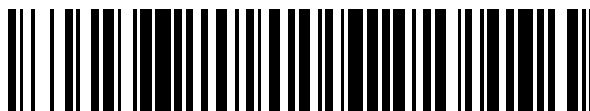


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 255**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2005** **E 12167579 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016** **EP 2522365**

54 Título: **Composiciones que comprenden azelastina y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**24.11.2004 US 630274 P**

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

**16.06.2017**

73 Titular/es:

**MEDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
265 Davidson Avenue, Suite 300  
Somerset NJ 0873-4120, US**

72 Inventor/es:

**DANG, PHUONG GRACE;  
LAWRENCE, BRIAN D.;  
BALWANI, GUL y  
D'ADDIO, ALEXANDER D.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 617 255 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden azelastina y métodos de uso de las mismas.

### 5 Antecedentes de la invención

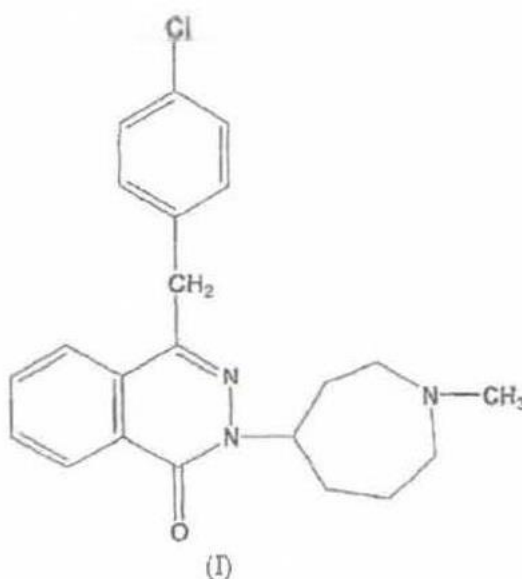
#### Campo de la invención

10 La presente invención se encuadra en los ámbitos de los compuestos farmacéuticos, la química de las formulaciones y la farmacología. Esta invención se refiere, de manera general, a composiciones que comprenden azelastina o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, incluido el clorhidrato de azelastina (azelastina hidrocloreuro). En determinadas realizaciones, la invención proporciona  
15 composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de azelastina, formuladas para su uso como "sprays" (aerosoles) nasales. La invención se refiere también a métodos de uso de dichas composiciones para tratar, aliviar o prevenir síntomas asociados a una diversidad de afecciones alérgicas y no alérgicas.

#### Técnica relacionada

20

La azelastina es un antihistamínico H1-antagonista de segunda generación, que se usa por sus propiedades antialérgicas, antiasmáticas y antihistamínicas. Se trata de un derivado de la ftalazinona y tiene la siguiente fórmula estructural:



25

La azelastina puede producirse en forma de diversas sales. La forma usada mas frecuentemente en los compuestos farmacéuticos es el clorhidrato de azelastina, que se da en forma de polvo cristalino blanco, casi inodoro, que tiene un fuerte sabor amargo. El  
30 nombre químico del clorhidrato de azelastina es (±)-1-(2H)-ftalazinona, 4-((4-clorofenil) metil)-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-monoclorhidrato, y su fórmula molecular es  $C_{22}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$ . Otras formas de sal [de azelastina) adecuadas para uso en composiciones farmacéuticas son, entre otras posibles, el embonato de azelastina, cuyo amargor es menor que el de azelastina HCl (clorhidrato de azelastina) (véase la patente  
35 estadounidense n.º 5 232.919), pero que puede ser menos eficaz que azelastina HCl.

En las investigaciones que se han llevado a cabo se ha demostrado que la azelastina y sus sales fisiológicamente aceptables ejercen efectos beneficiosos cuando las formulaciones correspondientes se aplican directamente a la mucosa nasal y/o al saco conjuntival del ojo (véase la patente estadounidense n.º 5.164.194). De este modo, se ha logrado eliminar los síntomas, o un alivio apreciable, en la rinitis alérgica (estacional y/o no estacional), en la rinitis vasomotora y en la conjuntivitis alérgica.

A pesar de su eficacia, el clorhidrato de azelastina posee un fuerte sabor amargo. Dicho sabor amargo es tan intenso que se descubría que es desagradable incluso a una dilución  $1 \times 10^6$  (véase la patente estadounidense n.º 5.164.194). Se pensaba que el sabor amargo no constituía un problema en la administración intranasal de clorhidrato de azelastina (véase la patente que se acaba de mencionar). Sin embargo, en estudios clínicos posteriores se ha demostrado que el sabor amargo del clorhidrato de azelastina es, de hecho, un elemento no deseable, dado que, tras dicha administración intranasal, una parte de la medicación suele gotear hasta la faringe, lo que tiene como consecuencia que el paciente experimente un sabor desagradable y no deseado. Por ejemplo, MedPointe Pharmaceuticals, Inc. (Somerset, Nueva Jersey, Estados Unidos) ha notificado, en el prospecto del medicamento Astelin®, que en los estudios clínicos llevados a cabo, la reacción adversa "sabor amargo" apareció con mayor frecuencia estadística en los pacientes tratados con el spray nasal marca Astelin® (que contiene un 0,10%, en peso/volumen [p/v], de clorhidrato de azelastina) que en los pacientes que recibieron un placebo (un 19,7% frente a un 0,6%). De modo similar, el líquido formado mediante combinación de un medicamento administrado ocularmente, con las lágrimas inducidas secretadas por las glándulas lacrimales, drena, a través del conducto nasolacrimal, hasta la nariz y, en última instancia, a la faringe (véase Day, N. "Ophthalmic Dosage Forms", en: *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Buffalo Grove, Illinois, Estados Unidos Interpharm Press (2002)) Por lo tanto, dicho goteo post-nasal ocasionado por la administración ocular de composiciones que comprenden clorhidrato de azelastina también puede inducir un sabor amargo desagradable, que sufre el paciente. En Ukai *et al.* (patente estadounidense n.º 6.576.677) se describe el uso de polivinilpirrolidona y/o de copolividona para enmascarar el sabor de los medicamentos amargos, como por ejemplo la azelastina.

Sigue existiendo la necesidad de una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de azelastina, particularmente para administración nasal, ocular o pulmonar, que tenga un sabor más deseable y/o una menor capacidad de gotear hasta la faringe tras su administración intranasal u ocular, de manera que aumenten la aceptabilidad del clorhidrato de azelastina para el paciente y el cumplimiento de su uso por parte del paciente.

#### Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona composiciones, en particular, composiciones farmacéuticamente estables, que comprenden azelastina, tal y como se describe en las reivindicaciones.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (o que consisten esencialmente en) concentraciones adecuadas de azelastina, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina (por ejemplo, clorhidrato de azelastina [azelastina HCl]), a fin de proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que al menos uno de los transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es un agente enmascarador del sabor que enmascara el sabor amargo asociado a la azelastina o a sus

sales o ésteres, de tal modo que el sabor amargo experimentado por un paciente, tras la administración de la composición farmacéutica a dicho paciente, se reduce o se elimina, con lo que se aumenta la aceptación organoléptica de la composición cuando es aplicada a la mucosa nasal o faríngea. El agente enmascarador del sabor es sucralosa, en una concentración adecuada, como por ejemplo de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 1%, preferiblemente de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,5%, más preferiblemente de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,2% o, en el caso más preferible de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15%, de la composición total. Algunas realizaciones adicionales pueden comprender además uno o más saborizantes adicionales, tales como mentol, menta, [aroma de] vainilla [aroma de] naranja, etc. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención pueden formularse para administración a través de la vía intranasal.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente comprenden además uno o varios agentes que reducen o previenen el goteo post-nasal de las composiciones hasta la faringe tras la administración intranasal. Dichas composiciones pueden comprender, por ejemplo, uno o varios agentes aumentadores de la viscosidad, los cuales aumentan la viscosidad de la composición que contiene azelastina. Son agentes aumentadores de la viscosidad adecuados, para uso de conformidad con este aspecto de la invención, entre otros posibles, los siguientes: polivinilpirrolidonas (PVP) (preferiblemente con un peso molecular que va de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 360.000, así como mezclas que contienen una o más variedades o pesos moleculares de PVP), derivados de la celulosa (incluidos, entre otros posibles, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, hipromelosa [hidroxipropilmetilcelulosa], y similares), carragenano, goma guar, alginatos, carbómeros, polietilenglicoles, alcohol polivinílico, goma xantana (xantano) y similares. En determinadas realizaciones preferidas, la hipromelosa se usa como agente aumentador de la viscosidad en las formulaciones nasales proporcionadas por la presente invención.

Determinadas composiciones de la invención pueden comprender, además, uno o más componentes o agentes adicionales, incluidos uno o más solventes, uno o más conservantes, uno o más estabilizantes uno o más agentes mejoradores de la solubilidad, uno o más agentes de isotonicidad, uno o más tampones o agentes tamponadores, uno o más bioadhesivos sintéticos, semisintéticos o naturales y similares.

La invención proporciona también usos en métodos para el tratamiento o la prevención de una diversidad de afecciones de tipo alergia y/o afecciones de tipo vasomotor, o de síntomas de las mismas, incluidas la rinitis alérgica, la rinitis vasomotora y similares. Las composiciones se administran directamente a la mucosa nasal (es decir, intranasalmente, como por ejemplo en forma de un spray nasal o de gotas nasales).

En una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas para administración nasal en configuraciones de dosis unitaria o multidosis que comprenden (o que consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, y en la que al menos uno de los transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, en la que la composición no contiene conservantes (o sustancialmente no contiene conservantes), y en la que la composición se proporciona en un recipiente de dosis unitaria o multidosis. Apropiadamente, la cantidad de azelastina en dichas composiciones farmacéuticas líquidas de dosis unitaria o multidosis es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% en peso, y la cantidad de sucralosa en dichas composiciones farmacéuticas líquidas de dosis unitaria o multidosis es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% en peso. Son recipientes de

dosis unitaria o multidosis adecuados, entre otros posibles, los siguientes frascos de polietileno de alta densidad con una capacidad, en volumen, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, dotados de una bomba de nebulización (spray) diseñada específicamente para uso con formulaciones sin conservantes.

