

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 134**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)
A61P 11/02	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)
A61K 47/18	(2007.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2012 PCT/US2012/020028**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094283**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2012 E 12732455 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2736491**

54 Título: **Composiciones de bepotastina**

30 Prioridad:

04.01.2011 US 201161429721 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2017

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (50.0%)
1400 North Goodman Street, Area 62
Rochester, NY 14609, US y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**PADILLA, ANGEL y
BAKLAYAN, GEORGE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 626 134 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de bepotastina

- 5 Esta solicitud reclama prioridad sobre el número de serie de solicitud provisional de EE.UU. 61/429.721 en trámite con la presente presentada el 4 de enero de 2011.

Antecedentes

- 10 La bepotastina, ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico, es un antagonista no sedante altamente selectivo del receptor H1 de histamina. Tiene un efecto estabilizante en los mastocitos y suprime la migración de los eosinófilos a los tejidos inflamados. Tiene tres mecanismos de acción: estabilizante de mastocitos, antagonista de la histamina y modulador/inhibidor de los eosinófilos. La bepotastina y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tienen una acción antihistamínica y una acción antialérgica. También se caracterizan por que los efectos secundarios, tales como la estimulación o la supresión del sistema nervioso central normalmente vistos en el caso de los agentes antihistamínicos convencionales, pueden minimizarse, y pueden usarse como agentes farmacéuticos eficaces para el tratamiento de seres humanos y animales (publicación de patente PCT n.º WO98/29409).
- 15
- 20 El besilato de bepotastina se ha aprobado en Japón para el uso sistémico en el tratamiento de la rinitis alérgica desde 2000 y de la urticaria/purito desde 2002. Se comercializa en Japón en la firma Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (antiguamente Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) con el nombre comercial TALION®. La formulación de gotas oculares de ISTA Pharmaceutical de besilato de bepotastina, BEPREVE® (solución oftálmica de besilato de bepotastina) al 1, 5 % p/v, se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. en septiembre de 2009 para el tratamiento del picor ocular asociado a la conjuntivitis alérgica.
- 25

Descripción detallada de la invención

- 30 En el presente documento se proporcionan, entre otros, composiciones novedosas que comprenden bepotastina como base libre, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas y al menos un corticosteroide como forma libre, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde la composición es eficaz para la supresión de afecciones inflamatorias nasales.

35 La presente invención se refiere a lo siguiente:

- 40 Una composición farmacéutica que comprende: (a) al menos un corticosteroide como forma libre, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) bepotastina como una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma; (c) un tampón, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente potenciador de la viscosidad, un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente compatible; y (d) agua; donde la composición es una suspensión y se formula como una pulverización nasal; y dicha bepotastina, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma está presente en una concentración de 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluido; donde el agente de suspensión consiste en una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80); o una mezcla de los mismos.

- 45 Una composición farmacéutica que comprende: (a) besilato de bepotastina; (b) una forma libre de corticosteroide, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo; (c) fosfato sódico dibásico heptahidratado; (d) cloruro sódico; (e) edetato disódico; (f) cloruro de benzalconio; (g) bien

- 50 (i) una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa y/o monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80), o
(ii) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), monohidrato de ácido cítrico, y un agente enmascarador del sabor

y (h) agua; donde la composición farmacéutica es una suspensión.

- 55 La composición de acuerdo con la presente invención, para su uso en el tratamiento de al menos uno de rinitis, inflamación de la mucosa asociada con rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados con rinitis, inflamación de la mucosa asociada con rinitis, sinusitis y rinosinusitis.

- 60 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de diversos contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica y cualquier sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua para formar una solución acuosa. La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un principio activo suficiente para inducir un resultado biológico deseado. El resultado puede ser el alivio de los signos, de los síntomas o de las causas de una enfermedad o de cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa en el presente documento para denotar cualquier cantidad de la formulación que provoca la mejora en una afección de una enfermedad cuando se aplica a las áreas afectadas repetidamente durante un periodo de tiempo. La cantidad variará con la afección a tratarse, la etapa de
- 65

avance de la afección y el tipo y la concentración de la formulación aplicada. Las cantidades apropiadas en cualquier ejemplo dado serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia o capaces de determinación por experimentación rutinaria.

5 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente. Estos términos se refieren a una aproximación para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora de la enfermedad subyacente que está siendo tratada. Además, un beneficio terapéutico se logra con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiera uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que puede que no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad. El tratamiento incluye prevenir la enfermedad, esto es, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen mediante la administración de una composición protectora antes de la inducción de la enfermedad; suprimir la enfermedad, esto es, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen mediante la administración de una composición protectora después del efecto inductivo pero antes de la aparición o la reaparición clínica de la enfermedad; inhibir la enfermedad, esto es, detener el desarrollo de los síntomas clínicos mediante la administración de una composición protectora después de su aparición inicial; prevenir la recurrencia de la enfermedad y/o aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos mediante la administración de una composición protectora después de su aparición inicial.

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

Las expresiones "libre", "libre de", "sustancialmente libre" o "sustancialmente libre de", como se usan en el presente documento, significan presente en cantidades que tienen menos de un efecto material en, o confieren menos de una ventaja material a, la composición farmacéutica o una o más propiedades de la composición farmacéutica (por ejemplo, su eficacia de conservación). En algunas realizaciones, "libre", "libre de", "sustancialmente libre" o "sustancialmente libre de" significa no presente.

La expresión "eficacia de conservación" o "efectividad de conservación" o "eficacia antimicrobiana", como se usan en el presente documento, significan que la composición satisface las normativas de la USP como se define en el protocolo <51>, pág. 1681, Farmacopea de Estados Unidos, 1995: Antimicrobial effectiveness testing; Farmacopea de Estados Unidos, 32ª rev ed., y el Formulario Nacional, 27ª ed. Rockville, MD: USPC; 2009. Por ejemplo, la conservación es eficaz en el producto examinado si (a) las concentraciones de las bacterias viables se reducen a no más del 0,1 % de las concentraciones iniciales hacia el día catorceavo; (b) las concentraciones de las levaduras y los mohos se mantienen en o por debajo de las concentraciones iniciales durante los primeros 14 días; y (c) la concentración de cada microorganismo de ensayo se mantiene en o por debajo de estos niveles designados durante el resto del periodo de ensayo de 28 días. Se definen criterios similares para las normativas BP (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Apéndice XVI C, 1995) y las normativas de la Farmacopea Europea (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Capítulo VIII. 14, 1992).

