionadas en esta memoria se refiere a la longitud de tiempo a una temperatura dada que es mayor que 80%, 85%, 90% o 95% de la cantidad inicial de fármaco, por ejemplo, fluticasona, está presente en la formulación. Por ejemplo, las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden almacenarse entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 30°C, y permanecen estables durante al menos 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses. Además, las formulaciones pueden ser adecuadas para la administración a un sujeto que lo necesita después del almacenaje durante más de 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses a 25°C. Además, en otra realización alternativa, que usa las Cinéticas de Arrhenius, más del 80%, o más del 85%, o más del 90%, o más del 95% de la cantidad inicial de fármaco (por ejemplo, fluticasona) permanece después del almacenaje de las formulaciones durante más de 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses entre 15°C y 30°C. Las formulaciones de la presente invención pueden fabricarse en cualquier manera convencional mezclando completamente los ingredientes descritos en esta memoria a temperaturas ambiente o elevada para alcanzar la solubilidad de ingredientes donde sea apropiado.

La preparación de un fármaco que tiene el perfil de distribución del tamaño de partícula de la presente invención puede obtenerse por cualquier medio convencional conocido en la técnica, o por modificación menor de dichos medios. Por ejemplo, las suspensiones de partículas de fármaco puede experimentar rápidamente la reducción de tamaño particulado cuando se someten a técnicas de "molienda por chorros" (partícula a alta presión en molienda

líquida). Otros métodos conocidos para reducir el tamaño de partícula en el intervalo de micrómetro incluyen molienda mecánica, la aplicación de energía ultrasónica y otras técnicas.

- 5 En una realización alternativa, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de rinitis que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de las formulaciones descritas en esta memoria. En una realización, el método de la presente invención comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco, en donde el fármaco es fluticasona, el fármaco que tiene un perfil de distribución de tamaño de partícula descrito en esta memoria. Preferiblemente, el fármaco es propionato de fluticasona. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona un método para tratar la rinitis que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la presente formulación, en donde la formulación comprende una suspensión acuosa que comprende aproximadamente 0,005% a aproximadamente 5% en peso de fluticasona que tiene un perfil de distribución de tamaño de partícula descrito en esta memoria. En ciertas realizaciones, la formulación es estéril, contiene un conservante y/o es estable.
- 15 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar la rinitis que comprende la etapa de administrar las formulaciones descritas en esta memoria de forma intranasal a un sujeto que lo necesita. Preferiblemente, la formulación se administra a un sujeto por medio de pulverizado nasal, preferiblemente una bomba de pulverizado de atomización, medida. Cada actuación de la bomba reparte una única dosis del fármaco al sujeto.
- 20 En otra realización alternativa, la presente invención comprende una unidad de bomba de pulverizado de atomización, medido, que comprende una suspensión microcristalina de propionato de fluticasona. En otra realización alternativa, dicha suspensión comprende celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, cloruro de benzalconio, polisorbato 80 y 0,25% en v/p de alcohol feniletilico, tiene un pH entre 5 y 7. Después de la fase de preparación inicial (3-6 actuaciones), cada actuación reparte de 10 mcg (microgramos) a 1.000 mcg, 100 mcg a 500 mcg, 100 mcg a 200 mcg, preferiblemente 50 mcg de propionato de fluticasona a través de un adaptador nasal. Cada bote que contiene las actuales formulaciones de pulverizado nasal pueden proporcionar 20-600 pulverizaciones medidas, preferiblemente 100 a 300 pulverizaciones, más preferiblemente al menos 100 pulverizaciones medidas.
- 25 En una realización alternativa, la administración de las actuales formulaciones puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 inhalaciones de la presente formulación en cada fosa nasal una, dos, tres, cuatro o cinco veces al día. Cada inhalación (pulverizado) puede comprender 1 mcg a 100 mcg, o 1 mcg a 100 mcg, preferiblemente 30 mcg a 100 mcg, más preferiblemente 30 mcg a 80 mcg, o 50 mcg. La dosis total por día del fármaco puede comprender 10 mcg y 1000 mcg, 10 mcg a 500 mcg, 10 mcg a 400 mcg, o 10 mcg a 300 mcg, preferiblemente 100 mcg a 200 mcg, o más preferiblemente 200 mcg.
- 30 En otra realización alternativa, la administración de las actuales formulaciones puede comprender 1 y solo 1 inhalación en cada fosa nasal en un día. En una realización alternativa, la dosis inicial de las actuales formulaciones puede comprender una y solo 1 inhalación en cada fosa nasal una vez al día. En otra realización alternativa, dicha dosis inicial es apropiada para adultos. Cada inhalación puede comprender 10 mcg a 200 mcg, preferiblemente 100 mcg, más preferiblemente 50 mcg de fluticasona.
- 35 Administrar 1 y solo 1 inhalación en cada fosa nasal es más beneficioso y ventajoso en regímenes convencionales de la técnica anterior, que necesita más inhalaciones en cada fosa nasal por día. Por ejemplo, otros productos de pulverizado nasal conocidos, por ejemplo, productos de fluticasona, necesitan 1 o 2 inhalaciones (42 a 84 mcg) en cada fosa nasal dos veces al día (dosis total, 168,336 mcg/día). En contraste, las formulaciones de la presente invención pueden necesitar 1 y solo 1 inhalación en cada fosa nasal al día. Limitando la dosis, o cantidad de inhalaciones por día, los individuos podrían cumplir probablemente el régimen o calendario de dosis regular para alcanzar el alivio adecuado, mejorando así la calidad de vida del paciente en comparación con otros tratamientos tradicionales. Además, administrar menos inhalaciones proporciona al individuo más oportunidades de tomar otros medicamentos durante el tratamiento, tales como, por ejemplo, otros esteroides orales o inhalados, reduciendo así la probabilidad de sobredosis o reacción cruzada entre medicamentos. Además, proporcionar menos inhalaciones reduciría la probabilidad de adicción al fármaco en la formulación nasal. Además, administrar menos inhalaciones puede reducir la toxicidad y los sucesos adversos asociados con 2 o más inhalaciones de un fármaco particular en cada fosa nasal por día. Además, los individuos hipersensibles a 2 o más dosis de un fármaco particular se beneficiarían de recibir 1 y solo 1 dosis por día.
- 40 Las actuales formulaciones pueden envasarse como kits o sistemas, que contienen opcionalmente otros componentes, incluyendo instrucciones para el uso de las formulaciones. Los artículos de fabricación, que contienen material de envasado y una formulación proporcionada en esta memoria, que es útil para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de un proceso, trastorno o enfermedad médica (por ejemplo, rinitis) y una etiqueta que indica que la formulación se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con rinitis indeseada y/o incontrolada.
- 45
- 50
- 55