5

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas en polvo, inhalables, que comprenden (o que consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la azelastina está en forma de partículas micronizadas, y en la que al menos uno de los transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa (por ejemplo, partículas micronizadas de sucralosa) Las apropiadas composiciones farmacéuticas inhalables en polvo comprenden partículas micronizadas de azelastina con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , y partículas micronizadas de sucralosa con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Dichas composiciones farmacéuticas inhalables en polvo de la presente invención, pueden formularse para administración pulmonar mediante el uso, por ejemplo, de un inhalador de polvo seco. Apropiadamente, a cantidad de azelastina en dichas composiciones farmacéuticas inhalables en polvo es de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 20,0% en peso, y la cantidad de sucralosa en dichas composiciones farmacéuticas inhalables en polvo es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 20,0% en peso.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, que comprenden (o que consisten esencialmente en) una concentración adecuada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores, estabilizantes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y en la que la azelastina está en forma de una solución y en la que al menos uno de los transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en la solución. Tales composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, cuando se usan con un dispositivo adecuado, proporcionan un aerosol (spray) fino de los componentes (incluidos los componentes activos y no activos), con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Dichas composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables de la presente invención pueden formularse para administración pulmonar mediante el uso, por ejemplo, de un inhalador o dispositivo adecuado. Apropiadamente, la cantidad de azelastina, en dichas composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, es de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso, y la cantidad de sucralosa, en dichas composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% en peso.

La presente invención proporciona también métodos para el tratamiento o la prevención de la rinitis alérgica o la rinitis vasomotora no alérgica en un animal, como por ejemplo un ser humano, que padece o está predispuesto a dichas afecciones, y dichos métodos comprenden administrar a dicho animal una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de azelastina y una cantidad de sucralosa que enmascara el sabor evitando de esta forma el sabor amargo asociado a la azelastina.

En otra realización, la presente invención proporciona usos en métodos para el tratamiento o la prevención de un trastorno físico en un animal que padece o tiene predisposición a dicho trastorno físico, y dichos métodos comprenden administrar a dicho animal una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas que se

describen en el presente, en la que el trastorno físico se selecciona del grupo que consiste en la rinitis alérgica y la rinitis vasomotora no alérgica.

5 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en el presente tienen el significado que le dan habitualmente los expertos en la técnica en la que se encuadra esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

## 10 Descripción detallada de la invención

### Resumen

15 Tal y como se usa en el presente, cuando hace referencia a un valor numérico, el término "aproximadamente" (o "en torno a", o "alrededor de", etc.) significa que un valor recae dentro de un intervalo que es un  $\pm 10\%$  respecto del valor indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 50°C" engloba un intervalo de temperaturas de 45°C a 55°C, ambas inclusive; de manera similar, "aproximadamente 100 mM" engloba un intervalo de concentraciones de 90 mM a 110 mM, ambas inclusive.

20 Tal y como se usan en el presente, los artículos "un", "uno", "una", y el número "uno" significan "al menos un/o/a" o "uno o más" del objeto al que se refieren, a menos que se especifique lo contrario o que de otro modo quede claro en virtud del contexto en el que dichos términos aparecen en el presente documento.

25 La presente invención proporciona composiciones (en particular, composiciones farmacéuticas) que comprenden azelastina y/o uno o más sales o ésteres de azelastina, farmacológicamente aceptables, y en particular, clorhidrato de azelastina. Las composiciones de la invención preferidas comprenden clorhidrato de azelastina como ingrediente activo, y además pueden comprender uno o más componentes adicionales, 30 tales como uno o más solventes, uno o más conservantes, uno o más estabilizantes, uno o más tampones o agentes tamponadores, uno o más bioadhesivos, uno o más agentes suspensores (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa, carbopol y similares), uno o más surfactantes o agentes humectantes, y/o uno o más agentes de isotonicidad. A fin de reducir o de eliminar el sabor amargo asociado a la azelastina (o a una sal o éster de azelastina, como, por ejemplo, clorhidrato 35 de azelastina), las composiciones de la presente invención comprenden, además, uno o más agentes estables, del tipo de enmascaradores del sabor, saborizantes o edulcorantes, o una combinación de tales agentes. A fin de reducir el goteo post-nasal de las composiciones de la presente invención para administración intranasal, las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, uno o más 40 agentes aumentadores de la viscosidad estables, uno o más agentes bioadhesivos estables, y/o una combinación de agentes aumentadores de la viscosidad y agentes bioadhesivos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes activos adicionales, tales como los que se describen en 45 la presente invención, además de la azelastina; por ejemplo, entre otros posibles antihistamínicos adicionales (incluidos los antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>), esferoides (por ejemplo, "asteroides seguros"), antagonistas de los leucotrienos, antagonistas de los receptores de la prostaglandina D<sub>2</sub>, descongestivos, antifúngicos, triamcinolona y derivados de la triamcinolona, inmunosupresores no esteroideos dependientes de inmunofilinas (NSIDI, por sus siglas en inglés, *non-steroidal immunophilin-dependent immunosuppressants*), antiinflamatorios, antiinflamatorios no 50 esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés, *non-steroidal anti-inflammatory agents*), inhibidores de la COX-2, agentes anti-infectivos, agentes mucolíticos, agentes anticolinérgicos, estabilizadores de los mastocitos, antimicrobianos no antibióticos.

antivíricos, antisépticos, antagonistas de las neurocininas, factor de activación plaquetaria (PAF, por sus siglas en inglés, *platelet activating factor*) e inhibidores de la 5-lipooxigenasa (5-LO).

5 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, especialmente uno o más transportadores o excipientes que resultan útiles para formular la composición en una forma adecuada para su administración intranasal mediante aerosol o spray. En realizaciones relacionadas, la invención proporciona tales composiciones farmacéuticas, 10 en las que al menos uno de los transportadores o excipientes es un agente enmascarador del sabor, como por ejemplo la sucralosa, y proporciona otras composiciones en las que al menos uno de los transportadores o excipientes es un agente aumentador de la viscosidad, como por ejemplo la hipromelosa. En determinadas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la 15 invención comprenden al menos un agente enmascarador del sabor, como por ejemplo la sucralosa, y al menos un agente aumentador de la viscosidad, como por ejemplo la hipromelosa. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de los síntomas asociados a diversas afecciones tales como la rinitis alérgica (estacional y/o no estacional), la rinitis no alérgica o la rinitis vasomotora.

20

### **Composiciones y modos de administración**

En determinadas realizaciones, la invención proporciona composiciones (en particular, composiciones farmacéuticas) que comprenden (o que consisten esencialmente en) una 25 cantidad terapéuticamente o farmacológicamente eficaz de azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se prefiere particularmente, para uso en las composiciones de la invención, el clorhidrato de azelastina (véanse las patentes estadounidenses n.º 3.813.384, 4.704.387 y 5.164.194). Por "transportador o excipiente 30 farmacéuticamente aceptable" se entiende un agente sólido, semisólido o líquido no tóxico, de tipo agente de relleno, diluyente, material de encapsulación o material auxiliar de cualquier tipo para la formulación.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse a un paciente 35 mediante una administración por vía intranasal. Las composiciones se administran directamente a la mucosa nasal (es decir, intranasalmente, como por ejemplo en forma de un spray nasal o de gotas nasales). Independientemente de su modo de administración, las composiciones proporcionadas por la presente invención comprenden, 40 apropiadamente, como el ingrediente activo, de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 1,0%, y más apropiadamente, de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 0,5% o, en el caso más apropiado, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% (por ejemplo, aproximadamente un 0,05%, aproximadamente un 0,06%, aproximadamente un 0,07%, aproximadamente un 0,08%, aproximadamente un 0,09%, aproximadamente un 0,10%, aproximadamente un 0,11%, 45 aproximadamente un 0,12%, aproximadamente un 0,13%, aproximadamente un 0,14% o aproximadamente un 0,15%), de sal de azelastina pura, en peso (porcentaje calculado como la base de azelastina libre). El porcentaje de azelastina en una composición determinada de la invención se calcula en forma de porcentaje del peso de la composición en el caso de las formas de administración sólidas (es decir, peso/peso), o 50 en forma de porcentaje del volumen de la composición en el caso de las soluciones o las formas de administración líquidas (es decir, peso/volumen). La cantidad de una sal de azelastina (forma de sal) determinada (por ejemplo, clorhidrato de azelastina) que se debe incluir en una composición determinada de la invención se calcula de manera tal que la composición contenga la cantidad de azelastina pura indicada anteriormente. En

determinadas composiciones de la invención, como por ejemplo las formulaciones en forma de spray nasal, una solución formulada con una concentración más alta de azelastina (o de una sal de azelastina) puede administrarse, a fin de proporcionar una dosis determinada de azelastina (o de una sal de azelastina), a un volumen inferior, con 5 toque se minimiza la posibilidad de goteo post-nasal de la solución hasta la faringe, que tiene como consecuencia que la persona a la que se administra el spray nasal que contiene azelastina experimente un sabor desagradable.

Las formas de administración líquidas para administración nasal incluyen las siguientes emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. 10 Además del compuesto o compuestos activos que comprenden azelastina y sorbitol, las formas de administración líquidas pueden contener solventes y/o diluyentes inertes empleados comúnmente en este campo del conocimiento. El solvente preferido para las formulaciones de la invención es el agua: no obstante, también se pueden usar 15 satisfactoriamente combinaciones de agua con otros solventes fisiológicamente aceptables en la medida de lo necesario. Otros solventes, agentes solubilizantes y emulgentes adecuados para su uso en lugar del agua, o además del agua, comprenden, entre otros posibles, los siguientes: alcoholes monovalentes y polivalentes alifáticos saturados que contienen de 2 a 6 átomos de carbono (incluidos, entre otros posibles, 20 Etanol, 1,2-propilenglicol y glicerina [glicerol]), poliglicoles tales como los polietilenglicoles y surfactantes/emulgentes, como por ejemplo ésteres de ácidos grasos desorbitan y mezclas de los mismos. También pueden añadirse aceites a las composiciones: en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete o aceite de maíz. Preferiblemente, la combinación de los solventes adicionales en la solución acuosa no 25 debería exceder de aproximadamente un 15% (p/v) de la composición total. Las formas de administración líquidas que proporcionan el ingrediente activo en suspensión pueden comprender, además del compuesto o compuestos activos que comprenden azelastina, uno o más agentes suspensores, como por ejemplo celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetilcelulosa sódica, 30 carboxipol/carbómero, pectina, acacia, tragacanto o mezclas de cualquiera de ellos.