En el presente documento se proporcionan, entre otros, composiciones nuevas que comprenden (a) al menos un corticosteroide como forma libre, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) bepotastina como una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma; (c) un tampón, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente potenciador de la viscosidad, un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente compatible; y (d) agua; donde la composición es una suspensión y se formula como una pulverización nasal; y dicha bepotastina, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma está presente en una concentración de 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluido; donde el agente de suspensión consiste en una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80); o una mezcla de los mismos. Las composiciones se formulan para proporcionar una composición nasal, tal como una composición de pulverizador nasal. Entre otros aspectos, la composición incluye al menos un conservante, por ejemplo aproximadamente un 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio y/o incluye un agente potenciador de la viscosidad, por ejemplo, una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa tal como AVICEL® o una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Hipromelosa (USAN)) tal como HPMC E15 LV. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen adicionalmente ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo (por ejemplo EDTA o un equivalente del mismo). En consecuencia, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden tener una vida útil aceptable incluso tras el uso repetido.-{-

Ahora se ha descubierto que la bepotastina como una base libre, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, de la misma, puede combinarse ventajosamente con un corticosteroide como forma libre, o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para proporcionar un producto p formulación de combinación muy eficaz y estable, preferentemente para tratamiento nasal u ocular. La combinación puede proporcionar en una única

administración o régimen de dosificación, las propiedades antihistamínicas de la bepotastina y las propiedades antiinflamatorias (y/o de otros tipos) de los esteroides sin que se produzcan interferencias entre los dos ni reacciones adversas *in situ*.

5 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a un pulverizador nasal como una combinación de bepotastina con un corticosteroide para tratar, generalmente, los síntomas de la rinitis alérgica o no alérgica, incluyendo los síntomas nasales resultantes de alergias estacionales e irritantes ambientales. Dicho pulverizador nasal puede usarse cuando el revestimiento de la nariz se hincha y libera fluidos, lo que da como resultado lo que habitualmente se conoce como "nariz tapada". También, en otro aspecto, el producto o las formulaciones de la
10 presente invención se pueden usar para tratar los síntomas de la conjuntivitis alérgica.

Entre los corticosteroides útiles para la pulverización nasal de la presente invención se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en beclometasona, mometasona, fluticasona, triamcinolona, budesonida, ciclesonida, beclometasona, dexametasona, prednisolona y combinaciones de los mismos.

15 Preferentemente, la concentración de bepotastina que se incorpora en dicha pulverización nasal oscila entre el 0,5 % p/v y el 10 % p/v, más preferentemente el 2 % p/v, el 4 % p/v, el 6 % p/v el 8 % p/v.

20 La concentración de corticosteroides oscila entre 0,01 % p/v y 1 % p/v, preferentemente 0,05 % p/v, proporcionando de este modo 10 µg a 100 µg, preferentemente 50 µg de corticosteroide por pulverización. La pulverización nasal se puede utilizar para proporcionar hasta 8 pulverizaciones al día para tratar los síntomas de la rinitis alérgica o no alérgica.

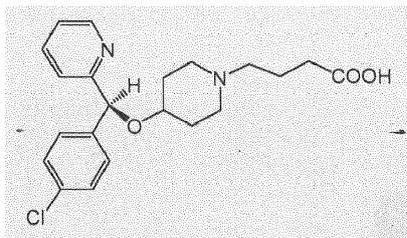
25 El pulverizador nasal se utiliza como un líquido de acuerdo con la presente invención, pero también se puede usar en forma de polvo.

En el presente documento se proporcionan, entre otros, composiciones nuevas que comprenden (a) al menos un corticosteroide como forma libre, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) bepotastina como una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma; (c) un tampón, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente potenciador de la viscosidad, un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente compatible; y (d) agua; donde la composición es una suspensión y se formula como una pulverización nasal; y dicha bepotastina, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma está presente en una concentración de 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluido; donde el agente de suspensión consiste en una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80); o una mezcla de los mismos. Entre otros aspectos, las composiciones pueden incluir al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalonio, y/o incluir hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen adicionalmente ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo (por ejemplo EDTA o un equivalente del mismo). En consecuencia, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden tener una vida útil aceptable incluso tras el uso repetido.

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

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

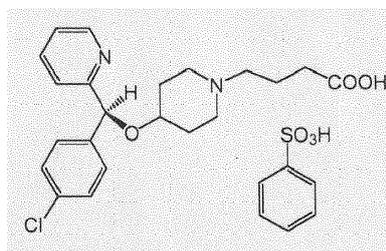
El principio activo para un efecto antihistamínico y/o antialérgico de las composiciones proporcionadas es el ácido (+) - (S) -4-[4-[(4-clorofenil) (2-piridil) metoxi]piperidino]butírico (bepotastina) que tiene la siguiente fórmula:



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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales derivadas de diversos contraiones orgánicos e

inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua para formar una solución acuosa. Incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales básicas, por ejemplo sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y otras sales metálicas, tales como sales de estroncio y similares; y sales de adición de ácido, por ejemplo sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, y sales de adición de ácidos orgánicos, tales como besilato, benzoato, toluenosulfonato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares; sales con ácido hidrohálico tales como clorhidrato, bromhidrato y similares; sales con ácido inorgánico tales como sulfato, nitrato, fosfato y similares; sales con ácidos orgánicos tales como acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropionato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, dihidroxifumarato, oxalato, benzoato, cinamato, salicilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato, aminosalicilato y similares. El compuesto anteriormente mencionado que se usará en las composiciones proporcionadas en la presente invención es, generalmente, preferentemente, una sal de adición de ácido, y, de estas sales de adición de ácido, son más preferentes bencenosulfonato (besilato) y benzoato. En algunas realizaciones, el ingrediente activo de las composiciones proporcionadas en la presente invención es besilato de bepotastina de la fórmula:



(II).

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

El ácido (+) - (S) -4-[4-[(4-clorofenil) (2-piridil) metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición ácida farmacológicamente aceptable del mismo pueden producirse mediante, por ejemplo, los métodos descritos en la Publicación de Patente PCT nº WO98/29409, WO98/29409, WO2008/123701, WO2009/075504 y similares.

El segundo ingrediente activo es un corticosteroide que es útil para suprimir afecciones inflamatorias, por ejemplo afecciones inflamatorias nasales. El corticosteroide puede ser una forma libre o puede ser una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de corticosteroide incluyen la sal sódica. El solvato incluye un hidrato. Los derivados fisiológicamente funcionales de corticosteroide incluyen ésteres con un ácido alcanoico inferior (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico), ácido furancarboxílico y similares; acetona. Los ejemplos preferibles incluyen beclometasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona monohidrato, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, triamcinolona, acetona de triamcinolona, budesonida, ciclesonida, beclometasona sódica, dexametasona sódica, acetato de prednisolona y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la concentración de una forma libre de corticosteroide, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en la composición, calculada sobre la base del peso molecular de la correspondiente forma de sal anhidra de corticosteroide, es de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente 1 % p/v.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen una cantidad eficaz de un conservante antimicrobiano. Los conservantes pueden usarse para inhibir el crecimiento microbiano (por ejemplo, bacteriano o de levaduras) en las composiciones. Una "cantidad eficaz" de un conservante es aquella cantidad necesaria para prevenir el crecimiento de microorganismos en la composición. En algunas realizaciones, la concentración o cantidad de conservante es, generalmente, aquella que es necesaria para prevenir el crecimiento microbiano en la

composición durante un periodo de almacenamiento de al menos seis meses. En ciertas realizaciones, la concentración o cantidad de conservante es aquella que es necesaria para satisfacer las normativas USP como se define en el protocolo <51>, p. 1681, Farmacopea de los Estados Unidos, 1995, Antimicrobial effectiveness Testing; The United States Pharmacopeia, ed. rev 32ª y el Formulario Nacional, ed. 27ª Rockville, MD: USPC; 2009.