**Ejemplo**

El siguiente ejemplo se incluye por propósitos ilustrativos solo y no pretende limitar el alcance de la invención.

Se realizó un estudio ciego, aleatorizado, controlado por placebo, multicentro, para evaluar la seguridad y eficacia de Pulverizador Nasal de Dey Propionato de Fluticasona 50 mcg en pacientes adolescentes y adultos con rinitis alérgica estacional. El objetivo principal de este estudio fue determinar la comparabilidad en seguridad y eficacia del Pulverizador Nasal de Dey-FP FLONASE 50 mcg durante 2 semanas de tratamiento en pacientes adultos y adolescentes con SAR debido a polen de cedro de montaña.

El estudio fue un estudio de medidas repetidas aleatorizado, multicentro (7 sitios), 3 tratamientos (Dey-FP, FLONASE® y Placebo), 2 niveles (dosis alta y baja), controlado por placebo, realizado en los EE.UU. durante la estación de alergia al polen de cedro de montaña 2001/2002. La duración del estudio fue de 3 semanas y consistió en 2 fases: 1 periodo de selección de la línea base de 1 semana para datos diarios seguido por una fase de tratamiento aleatorizado de enmascaramiento al paciente y al evaluador de 2 semanas. Los pacientes fueron vistos en una base de paciente externo el día -7, día 1, día 7 y día 14. El periodo de selección de la línea base inicial para los datos diarios empezó 1 semana (día -7 ± 2 días) antes de la aleatorización para el tratamiento. A los pacientes que conocían los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión/exclusión y completado de procedimientos del estudio de la línea base [en 30 días del día -7]) se les asignó un número de paciente, se les dio antihistamina oral estándar como una medicación de rescate, y un Diario de Puntuación de Síntomas Nasales Totales (TNSS) del Paciente. Los pacientes grabaron diariamente la TNSS (suma de los signos y síntomas para moqueo nasal, congestión nasal, estornudos y picor de nariz) en sus diarios clasificando cada uno en una escala de 0 a 3 siendo 0 sin síntomas presentes y siendo 3 síntomas severos presentes. La cantidad de antihistamina oral tomada se grabó también.