Determinadas composiciones líquidas de la invención pueden comprender. Además, uno o más conservantes y/o uno o más estabilizantes. Son conservantes adecuados para uso 35 en las composiciones de la invención, entre otros posibles, los siguientes, ácido edético y sus sales alcalinas, tales como DTA disódico (también denominado "edetato disódico" o "la sal disódica del ácido edético") y EDTA cálcico (también denominado "edetato cálcico"), alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, clorobutanol, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, timerosal, propilenglicol, ácido sórbico y derivados del ácido benzoico. Los conservantes deben usarse en una concentración de 40 aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,5% (p/v) en la composición final. La combinación de cloruro de benzalconio, usado en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,5% o, preferiblemente, de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 0,1% (p/v), con ácido edético (en forma de sal disódica), usado en una concentración de aproximadamente un 0,005% a 45 aproximadamente un 0,1% (p/v), es la combinación de conservante/estabilizante preferida que se usa en las composiciones de la presente invención.

Determinadas composiciones de la invención pueden comprender, además, uno o más agentes aumentadores de la solubilidad, que se usan para aumentar la solubilidad del 50 compuesto de azelastina empleado como un ingrediente activo. Son agentes aumentadores de la solubilidad adecuados para uso en las composiciones de la invención, entre otros posibles los siguientes polivinilpirrolidona (preferiblemente, de las variedades 25, 30, 60 o 90), poloxámero, polisorbato 80, monooleato de sorbitán 80 y polietilenglicoles (con pesos moleculares de 200 a 600).



Determinadas composiciones de la invención pueden comprender, además, uno o más agentes que se usan para lograr que la composición sea isotónica, en particular, en las composiciones en las que se usa agua como solvente. Tales agentes son particularmente útiles en las composiciones formuladas para aplicación nasal, puesto que ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica de las secreciones nasales. Son agentes adecuados para tal uso en las composiciones de la invención, entre otros posibles, los siguientes cloruro sódico, sorbitol, propilenglicol, dextrosa, sacarosa, glicerina y otros agentes de isotonicidad que son conocidos en este campo del conocimiento (véase, por ejemplo, Reich *et al.*, "Chapter 18 Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity", en: *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pensilvania, Estados Unidos (2000)).

Es deseable que las composiciones de la presente invención para administración en forma líquida (incluidas las formulaciones de aplicación intranasal) tengan un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4 y, preferiblemente, que tengan un pH de 5,5 a 7,1 aproximadamente, por motivos fisiológicos. Por consiguiente, en realizaciones adicionales las composiciones de la invención pueden comprender también uno o más agentes tamponadores o combinaciones de los mismos, que se emplean para ajustar y/o mantener a las composiciones dentro del intervalo de pH deseado. Son agentes para el ajuste del pH o agentes tamponadores adecuados para uso en las composiciones de la invención, entre otros posibles, los siguientes ácido cítrico, citrato sódico, fosfato sódico (en forma dibásica, heptahidrato), ácido bórico o tampones convencionales equivalentes, o combinaciones de los mismos. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente, sin experimentación innecesaria, las cantidades adecuadas de tampones y de agentes tamponadores, o de combinaciones de los mismos, que se deben usar en las composiciones de la invención en particular en virtud de las pautas contenidas aquí y en los formularios estándar tales como la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés, *United States Pharmacopoeia*), *Remington The Science and Practice of Pharmacy*.

Como se ha indicado anteriormente, las sales de azelastina, y en particular el clorhidrato de azelastina, tienen un fuerte sabor amargo cuando los compuestos o las composiciones que las comprenden se administran intranasalmente. Son ejemplos no limitadores de agentes enmascaradores del sabor, agentes saborizantes y agentes edulcorantes, entre otros posibles, los siguientes, sucralosa (de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 1%), sacarosa (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%), sacarina (incluidas sus sales, sódica, cálcica, etc.) (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%), fructosa (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%), dextrosa (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%), jarabe de maíz (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 10%), aspartamo (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%), acesulfame-K (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%), xilitol (de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%), sorbitol (de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%), eritritol (de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10%), glicirricinato amónico (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 4%), taumatina (Talin<sup>TM</sup>) (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%), neotamo (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 2%), manitol (de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 5%), mentol (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,5%), aceite de eucalipto (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,5%), alcanfor (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,5%), saborizantes ("aromas") naturales y/o artificiales tales como el "Artificial Custard Cream Flavor #36184" (aroma artificial de flan de vainilla, n.º 36184), de la empresa International Flavors and Fragrances, Inc. (Nueva York, NY, Estados

Unidos) (de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1,0%) y similares. La sucralosa, un edulcorante potente comercializado para uso en alimentos y bebidas, en Estados Unidos, como Splenda®, de la empresa McNeil Nutritionals LLP (Fort Washington, Pensilvania, Estados Unidos), es especialmente eficaz como agente edulcorante y enmascarador del sabor en las composiciones de la presente invención, en particular cuando se usa en concentraciones de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 1% y, preferiblemente, en concentraciones de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,5% y, más preferiblemente, en concentraciones de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,2% y, en el caso más preferible, de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% (por ejemplo, 0,05% aproximadamente, 0,06% aproximadamente, 0,07% aproximadamente, 0,08% aproximadamente, 0,09% aproximadamente, 0,10% aproximadamente, 0,11% aproximadamente, 0,12% aproximadamente, 0,13% aproximadamente, 0,14% aproximadamente, o 0,15% aproximadamente), de la composición total. Se ha demostrado que la sucralosa es útil como agente modificador del sabor en la administración oral de ciertas composiciones farmacéuticas, como, por ejemplo, en productos en spray para el dolor de garganta (véase la patente estadounidense n.º 6.319.513), en suspensiones orales (véanse las patentes estadounidenses n.º 5.658.919 y 5.621.005), en formas de administración sólidas (véase la patente estadounidense n.º 6.149.941), en formas de administración de desintegración rápida (véase la patente estadounidense n.º 6.165.512), y en la administración a mucosas (véase la patente estadounidense n.º 6.552.024), aunque, hasta la fecha actual, no ha demostrado que sea útil en composiciones de aplicación intranasal como las de la presente invención. Algunas composiciones adicionales de la invención pueden comprender uno o más agentes enmascaradores del sabor o saborizantes adicionales, tales como los que aquí se describen; por ejemplo, mentol en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1% y, preferiblemente, en una concentración de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,1%. Las composiciones adecuadas de la invención comprenden, por ejemplo, aproximadamente un 0,1% - 0,15% de azelastina y aproximadamente un 0,05% - 0,15% de sucralosa; por ejemplo, aproximadamente un 0,1% de azelastina y aproximadamente un 0,05% - 0,15% de sucralosa, o aproximadamente un 0,125% - 0,15% de azelastina y aproximadamente un 0,05% - 0,15% de sucralosa, o aproximadamente un 0,10% de azelastina y aproximadamente un 0,15% de sucralosa, o aproximadamente un 0,15% de azelastina y aproximadamente un 0,15% de sucralosa.

Como se ha indicado anteriormente, a menudo la aplicación intranasal de composiciones que contienen azelastina, en especial las que contienen clorhidrato de azelastina, se ve complicada por el goteo post-nasal de la composición hasta la faringe tras la administración intranasal. Dicho goteo post-nasal puede inducir un sabor muy amargo y desagradable, que sufre el paciente. Por eso, a fin de evitar, reducir o minimizar los problemas que se derivan del goteo post-nasal, ciertas composiciones de la presente invención pueden comprender, alternativa o adicionalmente, uno o más agentes aumentadores de la viscosidad solubles en agua. Preferiblemente, tales agentes se usan en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 5,0% (p/v), a fin de producir normalmente una viscosidad de la solución final de aproximadamente 2 a aproximadamente 300 centipoises. El uso de tales agentes aumentadores de la viscosidad prolonga el tiempo de aclaramiento mucociliar, aumenta la retención en la cavidad nasal y reduce el goteo post-nasal de las composiciones de aplicación intranasal (véase la patente estadounidense n.º 5.897.858), tales como las de la presente invención. Son agentes aumentadores de la viscosidad adecuados para uso de conformidad con la presente invención, entre otros posibles, los siguientes polivinilpirrolidonas, derivados de la celulosa como, entre otros posibles, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, hipromelosa, carragenano, goma guar, alginatos, carbómeros, polietilenglicoles,

alcohol polivinílico y goma xantana. Se prefiere particularmente hipromelosa en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 5,00% y, preferiblemente, en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 1% y, más preferiblemente, en una concentración de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,5% y, en el caso más preferible, en una concentración de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 0,3%.

Las composiciones de la presente invención que se proporcionan en forma de solución pueden conservarse, fabricarse asépticamente y/o esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias.

### **Formas de administración líquidas sin conservantes**

Si bien los conservantes resultan útiles para limitar los problemas asociados a la degradación química o al crecimiento bacteriano en las formulaciones líquidas de la presente invención, la presencia de tales conservantes puede, por sí misma, ocasionar escozor o irritación, en especial al administrarlos a la mucosa nasal. Por eso, a fin de reducir dicha irritación, en una realización, las formas de administración líquidas que aquí se describen, como por ejemplo las formas de administración líquidas para administración nasal, tales como las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse sin conservantes ("libres de conservantes") o sustancialmente sin conservantes ("sustancialmente libres de conservantes"). Tal y como se usa en la presente invención, la frase "libres, o sustancialmente libres, de conservantes" o "sin conservantes, o sustancialmente sin conservantes" significa que las formulaciones líquidas contienen menos de aproximadamente un 0,0001% (peso/volumen) de un conservante y, más adecuadamente, menos de aproximadamente un 0,00001% (peso/volumen) de un conservante y, en el caso más adecuado, ningún conservante.