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

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

20 En algunas realizaciones, el conservante en la composición es cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,008 % p/v a aproximadamente 0,015 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de cloruro de benzalconio de aproximadamente 0,008 % p/v a aproximadamente 0,010 % p/v, de aproximadamente 0,010 % p/v a aproximadamente 0,012 % p/v, de aproximadamente 0,012 % p/v a aproximadamente 0,015 % p/v, o más de 0,015 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente un 0,008 % p/v, aproximadamente 0,009 % p/v, aproximadamente 0,010 % p/v, aproximadamente 0,0011 % p/v, aproximadamente 0,012 % p/v, aproximadamente 0,013 % p/v, aproximadamente 0,014 % p/v, o aproximadamente 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un único conservante. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente dos conservantes.

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

50 En algunas realizaciones, el agente quelante en la composición es ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el cloruro de benzalconio puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,002 % p/v a aproximadamente 0,200 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen una concentración de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo de aproximadamente 0,002 % p/v a aproximadamente 0,010 % p/v, de aproximadamente 0,010 % p/v a aproximadamente 0,050 % p/v, de aproximadamente 0,050 % p/v a aproximadamente 0,200 % p/v, o más de 0,200 % p/v. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento tienen aproximadamente un 0,005 % p/v, aproximadamente 0,0010 % p/v, aproximadamente 0,020 % p/v, aproximadamente 0,030 % p/v, aproximadamente 0,040 p/v de de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un agente quelante.

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

65 Un experto en la materia apreciará que los agentes de viscosidad pueden ser también agentes de suspensión y que

los agentes de suspensión también pueden ser agentes de viscosidad.

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

20 En algunas realizaciones, el agente de viscosidad en la composición facilita más o menos la dispersión uniforme del principio activo en un líquido, esto es, es un agente de suspensión. Un agente tal proporciona un tiempo de residencia aumentado u optimizado del principio activo en el tejido nasal y se minimiza el principio activo fuera del tejido nasal (por ejemplo en la garganta), mientras que se proporcionan beneficiosamente propiedades tixotrópicas que permiten todavía la expresión de la composición a partir de un pulverizador u otro oficio de administración. Los ejemplos de tales agentes de suspensión incluyen una mezcla de carboximetilcelulosa, por ejemplo, AVICEL® (FMC),, por ejemplo, AVICEL® CL-611, AVICEL® RC-581, AVICEL® RC-591, y otros agentes tixotrópicos farmacéuticamente aceptables. AVICEL® CL-611 y AVICEL® RC-591 son ejemplos de agentes de suspensión fuertes. De acuerdo con el fabricante, AVICEL® CL-611 es similar a AVICEL® RC-591. AVICEL® CL-611 es más compatible con una concentración mayor de sales en solución, mientras que las propiedades de viscosidad y suspensión de AVICEL® RC-591 son más sensibles a la cantidad de sales en solución. AVICEL® CL-611 también imparte una propiedad física de la viscosidad, así que se considera tanto como un agente de suspensión como un agente potenciador de la viscosidad. En una realización, la concentración de AVICEL® CL-611 es de 0,5 % p/v a 2,5 % p/v. En una realización, la concentración de AVICEL® CL-611 es 2,00 % p/v. Otro ejemplo de un agente de suspensión es un polioxietileno de monooleato de sorbitán (20) (polisorbato 80), por ejemplo, de 0,005 % p/v a 0,050 % p/v; en una realización al 0,015 % p/v.

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

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

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

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

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

enmascaramiento del gusto adecuados incluyen sales de gluconato, tales como gluconato sódico.

En algunas realizaciones, el agente enmascarador del sabor es uno o más agentes aromatizantes, opcionalmente en combinación con uno o más ácidos alimenticios. Los sabores que pueden usarse en las 45 composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, coco, café, cola, chocolate, vainilla, naranja, limón, pomelo, mentol, regaliz, anís, albaricoque, caramelo, miel, piña, fresa, frambuesa, frutas tropicales, cerezas, canela, menta, gaulteria, hierbabuena, eucalipto y sabores de menta. En una realización, los sabores se eligen de mentol, caramelo, café, cola y combinaciones de los mismos, en particular la combinación de mentol y caramelo.

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

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

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

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

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

El pH puede ajustarse a un valor de aproximadamente 4, 0 a aproximadamente 9, 0 y preferentemente de aproximadamente 5, 0 a aproximadamente 8, 0 y todavía preferentemente de aproximadamente 6, 0 a

aproximadamente 7, 0 con un ácido o una base como se conoce en la técnica, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido cítrico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. El pH de las composiciones 45 proporcionadas en el presente documento se ajusta a no menos de aproximadamente 4,5, 5,0 o 6, 0 y no más de aproximadamente 8,5, 8,0 o 9,0. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente un tampón. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen solamente dos tampones.

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

En el presente documento se proporcionan composiciones (por ejemplo composiciones nasales tales como composiciones de pulverizador nasal) que incluyen (a) al menos un corticosteroide como forma libre, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) ácido (+) - (S) -4-[4-[(4-clorofenil) (2piridil) metoxi]piperidino]butírico como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo; (c) un tampón farmacéuticamente compatible, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente potenciador de la viscosidad, un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente compatible; y (d) agua; donde la composición es una suspensión y se formula como una pulverización nasal; y dicha bepotastina, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma está presente en una concentración de 0,5 % p/v al 8,00 % p/v incluido; donde el agente de suspensión consiste en una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80); o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende besilato de bepotastina y un corticosteroide.

La composición comprende besilato de bepotastina y un corticosteroide y también incluye un conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,010 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,0125 % p/v de cloruro de benzalconio. La composición incluye adicionalmente un agente quelante, tal como ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,002 % p/v a aproximadamente un 0,200 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,02 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. La composición incluye adicionalmente un agente de viscosidad, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. La composición puede incluir adicionalmente un agente enmascarador del sabor, por ejemplo, sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de sucralosa. La concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 8,00 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v

En algunas realizaciones, la composición nasal de acuerdo con la presente invención incluye besilato de bepotastina y un corticosteroide y al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,010 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,0125 % p/v de cloruro de benzalconio. La composición incluye adicionalmente un agente quelante, tal como ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,002 % p/v a aproximadamente un 0,200 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,02 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. La composición incluye adicionalmente un agente de viscosidad, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. La composición puede incluir adicionalmente un agente enmascarador del sabor, por ejemplo, sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de sucralosa. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de

aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v.

5 En algunas realizaciones, la composición nasal incluye besilato de bepotastina y un corticosteroide e hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. La composición incluye adicionalmente un conservante, por ejemplo, cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,010 % p/v de cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 0,0125 % p/v de cloruro de benzalconio. La composición incluye adicionalmente un agente quelante, tal como ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,002 % p/v a aproximadamente un 0,200 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,02 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. La composición puede incluir adicionalmente un agente enmascarador del sabor, por ejemplo, sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente 0,01 % p/v a aproximadamente un 1,00 % p/v de sucralosa. En algunas realizaciones, la composición incluye aproximadamente 0,10 % p/v de sucralosa. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v.