Una semana más tarde, al concluir el periodo de selección de la línea base, los pacientes volvieron al sitio del estudio y se re-evaluaron para la elegibilidad. Los pacientes que no completaron los diarios o no satisficieron más los criterios de entrada se suspendieron. Los pacientes que satisficieron todos los criterios de entrada se aleatorizaron entonces a 1 de 6 grupos de tratamiento: Dey-FP dosis alta, Dey-FP dosis baja, FLONASE dosis alta, FLONASE dosis baja o placebo dosis alta o placebo dosis baja. La fase de tratamiento con enmascaramiento al paciente y al evaluador (Día 1 a 14) consistió en un tratamiento auto-administrado una vez al día (1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal por administración). En los días 7 y 14 (o a terminación temprana), los pacientes volvieron a los sitios del estudio y se evaluaron. Las evaluaciones de eficacia incluyeron información diaria del diario de la TNSS reflexiva e instantánea, evaluaciones globales del paciente y médico, y uso de la medicación de rescate. Las evaluaciones de seguridad fueron la incidencia de sucesos adversos, ensayos de laboratorios clínicos, descubrimientos de exámenes físicos, medidas de signos vitales, y resultados ECG (véase el diagrama de flujo del estudio). Los conteos de polen, temperatura del aire exterior, lluvia y humedad se monitorizaron también y se grabaron por cada sitio de estudio.

- Un historial de SAR moderado a severo debido al polen de cedro de montaña durante al menos 2 años de individuos de 12 años de edad o mayores;
- Hipersensibilidad mediada por IgE confirmada al polen de cedro de montaña en los últimos 12 meses (se necesita un resultado positivo);
- TNSS mínima de 8 de un máximo de 12 (evaluación de 12 horas o bien AM o PM) en los últimos 3 días durante el periodo de la línea base, uno de los cuales debe haber estado en los 3 días del Día 1;
- Si se recibe inmunoterapia, un régimen de mantenimiento estable durante 30 días antes de enrolarse en el estudio;
- Buena salud general y libre de enfermedad o tratamiento concomitante que podría interferir con la interpretación de los resultados del estudio;
- Consentimiento/aprobación pediátrica informada escrita; y
- Disposición para cumplir los procedimientos del estudio.

Los pacientes que cumplieron todos los criterios se aleatorizaron entonces a 1 a 6 grupos de tratamiento: (1) Dey-FP 50 mcg de dosis baja (100 mcg) – 1 pulverización en cada fosa nasal diaria; (2) Dey-FP 50 mcg de dosis alta (100 mcg) – 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día (3) pulverizado nasal de FLONASE® de dosis baja (100 mcg) – 1 pulverización en cada fosa nasal diaria; (4) pulverizado nasal de FLONASE® de dosis alta (200 mcg) – 1 pulverización en cada fosa nasal diaria dos veces al día; (5) placebo – 1 pulverización en cada fosa nasal una vez al día; y (6) placebo – 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día. El punto final primario para este estudio fue el cambio desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas (AM y PM) combinadas del paciente durante un periodo de tratamiento de 2 semanas. El análisis del punto final primario fue la comparación de Dey-FP de dosis baja frente a placebo de dosis alta y baja total (días 2-14) y en los días 7 y 14. La TNSS consistió en la suma de las puntuaciones de valoración de 12 horas AM más PM combinadas para goteo nasal, congestión nasal, estornudo y picor de nariz grabado dos veces al día en la tarjeta del diario de TNSS del paciente. La línea base se definió como

el promedio del periodo de desacuerdo de la TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM) combinadas a partir de los 7 días del calendario  $\pm$  2 días antes del día 1.

Los puntos finales secundarios para este estudio incluían:

- El cambio desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM) combinadas totales (días 2-14);
- 5 • El cambio desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM) combinadas del paciente en los días 7 y 14;
- El cambio desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas AM del paciente;
- El cambio desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas PM del paciente;
- 10 • El cambio en porcentaje desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM) combinadas del paciente;
- El cambio en porcentaje desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas AM del paciente;
- El cambio en porcentaje desde la línea base en una TNSS reflexiva de 12 horas PM del paciente;
- El cambio desde la línea base a una post-línea base de 1 semana y 2 semanas en el área bajo de la curva (AUC) de la TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM) combinadas del paciente;
- 15 • El cambio desde la línea base a la post-línea base de 1 semana y 2 semanas en el área bajo de la curva (AUC) de la TNSS reflexiva de 12 horas AM del paciente;
- El cambio desde la línea base a la post-línea base de 1 semana y 2 semanas en el área bajo la curva (AUC) de la TNSS reflexiva de 12 horas PM del paciente;
- El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea (AM más PM) combinada del paciente;
- 20 • El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea AM del paciente;
- El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea PM del paciente;
- Evaluación global del paciente del cambio en signos y síntomas de SAR;
- Evaluación global del médico del cambio en signos y síntomas de SAR; y
- Uso de medicación de rescate.
- 25 Los puntos finales de eficacia secundarios se compararon entre todos los grupos de tratamiento.