A fin de mantener la integridad de las formulaciones líquidas, y más concretamente, para protegerlas de la contaminación bacteriana transferida por el paciente o por el ambiente externo, pueden diseñarse adecuadamente sistemas de administración útiles para aplicar las diversas formulaciones líquidas, con la finalidad de limitar la entrada de bacterias en las soluciones. Por ejemplo, a fin de limitar la introducción de bacterias o de partículas que pueden provenir del usuario de un spray nasal (por ejemplo, del conducto nasal), puede dotarse al frasco de spray de un filtro, u otro dispositivo, que limite o prevenga la introducción de tales bacterias en el frasco y/o en la formulación. Dicho filtro puede formar parte de la boquilla del spray o del dosificador, o puede situarse dentro de la propia estructura del frasco de spray o frasco dosificador. El filtro deja pasar a las diversas formulaciones líquidas de la presente invención a través del filtro y hasta el paciente, pero limita la entrada de bacterias o de partículas, procedentes del paciente o del ambiente externo, a la boquilla y al frasco. Los filtros adecuados son conocidos en este campo del conocimiento, están disponibles comercialmente de fabricantes bien conocidos e incluyen membranas de filtración microporosas hechas a base de polímeros, como, entre otros posibles, los siguientes: poli(etersulfona), poli(fluoruro de vinilideno), esteres de celulosa mixtos, y poli(tetrafluoroetileno). En general, el tamaño de poro de tales membranas es del orden de menos de 0,5 micras aproximadamente, más adecuadamente, de menos de 0,3 micras aproximadamente y, en el caso más adecuado, de menos de o igual a 0,22 micras aproximadamente. El uso de tales filtros de membrana elimina la necesidad de conservantes en las diversas formulaciones líquidas de la presente invención cuando se utilizan en sistemas de administración de tipo spray nasal.

Las formulaciones y composiciones líquidas libres de conservantes de la presente invención pueden proporcionarse también en recipientes de dosis unitarias únicas. Tales

- recipientes resultan aceptables para administrar la dosis terapéutica de azelastina (o de sal o éster de azelastina, incluido el clorhidrato de azelastina), y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales (tales como los que se describen en la presente invención), a los ojos, la nariz o la boca. En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas eficazmente en un envase que comprende un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés, *High Density Polyethylene*), producido usando una técnica de fabricación mediante soplado-llenado-sellado, con una capacidad en volumen de 1 ml aproximadamente.
- El uso de recipientes de dosis unitarias únicas elimina el problema de la contaminación por el usuario (o por otras fuentes externas), puesto que una vez que se abre el recipiente de dosis unitaria y se administra una dosis única de las presentes formulaciones o composiciones, se desecha dicho recipiente.
- Las formulaciones sin conservantes de la presente invención se pueden usar también con recipientes multidosis, como por ejemplo frascos de polietileno de alta densidad con una capacidad en volumen de 10 ml aproximadamente, dotados de una bomba de nebulización diseñada específicamente para uso con las formulaciones libres de conservantes.
- Entre las preparaciones inhalables figuran las siguientes: polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelentes o soluciones inhalables libres de propelentes. Los polvos inhalables conformes con la invención que contienen azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales incluidos los que se describen en el presente, pueden comprender los ingredientes activos por sí solos o una mezcla de los ingredientes activos con excipientes fisiológicamente aceptables. En determinadas realizaciones, las fórmulas inhalables comprenden las composiciones de la presente invención en forma inhalable. Dentro del alcance de la presente invención, la expresión "soluciones libres de propelentes" comprende también los concentrados o las soluciones inhalables estériles listos para su uso. Las preparaciones conformes con la invención pueden comprender azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales incluidos los que se describen en el presente, en una formulación o en dos o más formulaciones separadas.
- Son excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden usar para preparar los polvos inhalables conformes con la presente invención, entre otros posibles, los siguientes: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos excipientes entre sí. Apropiadamente, se usan monosacáridos o disacáridos, como, por ejemplo, lactosa o glucosa, en forma de sus hidratos. La lactosa y la lactosa monohidrato representan ejemplos de excipientes. Los excipientes de uso en las preparaciones inhalables pueden tener un tamaño medio de partícula de hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , adecuadamente, de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  y, en el caso más adecuado, de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 80  $\mu\text{m}$ . En determinadas realizaciones, se pueden añadir fracciones de excipientes más finos de un tamaño medio de partícula de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ . Dichos excipientes más finos se seleccionan también del grupo de excipientes posibles que se describe en el presente. Por último, a fin de preparar los polvos inhalables conformes con la presente invención, se añaden a la mezcla de excipientes ingredientes activos micronizados (por ejemplo, azelastina, y opcionalmente uno o más agentes adicionales de los que se describen en el presente), que apropiadamente tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  y, más apropiadamente de

aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Los procesos para la producción de polvos inhalables conformes con la presente invención, mediante molturación y micronización y por mezcla final de los ingredientes entre sí, son rutinarios y bien conocidos por los expertos en la técnica. Los polvos inhalables conformes con la presente invención pueden prepararse y administrarse en forma de una única mezcla de polvos que contiene azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente, o bien en forma de polvos inhalables separados, y en este caso un polvo contiene únicamente azelastina o una sal de azelastina, y otro polvo contiene uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente. En las patentes estadounidenses n.º 6,696.042 y 6.620.438, y en las solicitudes de patente estadounidenses publicadas n.º 2002/0009418, 2005/0121032, 2005/0121027 y 2005/0123486, se describen métodos para la preparación de los polvos inhalables de la presente invención, así como dispositivos para su administración.

Los polvos inhalables conformes con la presente invención pueden administrarse usando inhaladores bien conocidos en este campo del conocimiento. Los polvos inhalables conformes con la presente invención que contienen un excipiente fisiológicamente aceptable, además de los agentes activos, pueden administrarse, por ejemplo, mediante inhaladores que administran una sola dosis de una reserva con una cámara de medición, tal y como se describe en la patente estadounidense n.º 4.570.630, o mediante otros medios, como se describe en las patentes estadounidenses n.º 5.035.237 y 4.811.731. Los polvos inhalables de la presente invención se pueden administrar también mediante Inhaladores de polvo seco (DPI, por sus siglas en inglés, *dry powder inhalers*) o mediante DPI predosificados (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 6.779.520, 6.715.486 y 6.328.034). Apropiadamente, los polvos inhalables conformes con la presente invención que contienen excipientes fisiológicamente aceptables, además de los agentes activos, se empaquetan en capsulas (para producir capsulas de inhalación, denominadas "inhalettes" en inglés) que se usan en inhaladores, tal y como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.947.118. Un DPI adicional que se puede usar con las formulaciones en polvo de la presente invención es el Novalizer®, de la empresa Sofotec (Bad Homburg, Alemania). En las patentes estadounidenses no 5.840.279, 5.881.719, 6.071.498 y 6.681.768, se realiza una descripción de dicho DPI, así como de los métodos de formulación de polvos para uso en el mismo.

Conforme a una realización adicional de la presente invención, pueden producirse aerosoles para inhalación que contienen gas propelente y que comprenden (o consisten esencialmente en) azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales tales como los que se describen en la presente invención, disueltos en un gas propelente o en forma dispersada. La azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más Ingredientes activos adicionales tales como los que se describen en la presente invención, pueden estar presentes en formulaciones separadas o en una sola preparación, en las que cada uno de la totalidad de los ingredientes activos esta disuelto, o dispersado, o uno o más componentes activos están disueltos y otros están dispersados. Los gases propelentes que se pueden usar para preparar los aerosoles para inhalación conformes con la invención son conocidos en este campo del conocimiento. Son gases propelentes adecuados, entre otros posibles, los siguientes: hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes pueden usarse sueltos o en forma de mezclas de los mismos. Son gases propelentes particularmente adecuados los derivados halogenados de arcanos seleccionados de TG134a (1,1,2,2-tetrafluoroetano) y TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano).

Los aerosoles para inhalación impulsados por propelentes conformes con la presente invención pueden contener también otros ingredientes, tales como cosolventes, estabilizantes, surfactantes, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH. Todos esos ingredientes, así como las fuentes comerciales adecuadas de los mismos, son bien conocidos en este campo del conocimiento.

Los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente conformes con la presente invención pueden contener hasta un 5% aproximadamente, en peso, de las sustancias activas (o un porcentaje mayor, si es necesario). Los aerosoles conformes con la presente invención contienen, por ejemplo, de aproximadamente un 0,002% en peso a aproximadamente un 5% en peso, de aproximadamente un 0,01% en peso a aproximadamente un 3% en peso, de aproximadamente un 0,015% en peso a aproximadamente un 2% en peso, de aproximadamente un 0,% en peso a aproximadamente un 2% en peso, de aproximadamente un 0,5% en peso a aproximadamente un 2% en peso, o de aproximadamente un 0,5% en peso a aproximadamente un 1% en peso, de las sustancias activas (por ejemplo, azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente).

En realizaciones en las que la(s) sustancia(s) activa(s) se presenta(n) en una forma dispersada, las partículas de sustancia(s) activa(s) tienen, adecuadamente, un tamaño medio de partícula de hasta 10  $\mu\text{m}$  aproximadamente o, adecuadamente, de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  y, más adecuadamente, de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ .

Los aerosoles para inhalación impulsados por propelentes conformes con determinadas realizaciones de la presente invención pueden administrarse usando inhaladores conocidos en este campo del conocimiento (por ejemplo, los denominados "MDI", por sus siglas en inglés (*metered dose inhalers*, inhaladores, de dosis medidas)); véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 6.380.046, 6.615.826 y 6.260.549). Por consiguiente, en otro aspecto la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas en forma de aerosoles para inhalación impulsados por propelentes, combinados con uno o más inhaladores adecuados para la administración de dichos aerosoles. Además, la presente invención proporciona inhaladores que se caracterizan por el hecho de que contienen los aerosoles que contienen gas propelente que se describen en la presente invención la presente invención proporciona también cartuchos dotados de una válvula adecuada, que se pueden usar en un inhalador adecuado y que contienen uno o más de los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente que se describen en el presente. Los cartuchos adecuados y los métodos adecuados para llenar dichos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propelente conformes con la invención son conocidos en este campo del conocimiento.

En otra realización, la presente invención proporciona formulaciones inhalables libres de propelentes, tales como soluciones y suspensiones, que comprenden (o consisten esencialmente en) azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente. Son solventes adecuados para uso en tales realizaciones, entre otros posibles, los siguientes: solventes acuosos y alcohólicos y, adecuadamente, una solución etanólica. Los solventes pueden ser agua por sí sola, o una mezcla de agua y etanol. Aproximadamente, la proporción relativa de etanol, en comparación con el agua, es de hasta aproximadamente un 70% en volumen y, más adecuadamente, de hasta aproximadamente un 60% en volumen, o de hasta aproximadamente un 30% en volumen. El resto del volumen es agua. El pH de las soluciones o suspensiones que contienen azelastina o una sal de azelastina, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se

describen en el presente, separadas o combinadas, se ajusta en un valor de 2 a 7, usando ácidos adecuados o bases adecuadas. Puede ajustarse el pH empleando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos o de ácidos orgánicos. Son ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados, entre otros posibles, los siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Son ejemplos de ácidos orgánicos adecuados, entre otros posibles, los siguientes, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, etc. Son ejemplos de ácidos inorgánicos, entre otros posibles, los siguientes: ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. También resulta posible usar los ácidos que hayan formado ya una sal mediante adición de ácido, junto con una o más de las sustancias activas. Son ejemplos de ácidos orgánicos, entre otros posibles, los siguientes: ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, se pueden emplear mezclas de los ácidos que se han indicado, en particular en el caso de los ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, como, por ejemplo, saborizantes, antioxidantes o formadoras de complejos, como por ejemplo el ácido cítrico o el ácido ascórbico. El ácido clorhídrico puede usarse para ajustar el pH.

Pueden añadirse cosolventes y/u otros excipientes a las formulaciones inhalables libres de propelentes de la presente invención. Son cosolventes adecuados los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, como por ejemplo alcoholes (tales como alcohol isopropílico), glicoles (tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol), alcoholes polioxietilénicos y ésteres de polioxietileno de ácidos grasos. En este contexto, los términos "excipientes" y "aditivos" significan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no es una sustancia activa, pero que se puede formular junto con la sustancia o sustancias activas en el solvente farmacológicamente adecuado a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación que contiene la sustancia o sustancias activas. Apropiadamente, dichas sustancias [excipientes y aditivos] no tienen efecto farmacológico alguno o, en relación con la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no llenen un efecto farmacológico indeseable. Son excipientes y aditivos, por ejemplo, las siguientes sustancias: surfactantes tales como la lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como los polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica acabada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en este campo del conocimiento. Los aditivos también comprenden sales farmacológicamente aceptables, como por ejemplo cloruro sódico, en calidad de agentes de isotonicidad.

Los ejemplos de excipientes incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares presentes en el cuerpo humano.

Pueden emplearse conservantes para proteger las formulaciones inhalables que se describen en el presente contra la contaminación por patógenos. Son conservantes adecuados los que son conocidos en este campo del conocimiento, en particular, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos tales como benzoato sódico, en la concentración ya conocida en este campo del conocimiento. Los conservantes mencionados están presentes, adecuadamente, en concentraciones de hasta aproximadamente 50 mg/100 ml y, más adecuadamente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg/100 ml. Alternativamente, las formulaciones inhalables pueden prepararse sin conservantes; por ejemplo, en formas de administración de dosis unitaria como las que se describen en el presente.

Las formulaciones inhalables libres de propelentes conformes con la presente invención se pueden administrar usando inhaladores del tipo que son capaces de nebulizar una

cantidad pequeña de una formulación líquida en la dosis terapéutica dentro del plazo de unos pocos segundos, a fin de producir un aerosol adecuado para inhalación terapéutica. Los inhaladores adecuados son aquellos en los que puede nebulizarse una cantidad inferior a aproximadamente 100  $\mu\text{l}$ , inferior a aproximadamente 50  $\mu\text{l}$ , o de aproximadamente 10  $\mu\text{l}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{l}$ , de solución de sustancia(s) activa(s), en una acción de nebulización ("spray"), a fin de formar un aerosol con un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  y, adecuadamente, inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de manera tal que la parte inhalable del aerosol se corresponda con la cantidad terapéuticamente eficaz.

Se describen aparatos adecuados para la administración libre de propelentes de una cantidad dosificada de una composición farmacéutica líquida conforme con la presente invención en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5.497.944, 5.662.271, 5.964.416, 6.402.055, 6.497.373, 6.726.124 y 6.918.547. En otra realización, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas en forma de formulaciones inhalables libres de propelentes, como por ejemplo soluciones o suspensiones, tal y como se describe en el presente, combinadas con un dispositivo adecuado para administrar tales formulaciones.

Las formulaciones inhalables libres de propelentes, como por ejemplo soluciones o suspensiones, conformes con la presente invención, pueden tener la forma de concentrados o de suspensiones o soluciones inhalables estériles, listos para su uso. Las formulaciones listas para su uso pueden producirse a partir de los concentrados, por ejemplo mediante adición de soluciones salinas isotónicas. Las formulaciones estériles listas para su uso pueden administrarse usando nebulizadores fijos o portátiles accionados por energía, que produzcan aerosoles inhalables, mediante ultrasonidos o mediante aire comprimido, conforme al principio de Venturi o a otros principios.

La presente invención proporciona también dosificaciones en forma de partículas finas de azelastina o de una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl), y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en la presente invención. No hay limitaciones sobre una dosis de partículas finas (FPD, por sus siglas en inglés, *fine particle dose*) de azelastina o de una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl) administrada por inhalación, conforme a la presente invención; en general, dicha dosis de partículas finas administrada por inhalación puede estar comprendida en un intervalo de aproximadamente 1  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{g}$ ; por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 40  $\mu\text{g}$ . La dosis dosificada correcta cargada en un Inhalador, a usar con la finalidad de la administración, puede ajustarse de cara a pérdidas previstas, tales como por retención y por una desagregación más o menos eficiente de la dosis inhalada.

En general, las partículas de excipientes con un tamaño físico de partícula mediano superior a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y que tienen una distribución de tamaños de partícula muy estrecha, con generalmente menos del 5% en masa de las partículas con un tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$ , por lo general exhiben buenas propiedades de flujo, y son adecuadas para uso en mezclas junto con azelastina o una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl), y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los que se describen en el presente. Con fines de inhalación, normalmente se seleccionan las partículas transportadoras que tienen un tamaño de masa de partícula mediano comprendido en un intervalo de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ ; por ejemplo, aproximadamente 30, 50, 70, 100, 130, 160, 190 y 220  $\mu\text{m}$ . El tamaño mediano de partícula elegido comprendido dentro de dicho intervalo depende de muchos factores, como por ejemplo: tipo de sustancia transportadora, grado de fluidez del polvo a lograr, tipo de inhalador y facilidad de desagregación durante la inhalación del



medicamento resultante. Están disponibles variedades comerciales de Respitose® (lactosa monohidrato a partir de DMV de varias distribuciones de tamaño de partícula definido, hasta 400 µm) adecuadas como excipientes concretos a usar en formulaciones que contienen azelastina, por ejemplo, la variedad SV003. Las formulaciones de polvos homogéneos uniformes que contienen azelastina que tienen un tamaño físico de partícula mediano de hasta tan solo 10 µm pueden proporcionar también buenas propiedades de flujo cuando las partículas han sido modificadas de manera que tengan una superficie muy lisa, puesto que de ese modo las propiedades de flujo de la formulación mejoran.

Un límite inferior práctico para la formación volumétrica de dosis para tales formulaciones en polvo inhalables es uno comprendido en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 1 mg. Puede resultar difícil producir dosis más bajas que mantengan una desviación estándar relativa baja, entre dosis, del orden de un 10%. Normalmente las masas de las dosis varían de aproximadamente 1 a 10 mg.

Son excipientes adecuados para inclusión en las formulaciones polvos que contienen azelastina, entre otros posibles, los siguientes monosacáridos, disacáridos, poliláctidos, oligosacáridos, polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales o mezclas de sustancias de dichos grupos, como por ejemplo glucosa, arabinosa, lactosa, lactosa monohidrato, lactosa anhidra (es decir, sin agua cristalina presente en la molécula de lactosa), sacarosa, maltosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro sódico y carbonato cálcico.

Por lo general, los excipientes para uso con azelastina o con una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl), y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en la presente invención, se seleccionan de entre excipientes que tengan buenas cualidades en cuanto a humedad, en el sentido de que la sustancia no afecte negativamente a la dosis de partículas finas (FPD) de agentes activos durante la vida útil del producto, con independencia de los cambios normales en las condiciones ambiente que tienen lugar durante el almacenamiento. Los excipientes "secos" adecuados son bien conocidos en este campo del conocimiento y comprenden los que se describen en el presente. Por ejemplo, puede seleccionarse la lactosa como excipiente seco, o puede usarse lactosa monohidrato en una formulación con azelastina o una sal de azelastina (y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente) la lactosa tiene la propiedad inherente de tener una isoterma de adsorción de agua baja y constante, también pueden emplearse excipientes que tengan una isoterma de adsorción similar o menor.