25 En algunas realizaciones, la composición nasal incluye besilato de bepotastina y un corticosteroide, al menos aproximadamente 0,008 % p/v de cloruro de benzalconio e hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. En algunas realizaciones, la composición incluye adicionalmente ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. En algunas realizaciones, la composición incluye adicionalmente un agente enmascarador del sabor, por ejemplo, sucralosa. La concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 8,00 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v.

35 En algunas realizaciones, la composición nasal incluye aproximadamente 0,0125 % p/v de cloruro de benzalconio, aproximadamente 0,1 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV, aproximadamente 0,1 % de sucralosa, aproximadamente 0,02 % p/v de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. La concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 8,00 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v.

45 Las composiciones nasales que contienen solamente besilato de bepotastina y un corticosteroide, ácido cítrico, fosfato sódico, cloruro metálico, sucralosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo, de aproximadamente 0,008 % p/v a aproximadamente 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio, hidróxido sódico y agua son bien conocidas. En algunas realizaciones, el cloruro metálico es cloruro sódico. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa E15 LV. Las composiciones nasales que consisten en besilato de bepotastina y un corticosteroide, ácido cítrico, fosfato sódico, cloruro metálico, sucralosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo, de aproximadamente 0,0125 % p/v a aproximadamente 0,015 % p/v de cloruro de benzalconio, hidróxido sódico y agua son bien conocidas. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 10 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 2 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 4 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 6 % p/v. En algunas realizaciones, la concentración de besilato de bepotastina es de aproximadamente 8 % p/v.

60 En el presente documento se proporcionan métodos para tratar la rinitis, la inflamación mucosa asociada a la rinitis, la sinusitis y/o los síntomas asociados a los mismos. Los síntomas nasales incluyen síntomas conocidos por ser problemáticos para los pacientes con rinitis o sinusitis: picor nasal, rinorrea (nariz que moquea), congestión nasal (nariz congestionada) y estornudos. Como se usa en el presente documento, el término "rinitis" se refiere a la inflamación de las membranas de la mucosa nasal que resultan de, por ejemplo, un resfriado, gripe o alergias. rinitis puede caracterizarse por uno o más síntomas similares al resfriado que incluyen, por ejemplo, rinorrea, estornudos, congestión nasal y secreción nasal aumentada. La rinitis puede incluir rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa y rinitis atrófica. Como se usa en el presente documento, el término "sinusitis" se refiere a la inflamación de los senos paranasales, que 45 puede

ser el resultado de una infección (por ejemplo, bacteriana, fúngica o vírica), de causas alérgicas o autoinmunes. Cabe apreciar que las clasificaciones más nuevas de sinusitis pueden referirse a la afección como "rinosinusitis" ya que la inflamación de los senos típicamente no ocurre sin algo de inflamación de la nariz.

5 De acuerdo con la presente invención, la rinitis puede incluir generalmente cualquier inflamación de la membrana mucosa nasal. Los síntomas de rinitis pueden incluir, generalmente, uno o más síntomas similares al resfriado que incluyen, por ejemplo, rinorrea, estornudos, congestión nasal y secreción nasal aumentada. La rinitis puede incluir también tanto la rinitis alérgica como la rinitis no alérgica. "Rinitis alérgica-2 se refiere a cualquier reacción alérgica de la mucosa nasal y puede incluir fiebre del heno (rinitis alérgica estacional) y rinitis perenne (rinitis alérgica no estacional). "Rinitis no alérgica" se refiere a la rinitis no alérgica eosinofílica que se encuentra en sujetos con ensayos de piel negativos y en aquellos que tienen numerosos eosinófilos en sus secreciones nasales. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento son útiles tratando la rinitis alérgica.

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

20 Para la administración nasal de las composiciones nasales, hay disponibles diversos dispositivos en la técnica para la generación de gotas, gotitas y pulverizadores. Por ejemplo, la composición de pulverizador nasal puede administrarse en las fosas nasales de un sujeto por medio de un cuentagotas (o una pipeta) que incluye un tubo dispensador de vidrio, de plástico o de metal. Las gotitas finas y los pulverizadores pueden proporcionarse por un dispensador de bomba o una botella flexible intranasales como se conoce bien en la técnica.

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

35 Pueden usarse formulaciones de pulverización acuosas o "húmedas", cualquiera de las cuales puede contener un contador de dosis incorporado.

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

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

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

65

Ejemplo 1**Componentes, formulación, fabricación de pulverizador nasal de besilato de bepotastina/corticoesteroide usando propionato de fluticasona como corticoide de ejemplo no limitante**

5 El besilato de bepotastina es un polvo cristalino de color blanco a blancuzco, inodoro. El modo de acción fisiológico de la sustancia farmacológica de bepotastina es la inhibición de los receptores H₁ de histamina para aliviar los síntomas típicos asociados con la rinitis alérgica. El contenido de agua, la solubilidad, la distribución del tamaño de partícula y el estado de hidratación de la sustancia farmacológica bepotastina no tienen impacto en el rendimiento o la capacidad de fabricación de las suspensiones de pulverización nasal de besilato de bepotastina. La sustancia farmacológica de bepotastina es un polvo cristalino blanco no higroscópico que se disuelve fácilmente en el vehículo de formulación de pulverización nasal.

15 El propionato de fluticasona es un corticoesteroide trifluorado sintético cristalino, de color blanco a blancuzco, usado para tratar los síntomas inflamatorios relacionados con el asma y la rinitis alérgica. Para los productos farmacéuticos, el propionato de fluticasona es prácticamente insoluble en agua y permanece en una forma de partícula de tamaño adecuado en la suspensión acuosa.

20 En la tabla siguiente se enumeran los excipientes encontrados en las formulaciones clínicas (incluido el placebo), así como el grado de compendio aplicable y la función primaria para cada uno de los componentes del excipiente para cada uno de los productos farmacéuticos de pulverización nasal. Todos los componentes del excipiente enumerados son de compendio; no hay nuevas materias primas de excipientes.

Excipientes para pulverizadores nasales de besilato de bepotastina/propionato de fluticasona

25

Excipientes	Función principal
AVICEL® CL-611 (celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), NF	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad
Edetato disódico USP	Agente quelante
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH
Ácido clorhídrico 1N, NF	Agente de ajuste de pH
Agua purificada, USP	Disolvente

Para la formulación del vehículo, se eligió el tampón de fosfato debido a su buena capacidad tampón al pH objetivo de 6,4, así como a la compatibilidad con las sustancias farmacológicas.

30 Se añadió cloruro sódico principalmente como agente de tonicidad para mantener la osmolalidad del producto a 275-400 mOsm/kg. Se añadieron AVICEL® CL-611 (celulosa microcristalina con carboximetilcelulosa) y el polisorbato 80 como agentes para mantener las partículas de propionato de fluticasona suspendidas en la matriz acuosa. El EDTA en la formulación se añadió como agente quelante.

35 El conservante, cloruro de benzalconio (BAK), a una concentración de 0,200 mg/ml, se seleccionó debido a su largo historial como conservante en otras formulaciones nasales. También se ha demostrado que el BAK es compatible con la sustancia farmacológica de bepotastina en estudios previos de estabilidad oftálmica. Se ha demostrado que el BAK a esta concentración es un conservante eficaz

40 En una realización, los productos farmacológicos de pulverización nasal de bepotastina/fluticasona se administraron en una forma de suspensión a través de una bomba de pulverización nasal.