El cambio tanto reflexivo como instantáneo desde la línea base en la TNSS de 12 horas (AM más PM, combinados e individuales) para las variables primarias y secundarias se compararon entre los grupos de tratamiento usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) de efecto mixto con el tratamiento, día (días 2-14) y la interacción del tratamiento por día como efectos fijos y los pacientes como efecto aleatorio. El área bajo la curva (AUC) de la TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM, combinadas o individuales) se calculó para el periodo de línea base y la post-línea base de la Semana 1 y la Semana 2 usando un método trapezoidal. El cambio desde la línea base en AUC se comparó entre los grupos usando un modelo ANOVA similar como se describe para la variable de eficacia primaria. Las evaluaciones globales de paciente y médico de cambio desde la línea base en síntomas de SAR se compararon entre los grupos usando un modelo ANOVA de un sentido. La frecuencia de uso de medicación de rescate, además del porcentaje de pacientes que necesitaron medicación de rescate, se comparó entre los grupos usando el ensayo Chi-cuadrado de Pearson. El número promedio de comprimidos de medicación de rescate se comparó usando un modelo ANOVA. Todos los análisis estadísticos se realizaron para poblaciones tanto de intento para tratar (ITT) como por protocolo (PP). Las observaciones falladas de la TNSS en la población ITT se imputaron usando el método llevado a la última observación (LOCF). Todas las estadísticas inferenciales se llevaron a cabo contra una hipótesis alternativa de dos lados a un nivel de significancia de 0,05.

En total, se enrolaron 774 pacientes y se aleatorizaron a 1 de 6 grupos de tratamiento en 7 centros de estudio situados en los EE.UU. durante la estación de alergia al polen de cedro de montaña 2001/2002, incluyendo 1 paciente que se enroló en 2 sitios separados (el paciente 02-044 y 05-056 eran el mismo paciente). Los datos del paciente 02-044 se excluyeron de todas las poblaciones de análisis excepto la población del paciente aleatorizado porque el paciente había recibido fármaco de estudio. Los datos del paciente 05-056 se incluyeron en las poblaciones de análisis porque el enrolamiento en el sitio 5 precedió al enrolamiento en el segundo sitio, sitio 2. La población de Intento por tratar (ITT), por lo tanto, estuvo compuesta por 773 pacientes (774 pacientes aleatorizados menos el paciente 02-044). La distribución fue como sigue: 129 pacientes en el grupo Dey-FP de dosis alta, 129 en el grupo Dey-FP de dosis baja, 127 en el grupo de FLOSANE de dosis alta, 129 en el grupo de FLOSANE de dosis

baja, 131 en el grupo de placebo de dosis alta y 128 pacientes en el grupo de placebo de dosis baja. En total, 752 (97,3%) pacientes de los 774 originales completaron el estudio y 22 (2,8%) lo interrumpieron de forma prematura, 8 de estos fue debido a Aes. Los pacientes fueron predominantemente blancos (>90%) y mujeres (>59%). El intervalo de edad media fue de 37,55 a 42,01 años (intervalo min-máx. = 12,1 a 78,9 años) entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una puntuación media de desafío antigénico de la piel de entre 7,5 a 8,5 mm. Más de la mitad de todos los pacientes (>58%) no tenía historial previo de uso de fluticasona.

Todos los grupos de tratamiento activo (Dey-FP y FLONASE) demostraron reducciones en la TNSS durante el periodo de tratamiento de 2 semanas. A pesar de que se examinó el punto final de eficacia (es decir, TNSS reflexiva de 12 horas, TNSS instantánea, cambio en AUC), el efecto del tratamiento fue altamente significativo como fue el efecto del día (duración del tratamiento) ( $p = 0,0000$ ) que indicó mejora en la TNSS. Los grupos tanto de Dey-FP como FLONASE de dosis baja fueron estadísticamente superiores a los placebos para los análisis de punto final de eficacia tanto primarios como secundarios, como lo fueron los grupos de tratamiento Dey-FP de dosis alta y FLONASE de dosis alta. Los efectos de la interacción de tratamiento por día (total de días 2-14) y la interacción de tratamiento por semana (semana 1 y semana 2) no fueron estadísticamente significativos lo que indica que los grupos de tratamiento se comportaron de forma similar durante la duración del estudio, excepto por la magnitud de mejora en la TNSS. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos Dey-FP y FLONASE de dosis alta y baja para ningún análisis de punto final de eficacia (alivio de signos y síntomas de SAR). Además, todos los grupos de tratamiento activo fueron superiores estadísticamente de forma consistente a ambos grupos placebo de dosis alta y baja. Los resultados de los análisis para la población por protocolo fueron paralelos a los de la población ITT para todas las variables de eficacia.