Como se describe en el presente, y en un aspecto adicional de la presente invención, la azelastina o una sal de la azelastina (por ejemplo, azelastina HC) puede mezclarse o formularse con uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en el presente, en las formulaciones en forma de polvo seco u otras formulaciones inhalables. La presente invención comprende también el uso de azelastina o de una sal de la azelastina, en donde una combinación de azelastina o de una sal de azelastina con otros agentes tales como los que se describen en el presente constituye una formulación a partir de la que después, se producen dosis medidas y con estas se llenan recipientes de gran estanqueidad, sellados, estancos a la humedad secos, destinados a inserción en un DPI para administración conforme a una pauta posológica concreta o con arreglo a lo que necesite el usuario. Los agentes activos adicionales adecuados comprenden los que se describen en el presente, por ejemplo esteroides inhalados por ejemplo, budesonida, fluticasona, rofleponida, mometasona, y/o ciclesonida, NSAID, como por ejemplo ibuprofeno; antagonistas de los leucotrienos, como por ejemplo montelukast. antihistamínicos adicionales, como por ejemplo epinastina, cetirizina, fexofenadina, olopatadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina,

dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y/o meclozina; beta-miméticos, como por ejemplo formoterol, salmeterol, salbutamol y/o terbutalina sulfato; inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) IV, como por ejemplo 3',5'-ciclonucleotido fosfodiesterasas y derivados, agonistas de los receptores A2a de la adenosina, como por ejemplo derivados de la ribofuranosil-vanamida, y/o las sustancias que se describen en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2003/013675.

Un recipiente sellado, seco y de gran estanqueidad se puede cargar con una forma en polvo de azelastina o de una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl), y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como por ejemplo los que se describen en el presente, en forma de blíster, y puede comprender un lecho de dosis plano o una cavidad formada en el papel de aluminio o una cavidad moldeada en un material polimérico, empleándose un papel de aluminio de gran estanqueidad contra la entrada de humedad, como por ejemplo de aluminio o de una combinación de aluminio y materiales poliméricos. El recipiente sellado, seco y de gran estanqueidad puede conformar una parte de un dispositivo inhalador o puede conformar una parte de un elemento separado destinado a ser insertado en un dispositivo inhalador para administración de dosis previamente medidas.

Las formulaciones farmacéuticas inhalables de la presente invención que comprenden (o consisten esencialmente en) azelastina o una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl) y un esteroide adecuado (por ejemplo, un esteroide seguro) se formulan, adecuadamente, como azelastina esteroide en proporciones en peso que varían de aproximadamente 1:300 a aproximadamente 50:1 y, más adecuadamente, de aproximadamente 1:250 a aproximadamente 40:1. En ejemplos de formulaciones que contienen azelastina o una sal de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl) y un esteroide seleccionado de entre budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, la proporción en peso de azelastina (o una sal de azelastina) esteroide está comprendida, adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 1:150 a aproximadamente 30:1 y más adecuadamente, de aproximadamente 1:50 a 20:1.

Las formulaciones inhalables de la presente invención resultan especialmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (incluidas las enfermedades alérgicas) o de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias superiores o inferiores, como por ejemplo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, por sus siglas), y de las complicaciones de la mismas, tales como hipertensión pulmonar, así como de la rinitis alérgica y no alérgica. Además, las formulaciones inhalables conformes con la presente invención se pueden usar para tratar la fibrosis quística y la alveolitis alérgica (denominada también "pulmón del granjero").

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, que comprenden (o que consisten esencialmente en) una concentración adecuada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina, y uno o más transportadores, estabilizantes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que la azelastina está en forma de una solución, y en las que al menos uno de los transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en dicha solución. Tales composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables, cuando se usan con un dispositivo adecuado, proporcionan una nebulización fina de los componentes (tanto activos como no activos) que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. Dichas composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables de la presente invención pueden formularse para administración pulmonar mediante el uso, por ejemplo, de un inhalador o dispositivo adecuado. Apropiadamente, la cantidad de azelastina en dichas composiciones

farmacéuticas en forma de sprays inhalables es de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% en peso, y la cantidad de sucralosa en dichas composiciones farmacéuticas en forma de sprays inhalables es de aproximadamente un 0,05% a aproximadamente un 0,15% en peso, aunque los expertos en la técnica podrán determinar con facilidad otras cantidades adecuadas.

### Indicaciones clínicas

Las composiciones que proporciona la presente invención son útiles en métodos para el tratamiento de diversos trastornos físicos en animales (en particular mamíferos, incluidos los seres humanos) que están predispuestos a un trastorno físico o que padecen un trastorno físico, cuya progresión se puede retrasar, prevenir, curar o tratar de otro modo mediante la administración de azelastina o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina. Por consiguiente, en realizaciones adicionales la invención proporciona usos en métodos para el tratamiento o la prevención de tales trastornos físicos, y dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones de la invención a un animal (en particular un mamífero, incluido un ser humano) predispuesto a un trastorno físico de ese tipo, o que padece un trastorno físico de ese tipo. Tal y como se usa en el presente, un animal que "está predispuesto a" un trastorno físico se define como un animal que no muestra una pluralidad de síntomas físicos obvios del trastorno, pero que tiene un riesgo genético o fisiológico, o algún otro tipo de riesgo, de desarrollar el trastorno. En tales situaciones, las composiciones de la presente invención pueden usarse profilácticamente como agentes quimiopreventivos contra tales trastornos.

De conformidad con la invención, un mamífero (preferiblemente un ser humano) que está predispuesto a un trastorno físico, o que padece un trastorno físico, puede ser tratado mediante administración al animal de una dosis eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los trastornos físicos que se pueden tratar con las composiciones y los métodos de la presente invención incluyen cualquier trastorno físico caracterizado por rinitis alérgica o rinitis vasomotora, así como por otros trastornos relacionados o similares. Las composiciones de la invención son útiles también para tratar o prevenir los síntomas de tales trastornos, proporcionando así alivio sintomático a pacientes que padecen tales trastornos o que están predispuestos a tales trastornos.

### Posología

Como antes se ha indicado, mediante la presente invención se puede administrar a un paciente una composición que comprende una cantidad eficaz de azelastina o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl), y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los que se describen en la presente invención, a fin de proporcionar alivio de los síntomas ("alivio sintomático") de diversos trastornos, como, por ejemplo, rinitis alérgica o rinitis vasomotora, así como de los diversos otros trastornos que se describen en la presente invención y conocidos en este campo del conocimiento. Los expertos en la técnica comprenderán que la cantidad o la concentración de azelastina (o sal o éster de azelastina, como por ejemplo clorhidrato de azelastina [azelastina HCl]) que constituye una "cantidad eficaz" de azelastina, puede determinarse empíricamente. Son ejemplos (que no limitan el alcance de la invención) de cantidades eficaces de azelastina (o de una sal o éster de azelastina, como por ejemplo clorhidrato de azelastina) para uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, entre otros, los que se describen detalladamente en esta especificación. Se comprenderá también que cuando se administran a un paciente humano, el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido o recomendado por el

médico, farmacéutico u otro profesional sanitario a cargo del paciente dentro de los parámetros del buen criterio médico.

5 Las formulaciones intranasales de esta invención llenen su mayor eficacia cuando se hace uso de un diseño de producto adecuado. El diseño de producto pretende incluir una composición de la invención contenida dentro de un sistema de administración, como, por ejemplo, un frasco y una bomba, para administración nasal de la formulación en forma de una nebulización de pequeñas gotas de spray a fin de recubrir la mucosa de la cavidad nasal al realizar dicha administración. Las bombas preferidas para uso en tales  
10 productos de la invención son las bombas multidosis dosificadas, no obstante, también resultan aceptables para administrar la dosis terapéutica de azelastina (o de sal o éster de azelastina, como por ejemplo clorhidrato de azelastina) a la cavidad nasal, los recipientes de dosis unitaria única. La selección de la bomba se basa en la dosis/volumen de spray deseado y en el patrón de nebulización adecuado para la administración local a  
15 la mucosa nasal. En determinadas realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas eficazmente en un envase que comprende un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés, *high density polyethylene*) dotado de un tapón de rosca, y dichas composiciones son administradas por una bomba de nebulización (spray) de dosis medidas, diseñada para una aplicación intranasal, en  
20 volúmenes de 0,07 a 0,15 ml, como por ejemplo las bombas Spigot 522 VP3/140 18/415 o VP3/140F 18/415, diseñadas por la empresa Valois Pharm, Marly le Roi, Francia. Además, las formulaciones intranasales pueden proporcionarse en forma de dosis unitaria, como se describe en el presente.

25 Las composiciones adecuadas de la presente invención incluyen aproximadamente un 0,1%, aproximadamente un 0,125% o aproximadamente un 0,15% de azelastina, y aproximadamente un 0,05%-0,15% de sucralosa. A continuación se describen ejemplos de composiciones de la presente invención, que no limitan el ámbito de la misma, que comprenden un 0,05%, 0,1% o 0,15% de clorhidrato de azelastina, de un 0,1% a un 0,3%  
30 de hipromelosa como espesante, de un 0,05% a un 0,15% de sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor, y/o un 0,05% de mentol como agente enmascarador del sabor/saborizante. Tales composiciones adecuadas pueden comprender también uno o más agentes activos adicionales como los que se describen en el presente, en las diversas concentraciones y cantidades descritas en el presente.  
35 Estas composiciones son bien toleradas pese al intenso amargor que aporta la presencia del clorhidrato de azelastina. Por lo tanto, el uso de tales composiciones de la invención proporciona un alivio de los síntomas de la rinitis alérgica, rinitis vasomotora o conjuntivitis alérgica, y a la vez incrementa notablemente la aceptabilidad para el paciente y el cumplimiento del uso del medicamento por parte del paciente  
40

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Solución nasal de clorhidrato de azelastina

45 En un ejemplo de composición de la invención, se preparó una formulación de spray nasal que contenía clorhidrato de azelastina, usando hipromelosa como espesante, sorbitol como agente de isotonicidad y edulcorante, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

| Ingrediente  | %   |
|--|---|
| Clorhidrato de azelastina  | 0,150   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000 (USP = Farmacopea de Estados Unidos)            | 0,100   |
| Edetato disódico, USP  | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP   | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato   | 0,068   |
| Sucralosa, NF (NF = Formulario Nacional de Medicamentos de Estados Unidos) | 0,150   |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF                              | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada  | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