45 La sustancia farmacológica besilato de bepotastina ha sido previamente formulada y comercializada como una solución oftálmica para el picor ocular por ISTA Pharmaceuticals, Inc. en Estados Unidos con la marca comercial BEPREVE®.

50 El propionato de fluticasona ha sido formulado previamente para el tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica en las formas comerciales de suspensión para pulverización nasal (por ejemplo, FLONASE®, GlaxoSmithKline). ingrediente activo fluticasona es insoluble en agua, como tal, necesitaría que estuviera en una forma de suspensión para la administración a través de una bomba de pulverización nasal. El uso de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (AVICEL® CL 611) mantuvo las partículas de fluticasona distribuidas uniformemente dentro de la matriz de suspensión. Las partículas sólidas de fluticasona se molieron hasta un tamaño de partícula apropiadamente pequeño para optimizar adicionalmente la acción farmacéutica del propionato de fluticasona.

En una realización, los pulverizadores nasales de bepotastina/fluticasona se administraron tópicamente a los conductos nasales a través de una bomba de pulverización de dosis medida. La bepotastina solubilizada en solución acuosa y/o el propionato de fluticasona en suspensión entra en contacto con la mucosa nasal, donde ambos pueden penetrar posteriormente en los tejidos y vasos circundantes y provocar un efecto farmacéutico.

El pH de las suspensiones de pulverización nasal de bepotastina/fluticasona se optimizó a un pH diana de 6,4 con el tampón de fosfato. El pH objetivo en tampón de fosfato mantuvo la estabilidad química tanto del besilato de bepotastina como del propionato de fluticasona. El pH estaba dentro del intervalo del máximo coeficiente de reparto octanol-agua, que se predice para dar las condiciones óptimas para que la molécula penetre a través de las membranas celulares.

Para asegurar la fabricación de una suspensión homogénea, AVICEL® CL-611 se dispersó en solución antes de la adición de los otros componentes. Esto se consiguió mezclando primero aproximadamente el 80 % del agua purificada total para el lote con AVICEL® usando un mezclador o homogeneizador de alta cizalladura. AVICEL® contiene componentes tanto solubles (carboximetilcelulosa) como insolubles (celulosa microcristalina) que interactúan entre sí y agua para formar una matriz de suspensión estable. AVICEL® se añadió antes de cualquier otro componente para no comprometer la estabilidad y las propiedades reológicas de la matriz de suspensión.

Después de la dispersión de AVICEL®, la fluticasona se dispersó como una suspensión en el AVICEL® y se mezcló con el mezclador o homogeneizador de alta cizalladura. A continuación se añadieron los excipientes de sal mientras se mezclaban continuamente para asegurar la disolución completa de los ingredientes. Después se añadió besilato de bepotastina a la solución y se ajustó el pH con hidróxido sódico o ácido clorhídrico. Después del ajuste del pH, se añadió cloruro de benzalconio y se realizó una etapa de pH final para asegurar que el pH era 6,4. Se añadió agua purificada al peso de c.s. final.

La selección del proceso de fabricación era una función de los requisitos y características de la formulación y la forma de dosificación, específicamente que el producto era una suspensión acuosa no estéril, que, en una realización, se dosifica con una bomba de pulverización nasal de dosis medida estándar.

Ejemplo 2

Composición del placebo y concentraciones activas del pulverizador nasal de besilato de bepotastina

Ingrediente	Función	Placebo (% p/v)	2,0 % (% p/v)	4,0 % (% p/v)	6,0 % (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	---	2,00	4,00	6,00
Corticosteroide	Antiinflamatorio	---	0,05	0,05	0,05
Ácido cítrico, USP	Tampón	0,10	0,10	0,10	0,10
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,70	0,70	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,65	0,35	0,20	0,10
Sucralosa, USP	Agente enmascarador del sabor	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbitol, USP	Agente enmascarador del sabor	0,35	0,35	0,35	0,35
Hidroxipropilmetilcelulosa (E4M) USP	Agente de viscosidad	0,10	0,10	0,10	0,10
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,005	0,005	0,005	0,005
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 6,8			
Agua purificada	Disolvente	c.s. hasta 100 % del volumen			

Las composiciones de la Tabla anterior (ejemplo 2) no pasaron el ensayo de eficacia del conservante, USP 51.

Ejemplo 3

Composición del placebo y concentraciones activas del pulverizador nasal de besilato de bepotastina

Componente y normativa calificativa (y calidad, si es aplicable)	Función	Placebo (% p/v)	2 % (% p/v)	4 % (% p/v)	6 % (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	---	2,00	4,00	6,00
Corticosteroide	Antiinflamatorio	---	0,05	0,05	0,05
Ácido cítrico monohidratado, USP	Tampón	0,10	0,10	0,10	0,10
Fosfato de sodio dibásico	Tampón	0,70	0,70	0,70	0,70

Componente y normativa calificativa (y calidad, si es aplicable)	Función	Placebo (% p/v)	2 % (% p/v)	4 % (% p/v)	6 % (% p/v)
heptahidratado, USP					
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,70	0,40	0,30	0,20
Sucralosa, NF	Agente enmascarador del sabor	0,10	0,10	0,10	0,10
Hidroxipropilmetilcelulosa (E4M) USP	Agente de viscosidad	0,10	0,10	0,10	0,10
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,02	0,02	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125	0,0125	0,0125
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 6,8			
Agua purificada, USP		Disolvente		c.s. hasta 100 % del volumen	

Las composiciones de la tabla anterior (Ejemplo 3) pasaron satisfactoriamente el ensayo de eficiencia de conservación USP 51; sin desear quedar ligado a teorías específicas, esto se debió probablemente a la concentración aumentada de cloruro de benzalconio en el ejemplo 3 (del 0,005 % de BAK en la formulación 1 frente a 0,0125 % en el ejemplo 3) y/o la presencia de EDTA en esta formulación.

Ejemplo 4 Agentes de enmascaramiento del sabor

Se realizó un estudio de laboratorio para identificar ingredientes que empíricamente podrían enmascarar el gusto amargo del principio activo besilato de bepotastina. Se usó un modelo de amargor sustituto para evaluar la capacidad de cada combinación de los ingredientes de enmascarar el gusto amargo (datos no mostrados). Para estos experimentos, se usó la cafeína como el agente amargo sustituto y se mezcló con los ingredientes de la formulación tales como sorbitol y sucralosa; sal; tampones citrato y fosfato; y agentes aromatizantes de naranja, mandarina y limón. Basándose en los resultados de gusto de la matriz de formulación, la sucralosa y el sorbitol tenían el mayor impacto en el amargor en comparación con los otros ingredientes.