En las Figuras 1-4, la eficacia de las formulaciones nasales se expresa como el cambio desde la línea base (pretratamiento) en una puntuación compuesta de síntomas nasales (por ejemplo, goteo nasal, estornudo, picor de nariz y congestión) referida como puntuaciones de síntomas nasales totales (TNSS). El cambio desde la línea base en las puntuaciones de TNSS se expresa en unidades absolutas (más que cambio en porcentaje desde la línea base). Usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA), se obtienen la media cuadrada menor (media LS) para la línea base (valor positivo) y el cambio desde la línea base (valor negativo si mejoran los síntomas). Cuanto mayor sea el valor negativo visto en la Media LS, mayor será el cambio (mejora) en la TNSS.

La Tabla 1 muestra una distribución de tamaño de partícula de las partículas de fluticasona en Dey-FP, en donde el tamaño de la partícula está en micras. La Tabla 2 también muestra la distribución de tamaño de partícula de las partículas de fluticasona de otra carga de Dey-FP, en donde el tamaño de partícula está en micras. La Tabla 3 muestra la formulación de Dey-FP.

Tabla 1

Dey-FP 50 mcg				
Datos de tamaño de partícula – Carga 1				
	Marcha	Marcha	Marcha	Prom.
D (v, 0,10)	0,38	0,38	0,41	0,39
D (v, 0,25)	0,75	0,75	0,78	0,76
D (v, 0,50)	1,50	1,51	1,56	1,52
D (v, 0,75)	2,93	2,94	3,05	2,97
D (v, 0,90)	5,22	5,21	5,42	5,28

Tabla 2

Dey-FP 50 mcg				
Datos de tamaño de partícula – Carga 2				
	Marcha	Marcha	Marcha	Prom.
D (v, 0,10)	0,38	0,42	0,37	0,39
D (v, 0,25)	0,76	0,79	0,72	0,76
D (v, 0,50)	1,53	1,57	1,40	1,50

ES 2 609 910 T3

D (v, 0,75)	3,00	3,08	2,64	2,91
D (v, 0,90)	5,34	5,50	4,53	5,12

Tabla 3

Formulación de pulverizado nasal de propionato de fluticasona				
Ingrediente	Función	Concentración de fármaco	Por pulverizado	Por bote
Propionato de fluticasona USP	Ingrediente activo	0,050% en p/p	0,050 mg	8,00 mg
Disolución de cloruro de benzalconio al 50% NF	Conservante	0,020% en p/p	0,0388 mg	6,21 mg
Celulosa microcristalina/ carboximetilcelulosa sódica NF	Agente de suspensión	1,50% en p/p	1,50 mg	240,0 mg
Polisorbato 80 NF	Agente humectante	0,005% en p/p	0,005 mg	0,80 mg
Alcohol feniletílico USP	Conservante	0,25% en v/p	0,255 mg	40,80 mg
Dextrosa anhidra USP	Para ajustar la osmolalidad	5,00% en p/p	5,00 mg	800,0 mg
Ácido clorhídrico 1N	Para ajustar el pH	Según se necesite	Según se necesite	Según se necesite
Agua purificada USP	Diluyente	n/d	93,15 mg	14,90 g

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación farmacéutica nasal que comprende una suspensión acuosa de 0,04% a 0,06% en peso de fluticasona sólida que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula:
- El 10% de partículas de fluticasona tienen un tamaño de partícula de menos de 0,4  $\mu\text{M}$  (micras);
- 5 El 25% de las partículas de fluticasona  $\mu\text{M}$  tienen un tamaño de partícula de menos de 0,8  $\mu\text{M}$  (micras);
- El 50% de las partículas de fluticasona tienen un tamaño de partícula de menos de 1,5  $\mu\text{M}$  (micras);
- El 75% de las partículas de fluticasona tienen un tamaño de partícula de menos de 3,0  $\mu\text{M}$  (micras); y
- El 90% de las partículas de fluticasona tienen un tamaño de partícula de menos de 5,3  $\mu\text{M}$  (micras);
- en donde la formulación es adecuada para la administración a un individuo de forma intranasal.
- 10 2. La formulación según la reivindicación 1, en donde dicha suspensión acuosa comprende 0,05% en peso de propionato de fluticasona sólido.
3. La formulación según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica nasal es estéril.
4. La formulación según la reivindicación 1, 2 o 3 en donde la formulación farmacéutica nasal comprende además un conservante.
- 15 5. La formulación según la reivindicación 1, 2, 3 o 4, en donde la formulación farmacéutica nasal es estable.
6. La formulación según la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde la formulación está en un bote de bomba de pulverizado de dosis medida.
7. La formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 6, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende 0,04% a 0,045% en peso de fluticasona.
- 20 8. Un sistema para el tratamiento de uno o más síntomas de la rinitis, comprendiendo dicho sistema:
- (a) una formulación pre-ensada que comprende la formulación según la reivindicación 1.
9. El sistema según la reivindicación 8, en donde la formulación es estable.
10. El sistema según la reivindicación 8 o 9, en donde la formulación está en un bote de bomba de pulverizado de dosis medida.
- 25 11. El sistema según la reivindicación 7, 8, 9 o 10, en donde cada pulverizado de la bomba de pulverizado de dosis medida reparte al menos 1 mcg de la fluticasona.
12. El sistema según la reivindicación 7, 8, 9, 10 u 11, en donde cada pulverizado de la bomba de pulverizado de dosis medida reparte 1 mcg a 100 mcg de la fluticasona.
- 30 13. Una formulación farmacéutica nasal que comprende una suspensión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
- en donde dicha formulación es adecuada para la administración a un individuo por vía intranasal para usar en el tratamiento de uno o más síntomas de la rinitis.
14. Una formulación farmacéutica nasal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de un pulverizado nasal acuoso.
- 35 15. La formulación de pulverizado nasal acuoso según la reivindicación 14, en donde la formulación de pulverizado nasal está colocada en una unidad de pulverización de bomba manual, de dosis medida.
16. La formulación de pulverizado nasal acuoso según la reivindicación 14 o 15, en donde la formulación comprende 0,042% en p/p de fluticasona desproporcionada, calculada en una base seca, en un medio acuoso.
- 40 17. La formulación de pulverizado nasal acuoso según la reivindicación 14, 15 o 16, en donde la formulación comprende además uno o más de los siguientes compuestos:
- (a) celulosa microcristalina;
- (b) carboximetilcelulosa sódica;
- (c) dextrosa;