Después de la preparación, se filtró la composición y se envasó la misma en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprendían una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se administraron una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

#### Ejemplo comparativo 2: Solución nasal de clorhidrato de azelastina

En otro ejemplo de composición proporcionado por la presente invención, se preparó una formulación de spray nasal que contenía clorhidrato de azelastina, usando hipromelosa como espesante, y sucralosa y mentol como agentes enmascaradores del sabor.

| Ingrediente                       | %   |
|-----------------------------------|---|
| Clorhidrato de azelastina         | 0,100   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000        | 0,300   |
| Edetato disódico, USP             | 0,050   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato    | 0,068   |
| Sucralosa, NF                     | 0,050   |
| Propilenglicol, USP               | 1,895   |
| Mentol, USP                       | 0,050   |
| Cloruro de benzalconio al 50%, NF | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada     | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

Después de la preparación, se filtró la composición y se envasó la misma en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprendían una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se administraron una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

**Ejemplo comparativo 3: Solución nasal de clorhidrato de azelastina**

En otro ejemplo de composición proporcionado por la invención, se preparó una formulación de spray nasal que contenía clorhidrato de azelastina, usando hipromelosa como espesante, cloruro sódico como agente de isotonicidad y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

| Ingrediente                                   | %   |
|---|---|
| Clorhidrato de azelastina                     | 0,100   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000                    | 0,100   |
| Edetato disódico, USP                         | 0,050   |
| Ácido cítrico anhidro, USP                    | 0,044   |
| Fosfato sódico dibásico heptahidrato, USP     | 0,486   |
| Cloruro sódico, USP                           | 0,687   |
| Sucralosa, NF                                 | 0,150   |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada                 | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

Después de la preparación, se filtró la composición y se envaso la misma en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapen de rosca y que comprendían una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se administraron una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

**Ejemplo 4: Análisis descriptivo sensorial del amargor del spray nasal Astelin**

A fin de determinar la eficacia de los agentes enmascaradores para mejorar el sabor del spray nasal Astelin®, se llevó a cabo una evaluación sensorial de diversas formulaciones. Las pruebas se efectuaron mediante un estudio de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, en el que se evaluó la comparabilidad entre la formulación de spray nasal Astelin®, autorizada actualmente por la FDA (Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos), y diversas formulaciones de spray nasal con clorhidrato de azelastina edulcorado. El objetivo del estudio era determinar si una formulación edulcorada de clorhidrato de azelastina (que contenía 137 µg de azelastina HCl [clorhidrato de azelastina]), que incluye un 0,15% de sucralosa como agente enmascarador del sabor, es equivalente, en eficacia y en seguridad, a la formulación actualmente autorizada de spray nasal Astelin® (que también contenía 137 µg de azelastina HCl).

**Metodología:**

Especialistas Doce especialistas muy experimentados formados específicamente para la realización de descripciones objetivas de sustancias y productos ("especialistas descriptivos"), encabezados por un líder de grupo.

Análisis de los datos: Se introdujeron los datos en una hoja de cálculo de Excel y se comprobó su exactitud. Se llevó a cabo un análisis con los datos, usando una separación de medias conforme al análisis de varianza (ANOVA) y conforme al método de Duncan, con un nivel de confianza del 95%, empleando SPSS 13.0 para Windows.

5

Metodología: Los especialistas midieron el amargor, registraron otros sabores percibidos y observaron la duración del amargor en la garganta.

Todas las soluciones se prepararon con agua Mili-Q

10

Soluciones estándar

Cafeína al 0,05%, amargor 2

15

Cafeína al 0,08%, amargor 5

Cafeína al 0,11%, amargor 7,5

20

A las muestras de la prueba se les asignaron, aleatoriamente, numeras de tres cifras. Los especialistas puntuaron por separado las muestras en papeletas. Las muestras fueron evaluadas por los especialistas con arreglo a una escala de intensidad de 15 puntos dividida en incrementos de 0,1 puntos, en la que cero indicaba ningún efecto medible y 15 indicaba un efecto extremadamente intenso.

25

#### **Identificación de los productos:**

(1) Spray nasal Astelin, lote n.º 1326 (dos sprays) (clorhidrato de azelastina, 137 µg de azelastina HCl por cada dos sprays).

30

(2) Spray nasal Astelin, lote n.º 1326 (cuatro sprays) (clorhidrato de azelastina, 137 µg de azelastina HCl por cada dos sprays).

35

(3) Spray nasal Astelin, lote n.º 03-33-01c (dos sprays) (formulación en investigación con solución de clorhidrato de azelastina al 0,1% p/v, con sorbitol y con una concentración alta de sucralosa, 137 µg de azelastina HCl por cada dos sprays).

40

(4) Spray nasal Astelin, lote n.º 03-33-01c (cuatro sprays) (formulación en investigación con solución de clorhidrato de azelastina al 0,1% p/v, con sorbitol y con una concentración alta de sucralosa, 137 µg de azelastina HCl por cada dos sprays).

#### **Resultados y explicación**

##### **(A) Formulación comercial (formulación comercial de clorhidrato de azelastina estándar)**

45

Los cuatro sprays de esta muestra y de la muestra 1326 mostraron el mayor amargor con incomodidad nasal, que fue calificada de entre leve y moderada. El amargor fue más intenso en quienes experimentaron más drenaje. No obstante, en opinión de la mayoría de los especialistas, el amargor se disipo dentro de un plazo de 30 minutos. Un par de especialistas experimentaron cierto amargor residual, que persistió durante un periodo de 2 a 3 horas tras la realización de las pruebas. La incomodidad nasal se describió, predominantemente, como hormigueo, sensación de frío, o ligera quemazón.

50

**(B) Muestra 1326 - cuatro sprays**

5 Esta muestra y la formulación comercial mostraron el mayor amargor con incomodidad nasal, que fue calificada entre leve y moderada. Varios especialistas describieron esta muestra como similar o idéntica a la formulación comercial. Como en el caso de la formulación comercial, la mayoría de los especialistas no notó amargor alguno una vez hubieron transcurrido 30 minutos.

**(C) Muestra 1326 - dos sprays**

10 Esta muestra fue significativamente menos amarga que la formulación comercial usando cuatro sprays. Además, la incomodidad nasal se redujo y se describió como leve. Para la mayoría de los especialistas, el amargor duró menos de 30 minutos. Algunos especialistas cuestionaron la eficacia del uso de dos sprays frente a cuatro sprays.

**(D) Muestra 03-33-01c - cuatro sprays**

15 Aunque también esta muestra fue significativamente menos amarga que la formulación comercial usando cuatro sprays, el dulzor fue notable. La incomodidad nasal, en este caso, se describía como leve, y como similar a la de la "muestra 1326 dos sprays", y a la de la "muestra 03-33-01c dos sprays". La mayoría de los especialistas describieron esta muestra como más dulce (que) amarga. Cuando experimentaron drenaje, el sabor dulce se intensificó, anulando todo amargor. Tanto el sabor dulce como el sabor amargo se disiparon dentro del plazo de una hora.

**(E) Muestra 03-33-01c - dos sprays**

25 Esta muestra fue la que mostro el menor amargor. Aunque los especialistas advirtieron un ligero dulzor en esta muestra, no fue ni con mucho tan intenso como cuando se usaron cuatro sprays. Dicho dulzor no anuló el ligero amargor, a diferencia del caso de los cuatro sprays. La incomodidad nasal se describía como leve. La mayoría de los especialistas indicaron que no notaron sabor amargo ni dulce alguno una vez hubieron transcurrido 30 minutos El amargor se disipó más rápidamente que el dulzor. Como con la "muestra 1326 dos sprays", algunos especialistas cuestionaron la eficacia del uso de dos sprays frente a cuatro sprays.

**Preferencias de los especialistas**

40 De las cuatro muestras de prueba, 4 de 11 especialistas clasificaron la "muestra 03-33-01c dos sprays" como su opción preferida. Cuatro especialistas la clasificaron como su segunda opción preferida. Les gusto el ligero dulzor, que enmascaraba el amargor; sin embargo, varios especialistas cuestionaron que el uso de dos sprays fuese tan eficaz como el uso de cuatro sprays.

45 Cuatro de once especialistas eligieron la "muestra 03-33-01c cuatro sprays" como su primera opción, y cuatro indicaron que era su segunda opción. De nuevo, prefirieron el sabor dulce, que enmascaraba el amargor, y opinaron que era eficaz.

50 Tres de once especialistas eligieron la "muestra 1326 dos sprays" como su primera opción, y uno la eligió como su segunda opción. A algunos especialistas no les gusto el dulzor y prefirieron un ligero amargor. Algunos especialistas cuestionaron la eficacia del uso de dos sprays.



Ninguno de los especialistas clasifico la "muestra 1326 cuatro sprays" como su primera opción. Una especialista la eligió como su segunda opción porque no le gusto en absoluto el sabor dulce.

5 **Conclusiones**

Los especialistas reconocieron que la formulación comercial y la "muestra 1326 cuatro sprays" eran iguales.

10 El uso de los dos sprays de la muestra 1326 contribuyó significativamente a reducir el amargor y la incomodidad nasal.

Las muestras 03-33-01c fueron significativamente menos amargas y produjeron menos incomodidad nasal que la formulación comercial.

15

Las muestras 03-33-01c fueron igualmente preferidas gracias a su dulzor enmascarador.