La bepotastina y un corticosteroide pueden formularse como una suspensión. AVICEL® CL-611, RC-591 son agentes de suspensión/agentes potenciadores la viscosidad potentes y pueden añadirse si el principio activo es soluble y por lo tanto no requiere una suspensión (por ejemplo, bepotastina sin un corticosteroide) o es menos soluble y, por lo tanto, requiere una suspensión (por ejemplo, bepotastina con un corticosteroide, por ejemplo, fluticasona). Las suspensiones eran tixotrópicas e inmediatamente se licuaron, incluso con ligeros movimientos, como en la retirada para uso. De acuerdo con el fabricante (FMC), AVICEL® CL-611 es similar a AVICEL® RC-591. AVICEL® CL-611 es más compatible con una concentración mayor de sales en solución, mientras que las propiedades de viscosidad y suspensión de AVICEL® RC-591 son más sensibles a la cantidad de sales en solución. AVICEL® CL-611 también imparte una propiedad física de la viscosidad, así que se considera tanto como un agente de suspensión como un agente potenciador de la viscosidad.

Ejemplo 5 Composiciones que incluyen concentraciones de besilato de bepotastina y un corticosteroide de ingredientes del pulverizador nasal que incluye propionato de fluticasona

Componente	% p/v
AVICEL® RC-591	1,20 %
Propionato de fluticasona	0,05 %
Polisorbato 80	0,01 %
Ácido cítrico monohidrato	0,10 %
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,70 %
Besilato de bepotastina	3,00 %
Cloruro de sodio	0,60 %
EDTA	0,02 %
BAK	0,0125 %
NaOH 2N	pH 5,0 a 7,0

Concentraciones de ingredientes del pulverizador nasal que incluye budesonida

Componente	% p/v
AVICEL® RC-591	1,20 %
Ácido sin budesonida	0,05 %
Polisorbato 80	0,01 %

Componente	% p/v
Ácido cítrico monohidrato	0,10 %
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,70 %
Besilato de bepotastina	3,00 %
Cloruro de sodio	0,60 %
EDTA	0,02 %
BAK	0,0125 %
NaOH 2N	pH 5,0 a 6,0

Concentraciones de ingredientes del pulverizador nasal que incluye mometasona

Componente	% p/v
AVICEL® RC-591	1,20 %
Furoato de mometasona monohidrato	0,05 %
Polisorbato 80	0,01 %
Ácido cítrico monohidrato	0,10 %
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	0,70 %
Besilato de bepotastina	3,00 %
Cloruro de sodio	0,60 %
EDTA	0,02 %
BAK	0,0125 %
NaOH 2N	pH 4,0 a 5,5

5 Concentraciones de ingredientes del pulverizador nasal que incluye triamcinolona

Componente	% p/v
AVICEL® CL-611	2,00 %
Acetonida de triamcinolona	0,055 %
Polisorbato 80	0,015 %
Citrato sódico	0,40 %
Besilato de bepotastina	4,00 %
Cloruro de sodio	0,30 %
EDTA	0,02 %
Cloruro de benzalconio	0,02 %
NaOH 2N	pH 5,0 a 6,0

Concentraciones de ingredientes del pulverizador nasal que incluye beclometasona

Componente	% p/v
AVICEL® CL-611	2,00 %
Dipropionato de beclometasona	0,05 %
Polisorbato 80	0,015 %
Citrato sódico	0,40 %
Besilato de bepotastina	4,00 %
Cloruro de sodio	0,30 %
EDTA	0,02 %
Cloruro de benzalconio	0,02 %
NaOH 2N	pH 5,0 a 6,8

10 El polisorbato 80 y AVICEL® RC-591, CL-611 pueden usarse como agentes de suspensión sin añadir ningún agente de viscosidad y se usan para mantener fluticasona y otros esteroides en suspensión.

15 Utilizando el desarrollo de la formulación de bepotastina/fluticasona como un ejemplo no limitante solamente, la formulación fue la siguiente. El pH de las suspensiones de pulverización nasal de bepotastina/fluticasona se optimizó a un pH diana de 6,4 con el tampón de fosfato. El pH objetivo en tampón de fosfato era importante para mantener la estabilidad química tanto de bepotastina como de fluticasona. El pH era también importante para la bepotastina ya que este Ph está dentro del intervalo del máximo coeficiente de reparto octanol-agua, que se predice para dar las condiciones óptimas para que la molécula penetre a través de las membranas celulares.

20 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad química para determinar si la formulación probablemente lograría una vida útil comercialmente aceptable. Los estudios se realizaron a 25 °C y 40 °C en botellas de vidrio ámbar impermeables a la humedad. Los resultados de estabilidad a 4 meses a temperatura elevada demostraron que la formulación probablemente sería estable a temperatura ambiente durante un período de vida útil comercialmente
25 práctico (datos mostrados a continuación):

Resultados de estabilidad con la combinación de placebo a 25 °C/HR del 40 %

Condición de almacenamiento 25°C ± 5°C, 40 %±5 % HR (en posición vertical)		Botella de vidrio de color ámbar		
Tamaño del producto: 15 mL		Bomba: N/A (tapón de butilo engarzado)		
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses	
Descripción: Aspecto del producto (suspensión de color blanco a pajizo)	Pasa	Pasa	Pasa	
Identificación de besilato de bepotastina (presencia de pico de bepotastina)	Negativo	NA	NA	
Ensayo de besilato de bepotastina (90-110 % de Label Amount)	NA	NA	NA	
Impureza de éster etílico (no más de 1,0 %)	NA	NA	NA	
Cualquier otra impureza individual (no más de 0,5 %)	NA	NA	NA	
Impurezas totales de bepotastina (no más de 2,0 %)	NA	NA	NA	
Isómero óptico de bepotastina (% de principio activo) (no más de 1,0 %)	NA	NA	NA	
La identificación de propionato de fluticasona (RRT = 0,95-1,05 es un indicador positivo)	Negativo	NA	NA	
Ensayo de propionato de fluticasona (90-115 % de Label Amount)	NA	NA	NA	
Fluticasona en relación con cualquier impureza individual (informe)	NA	NA	NA	
Impurezas totales relacionadas con la fluticasona (informe)	NA	NA	NA	
Ensayo de cloruro de benzalconio (BAK) de la cantidad teórica	96	98	96	
	98	97	97	
pH	6.4	6.4	6.4	
(6.3-7.3)	6.4	6.4	6.4	
Osmolalidad	359	363	367	
(Informe)	359	367	365	
EDTA (80-120 % de la cantidad teórica)	101	100	99	
	104	101	99	
NA=No aplicable				

Resultados de estabilidad con la combinación de placebo a 40 °C/HR del 20 %

5

Condición de almacenamiento 40°C ± 5°C, 20 %±5 % HR (en posición vertical)		Botella de vidrio de color ámbar		
Tamaño del producto: 15 ml		Bomba: N/A (tapón de butilo engarzado)		
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses	
Descripción: Producto	Pasa	Pasa	Pasa	
Aspecto (suspensión de color blanco a pajizo)	Pasa	Pasa	Pasa	
Besilato de bepotastina	Negativo	NA	NA	
Identificación	Negativo			
(Presencia de pico de bepotastina)				
Ensayo de besilato de bepotastina (90-110 % de Label Amount)	NA	NA	NA	
Impureza de éster etílico (no más de 1,0 %)	NA	NA	NA	
Cualquier otra impureza individual (no más de 0,5 %)	NA	NA	NA	
Impurezas totales de bepotastina (no más de 2,0 %)	NA	NA	NA	
Isómero óptico de bepotastina (% de principio activo) (no más de 1,0 %)	NA	NA	NA	
La identificación de propionato de fluticasona (RRT = 0,95-1,05 es un indicador positivo)	Negativo	NA	NA	
Ensayo de propionato de fluticasona (90-115 % de Label Amount)	NA	NA	NA	
Fluticasona en relación con cualquier impureza individual (informe)	NA	NA	NA	
Impurezas totales relacionadas con la fluticasona (informe)	NA	NA	NA	
Ensayo de cloruro de benzalconio (BAK) de la cantidad teórica	96	97	96	
	98	96	97	