(d) cloruro de benzalconio;

(e) polisorbato 80; y

(g) alcohol feniletílico.

5 18. Una formulación farmacéutica nasal que comprende una suspensión acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

en donde la formulación es adecuada para la administración a un individuo de forma intranasal para el uso en el tratamiento de un trastorno respiratorio.

**FIGURA 1**

Cambio desde la línea base en TNSS reflexiva AM y PM en el tiempo

Todos los grupos de tratamiento

Población ITT

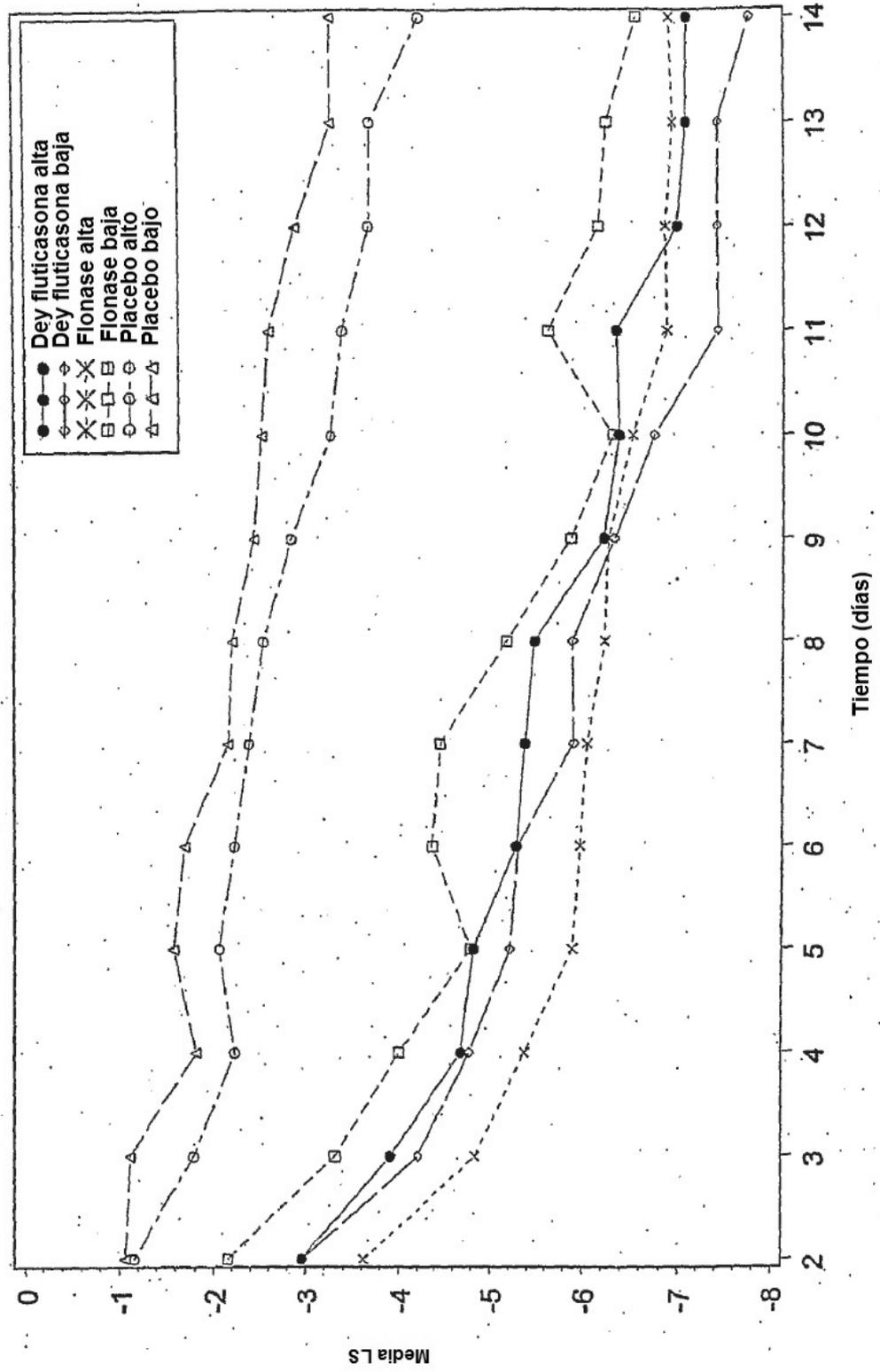
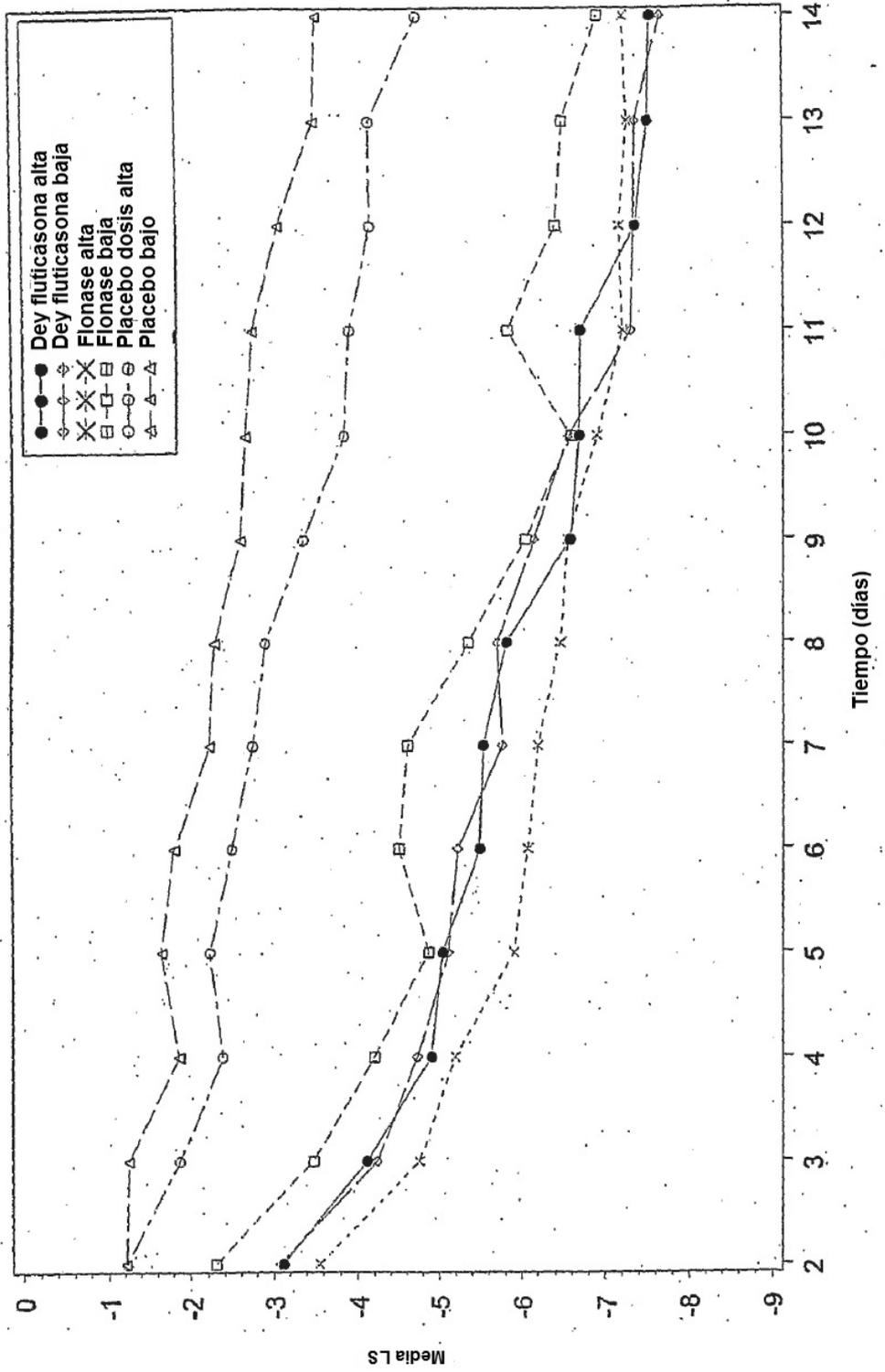