**Ejemplo 5: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un esferoide**

20 Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato de azelastina; dicha formulación se prepara usando hipromelosa como espesante, un esteroide, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

| Ingrediente   | %   |
|---|---|
| Clorhidrato de azelastina   | 0,05 - 0,150  |
| Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona, beclometasona, budesonida o triamcinolona) | 0,01 - 2,0  |
| Hipromelosa 2900, USP 4000  | 0,100   |
| Edetato disódico, USP   | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP  | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato  | 0,068   |
| Sucralosa, NF   | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF   | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada   | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

25

Después de la preparación, la solución se envasa en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprenden una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

30

**Ejemplo 6: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un antagonista de los leucotrienos**

35

Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato de azelastina: dicha formulación se prepara usando hipromelosa

como espesante, un antagonista de los leucotrienos y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor

| Ingrediente                                   | %   |
|---|---|
| Clorhidrato de azelastina                     | 0,05 - 0,150  |
| Antagonista de los leucotrienos (montelukast) | 0,1 - 5,0   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000                    | 0,100   |
| Edetato disódico, USP                         | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP                          | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato                | 0,068   |
| Sucralosa, NF                                 | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada                 | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

5

Después de la preparación, la solución se envasa en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapen de rosca y que comprenden una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

10

**Ejemplo 7: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un descongestivo**

15

Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato de azelastina; dicha formulación se prepara usando hipromelosa como espesante, un descongestivo, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

| Ingrediente                                   | %   |
|---|---|
| Clorhidrato de azelastina                     | 0,05 - 0,150  |
| Descongestivo (pseudoefedrina o fenilefrina)  | 0,1 - 2,0   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000                    | 0,100   |
| Edetato disódico, USP                         | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP                          | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato                | 0,068   |
| Opcionalmente, sucralosa, NF                  | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada                 | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

20

Después de la preparación, la solución se envasa en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprenden una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente

0,14 ml (Valois) Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

**Ejemplo 8: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un NSAID**

5

Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato [sic] preparado usando hipromelosa como espesante, un NSAID, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor

| Ingrediente   | %   |
|---|---|
| Clorhidrato de azelastina                                 | 0,05 - 0,150  |
| NSAID (ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno) | 0,1 - 10,0  |
| Hipromelosa 2900, USP 4000                                | 0,100   |
| Edetato disódico, USP                                     | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP                                      | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato                            | 0,068   |
| Opcionalmente, sucralosa, NF                              | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF             | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada                             | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

10

Después de la preparación, la solución se envasa en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprenden una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

15

**Ejemplo 9: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un esteroide y un descongestivo**

20

Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato de azelastina; dicha formulación se prepara usando hipromelosa como espesante, un esteroide, un descongestivo, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

25

| Ingrediente  | %   |
|--|---|
| Clorhidrato de azelastina  | 0,05 - 0,150  |
| Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona, budesonida o triamcinolona) | 0,01 - 2,0  |
| Descongestivo (pseudoefedrina o fenilefrina)                                   | 0,1 - 1,0   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000   | 0,100   |
| Edetato disódico, USP  | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP   | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, Dihidrato   | 0,068   |
| Opcionalmente, sucralosa, NF   | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF                                  | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada  | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

Después de la preparación, la composición se envasa en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprenden una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

#### 10 Ejemplo 10: Solución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un esteroide y un antagonista de los leucotrienos

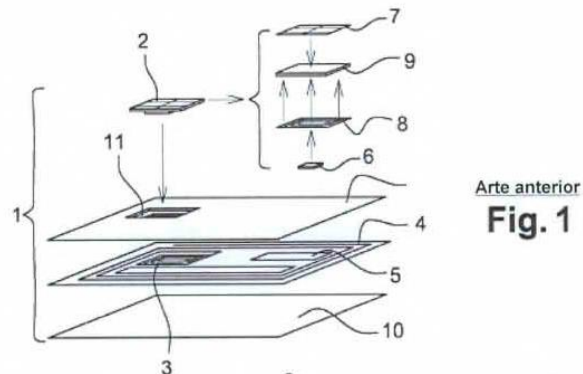
Un ejemplo de composición de la invención es una formulación de spray nasal que contiene clorhidrato de azelastina; dicha formulación se prepara usando hipromelosa como espesante, un esteroide, un antagonista de los leucotrienos, y sucralosa como agente edulcorante y enmascarador del sabor.

| Ingrediente  | %   |
|--|---|
| Clorhidrato de azelastina  | 0,05 - 0,150  |
| Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona, budesonida o triamcinolona) | 0,01 - 2,0  |
| Antagonista de los leucotrienos (montelukast)                                  | 0,1 - 5,0   |
| Hipromelosa 2900, USP 4000   | 0,100   |
| Edetato disódico, USP  | 0,050   |
| Sorbitol al 70%, USP   | 6,400   |
| Citrato sódico, USP, dihidrato   | 0,068   |
| Opcionalmente, sucralosa, NF   | 0,1 - 0,15  |
| Solución de cloruro de benzalconio al 50%, NF                                  | 0,025   |
| Agua purificada o desionizada  | Una cantidad suficiente de agua hasta completar el 100% |

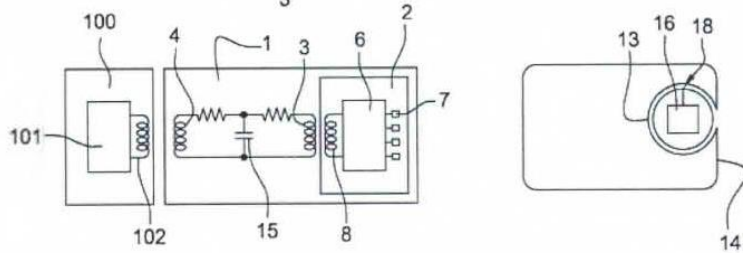
- 5 Después de la preparación, la solución se envasó en frascos de polietileno de alta densidad dotados de un tapón de rosca y que comprendían una bomba de nebulización de dosis dosificadas VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para el uso, se pueden administrar una o dos nebulizaciones a cada fosa nasal, dos veces al día o con la frecuencia prescrita.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende azelastina, o una sal o éster de azelastina farmacéuticamente aceptable, en una concentración que va de un 0,005% a un 5% en peso, y uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 5
- en la que al menos uno de dichos transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables es un agente enmascarador del sabor que enmascara el sabor de la azelastina o la sal o éster de la misma, de tal modo que el sabor amargo experimentado por un paciente, tras la administración de la composición farmacéutica a dicho paciente, se reduce o se elimina, y
- 10
- en la que el agente enmascarador del sabor es sucralosa, presente en una concentración adecuada, de un 0,001% a un 1% (peso/volumen [p/v]), preferiblemente de un 0,01% a un 0,5%, [y] más preferiblemente de un 0,05% a un 0,15%,
- 15
- en la que dicha composición también comprende sorbitol, y
- 20
- en la que dicha composición está formulada para una administración intranasal.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende clorhidrato de azelastina.
- 25
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2, en la que dicha composición comprende al menos un agente aumentador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hipromelosa, carragenano, goma guar, alginato, carbómero, polietilenglicol, alcohol polivinílico y goma xantana, lo que reduce o previene el goteo post-nasal de dicha composición hasta la faringe tras la administración intranasal de la composición.
- 30
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que dicho agente aumentador de la viscosidad es hipromelosa.
- 35
5. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2, para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno físico seleccionado del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis vasomotora no alérgica en un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que padecen o tienen predisposición a dicho trastorno físico, en el que dicho método comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de la composición farmacéutica.
- 40

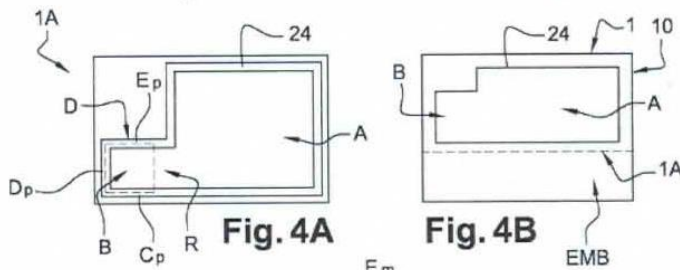


Arte anterior  
**Fig. 1**



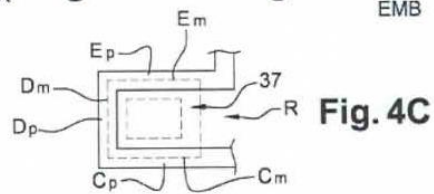
Arte anterior  
**Fig. 2**

Arte anterior  
**Fig. 3**

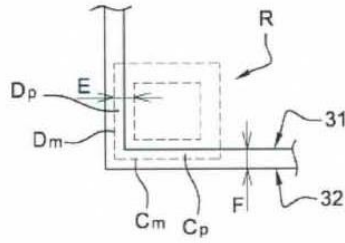


**Fig. 4A**

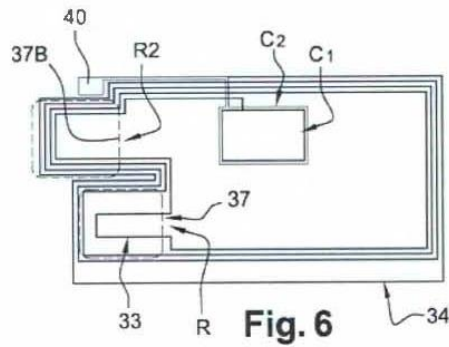
**Fig. 4B**



**Fig. 4C**

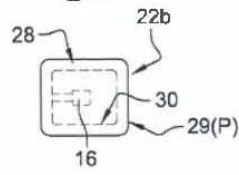


**Fig. 5**

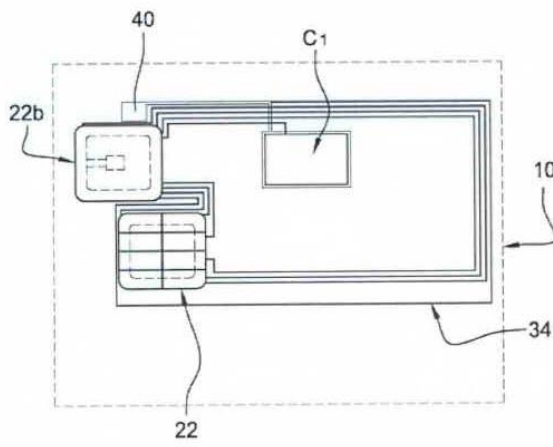
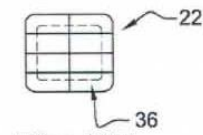


**Fig. 6**

**Fig. 7A**



**Fig. 7B**



**Fig. 8**