ES 2 626 134 T3

Condición de almacenamiento 40°C ± 5°C, 20 %±5 % HR (en posición vertical)		Botella de vidrio de color ámbar	
Tamaño del producto: 15 ml		Bomba: N/A (tapón de butilo engarzado)	
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses
pH	6,4	6,4	6,4
(6,3-7,3)	6,4	6,4	6,4
Osmolalidad	359	364	363
(Informe)	359	362	371
EDTA	101	99	97
(80-120 % de la cantidad teórica)	104	100	98
NA=No aplicable			

Resultados de estabilidad de la combinación de fluticasona/bepotastina a 25 °C/HR del 40 %

Condición de almacenamiento 25°C ± 5 °C, HR del 40 % ± 5 % (en posición vertical)		Botella de vidrio de color ámbar	
Tamaño del producto: 15 ml		Bomba: Aptar VP7A/100 µl (SGD, Francia)	
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses
Descripción: Producto	Pasa	Pasa	Pasa
Aspecto	Pasa	Pasa	Pasa
(suspensión de color blanco a pajizo)			
Identificación de besilato de bepotastina (presencia de pico de bepotastina)	Positivo	NA	NA
	Positivo	NA	NA
Ensayo de besilato de bepotastina (90-110 % de Label Amount)	102	102	100
	102	101	98
Impureza de éster etílico (no más de 1,0 %)	0,5	0,2	0,1
	0,4	0,2	0,1
Cualquier otra impureza individual (no más de 0,5 %)	ND	ND	ND
	ND	ND	ND
Impurezas totales de bepotastina (no más de 2,0 %)	0,5	0,2	0,1
	0,4	0,2	0,1
Isómero óptico de bepotastina (% de principio activo) (no más de 1,0 %)	0,1	0,1	0,1
	0,1	0,1	0,1
La identificación de propionato de fluticasona (RRT = 0,95-1,05 es un indicador positivo)	Positivo	NA	NA
	Positivo	NA	NA
Ensayo de propionato de fluticasona (90-115 % de Label Amount)	101	99	101
	100	99	102
Fluticasona en relación con cualquier impureza individual (informe)	ND	<LOQ	0,1 (Compuesto E)
	ND	ND	ND
Impurezas totales relacionadas con la fluticasona (informe())	ND	<LOQ	0,1
	ND	ND	ND
Ensayo de cloruro de benzalconio (BAK) de la cantidad teórica	99	99	100
	100	100	98
pH	6,4	6,4	6,4
(6,3-7,3)	6,4	6,4	6,4
Osmolalidad	347	349	352
(Informe)	348	347	348
EDTA	101	101	98
(80-120 % de la cantidad teórica)	104	102	98
NA= No aplicable; ND= No detectado; LOQ= Límite de cuantificación (0,08 %)			

5 Resultados de estabilidad de fluticasona/bepotastina a 40 °C/HR del 20 %

Condición de almacenamiento: 40°C ± 5°C, 20 %±5 % HR (en posición vertical)		Botella de vidrio ámbar (SGD, Francia)	
Tamaño del producto: 15 ml		Bomba: Aptar VP7A/100 µl	
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses
Descripción: Aspecto del producto (suspensión de color	Pasa	Pasa	Pasa

ES 2 626 134 T3

Condición de almacenamiento: 40°C ± 5°C, 20 %±5 % HR (en posición vertical)		Botella de vidrio ámbar (SGD, Francia)	
Tamaño del producto: 15 ml		Bomba: Aptar VP7A/100 µl	
Artículo	Inicial	2 meses	4 meses
blanco a pajizo)	Pasa	Pasa	Pasa
Identificación de besilato de bepotastina (presencia de pico de bepotastina)	Positivo	NA	NA
	Positivo	NA	NA
Ensayo de besilato de bepotastina (90-110 % de Label Amount)	102	101	104
	102	99	100
Impureza de éster etílico (no más de 1,0 %)	0,5	ND	ND
	0,4	ND	ND
Cualquier otra impureza individual (no más de 0,5 %)	ND	ND	ND
	ND	ND	ND
Impurezas totales de bepotastina (no más de 2,0 %)	0,5	ND	ND
	0,4	ND	ND
Isómero óptico de bepotastina (% de principio activo) (no más de 1,0 %)	0,1	0,2	0,3
	0,1	0,2	0,3
La identificación de propionato de fluticasona (RRT = 0,95-1,05 es un indicador positivo)	Positivo	NA	NA
	Positivo	NA	NA
Ensayo de propionato de fluticasona (90-115 % de Label Amount)	101	100	102
	100	99	102
Fluticasona en relación con cualquier impureza individual (informe)	ND	ND	0,1, 0,1 (desconocido RRT= 0,37)
	ND	ND	0,1 (desconocido RRT= 0,39)
Impurezas totales relacionadas con la fluticasona (informe)	ND	ND	0,2
	ND	ND	0,1
Ensayo de cloruro de benzalconio (BAK) de la cantidad teórica	99	99	101
	100	100	100
pH	6,4	6,4	6,4
(6.3-7.3)	6,4	6,4	6,4
Osmolalidad	347	359	348
(Informe)	348	351	350
EDTA	101	98	94
(80-120 % de la cantidad teórica)	104	98	92
NA= No aplicable; ND= No detectado			

Los cálculos son los siguientes: La formulación 1 y el placebo, con intervalos de concentración y para una realización específica, respectivamente, se presentan en las dos tablas siguientes:

5 Formulación 1 y placebo,(intervalos de concentración)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	0,5-8,00	--
Propionato de fluticasona	Antiinflamatorio	0,01-1,00	--
Hidroxipropilmetilcelulosa (E15LV)	Agente de viscosidad	0,01-1,00	0,01-1,00
Polisorbato 80	Agente de suspensión	0,005-0,050	0,005-0,050
Ácido cítrico monohidrato	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0,9 con 0,5 % de principio activo	0,70
		0,4 con 2,00 %-3,00 % de principio activo	
		0,3 con 4,00 % de principio activo	
		0,2 con 6,00 % de principio activo	
		0,1 con 8,00 % de principio activo	
Sucralosa	Agente enmascarador	0.01-1.00	0.01-1.00

ES 2 626 134 T3

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
	del sabor		
EDTA, USP	Agente quelante	0.005-0.100	0.005-0.100
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0.002-0.200	0.002-0.200
NaOH 2N	Agente de ajuste de pH	pH a 4,0-9,0	pH 4,0-9,0
Agua purificada	Disolvente	c.s. hasta 100 % del volumen	c.s. hasta 100 % del volumen