FIGURA 2

Cambio desde la línea base en TNSS reflexiva AM y PM en el tiempo

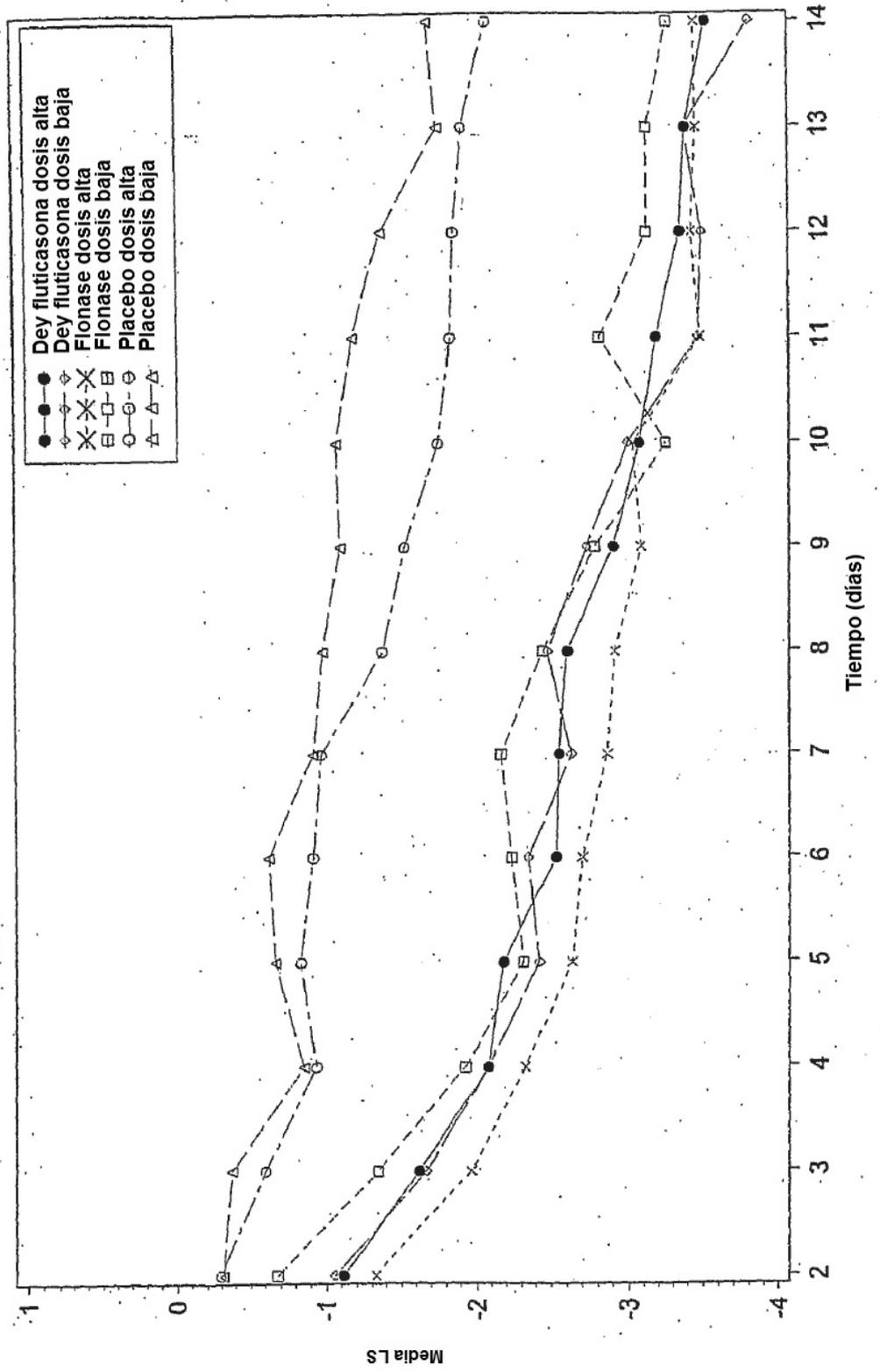
Población PP



**FIGURA 3**

Cambio desde la línea base en TNSS reflexiva AM en el tiempo

Población PP



**FIGURA 4**

Cambio desde la línea base en TNSS reflexiva PM en el tiempo

Población PP