Formulación 1 y placebo,(concentración específica)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	4,00	--
Propionato de fluticasona	Antiinflamatorio	0,05	--
Hidroxipropilmetilcelulosa (E15LV)	Agente de viscosidad	0,10	0,10
Polisorbato 80	Agente de suspensión	0,01	0,01
Ácido cítrico monohidrato	Tampón	0,10	0,10
Fosfato sódico dibásico heptahidrato	Tampón	0,70	0,70
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0,30	0,70
Sucralosa	Agente enmascarador del sabor	0,10	0,10
EDTA, USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125
NaOH 2N	Agente de ajuste de pH	pH a 6,8	pH 6,8
Agua purificada	disolvente	c.s. hasta 100 % del volumen	c.s. hasta 100 % del volumen

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

Formulación 2 y placebo (intervalos)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	0,5-8,00	--
Propionato de fluticasona	Antiinflamatorio	0,01-1,00	--
AVICEL® CL-611, RC-581 o RC-591 (mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), NF	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad	0,5-2,5	0,5-2,5
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,005-0,050	0,005-0,050
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,10-1,00	0,10-1,00
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,9 con 0,5 % de principio activo	0,80
		0,4 con 2,00 %-3,00 % de principio activo	
		0,3 con 4,00 % de principio activo	
		0,2 con 6,00 % de principio activo	
		0,1 con 8,00 % de principio activo	
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,005-0,100	0,005-0,100
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,002-0,200	0,002-0,200
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 4,0-9,0	Ajuste de pH a 4,0-9,0
Agua purificada, USP	Disolvente	c,s, hasta 100 %	c,s, hasta 100 %

ES 2 626 134 T3

Formulación 2 y placebo (específico)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	4,00	--
Propionato de fluticasona	Antiinflamatorio	0,05	--
AVICEL® CL-611 (mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica), NF	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad	2,00	2,00
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,015	0,015
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,30	0,80
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,020	0,020
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 6,4	Ajuste de pH a 6,4
Agua purificada, USP	Disolvente	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %

Formulación 3 y placebo (específico)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	3,00	--
Propionato de fluticasona	Antiinflamatorio	0,05	--
AVICEL® RC-591	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad	1,20	1,20
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,01	0,01
Ácido cítrico monohidrato	Tampón	0,10	0,10
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,60	0,70
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 5-7	Ajuste de pH a 5-7
Agua purificada, USP	Disolvente	c,s, hasta 100 %	c,s, hasta 100 %

5

Formulación 4 y placebo (específico)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	3,00	--
Ácido sin budesonida	Antiinflamatorio	0,05	--
AVICEL® RC-591	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad	1,20	1,20
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,01	0,01
Ácido cítrico monohidrato	Tampón	0,10	0,10
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,60	0,70
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/USP	Conservante	0,0125	0,0125
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 5,0-6,0	Ajuste de pH a 5,0-6,0
Agua purificada, USP	Disolvente	c,s, hasta 100 %	c,s, hasta 100 %

Formulación 5 y placebo (específico)

Ingrediente	Función	Principio activo (% p/v)	Placebo (% p/v)
Besilato de bepotastina	Principio activo	3,00	--
Furoato de mometasona monohidrato	Antiinflamatorio	0,05	--
AVICEL® RC-591	agente de suspensión/Agente potenciador de la Viscosidad	1,20	1,20
Polisorbato 80, NF	Agente de suspensión	0,01	0,01
Ácido cítrico monohidrato	Tampón	0,10	0,10
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado, USP	Tampón	0,70	0,70
Cloruro sódico, USP	Agente de tonicidad	0,60	0,70
Edetato disódico USP	Agente quelante	0,02	0,02
Cloruro de benzalconio, NF/LTSP	Conservante	0,0125	0,0125
Hidróxido sódico 2N, NF	Agente de ajuste de pH	Ajuste de pH a 4,0-5,5	Ajuste de pH a 4,0-5,5
Agua purificada, USP	Disolvente	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %

Se determinó que los datos del ensayo de eficacia del conservante antimicrobiano asociado para cada una de Formulación 1 y Formulación 2, los datos de estabilidad de 12 meses tanto a 25 °C como a 40 °C para la Formulación 1 y los datos de estabilidad a 4 meses tanto a 25 °C como a 40 °C para la Formulación 2 para proporcionaban una eficacia de conservación satisfactoria y estabilidad durante un periodo de vida útil comercialmente práctico (datos no mostrados).

El conservante utilizado en todas las formulaciones de pulverización nasal de bepotastina/fluticasona fue cloruro de benzalconio, que históricamente ha tenido un historial largo como un conservante eficaz en preparaciones tópicas. incluyendo gotas oftálmicas y pulverizadores nasales. La compatibilidad del cloruro de benzalconio y la bepotastina se ha conformado previamente (datos no mostrados). También se ha demostrado que el cloruro de benzalconio y la fluticasona son compatibles en las preparaciones comerciales de la suspensión de propionato de fluticasona, tal como FLONASE®. Para determinar la efectividad antimicrobiana del BAK en cada una de las diferentes formulaciones de pulverización nasal, se realizó un ensayo de efectividad del conservante antimicrobiano según la USP <51>.

Los productos farmacéuticos cumplieron los criterios de la USP <51> para los productos farmacéuticos de Categoría 2. También se realizó la verificación (calificación de la neutralización) para el ensayo de efectividad del conservante antimicrobiano.

Resultados de la reducción Log₁₀ para la formulación de placebo

Organismo	REDUCCIÓN LOG			
	0 HORAS	7 DÍAS	14 DÍAS	28 DÍAS
<i>Aspergillus brasiliensis (niger)</i>	0,07	~4,15	~4,27	>4,27
<i>Candida albicans</i>	0,77	>4,45	>4,45	>4,45
<i>Escherichia coli</i>	>4,11	>4,11	>4,11	>4,11
<i>Staphylococcus aureus</i>	>4,46	>4,46	>4,46	>4,46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	~4,23	>4,23	>4,23	>4,23

Resultados de reducción Log₁₀ para la formulación de la combinación de bepotastina/fluticasona

Organismo	REDUCCIÓN LOG			
	0 HORAS	7 DÍAS	14 DÍAS	28 DÍAS
<i>Aspergillus brasiliensis (niger)</i>	0,06	0,24	0,62	1,22
<i>Candida albicans</i>	-0,04	1,19	2,55	~4,02
<i>Escherichia coli</i>	>4,11	>4,11	>4,11	>4,11
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,31	>4,46	>4,46	>4,46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>4,23	>4,23	>4,23	>4,23

Resultados de la reducción Log₁₀ para la formulación de propionato de fluticasona

Organismo	REDUCCIÓN LOG			
	0 HORAS	7 DÍAS	14 DÍAS	28 DÍAS
<i>Aspergillus brasiliensis (niger)</i>	0,18	>4,27	>4,27	>4,27
<i>Candida albicans</i>	1,49	>4,45	>4,45	>4,45
<i>Escherichia coli</i>	>4,11	>4,11	>4,11	>4,11
<i>Staphylococcus aureus</i>	>4,46	>4,46	>4,46	>4,46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>4,23	>4,23	>4,23	>4,23

Resultados de la reducción Log₁₀ para la formulación de besilato de bepotastina

5

Organismo	REDUCCIÓN LOG			
	0 HORAS	7 DÍAS	14 DÍAS	28 DÍAS
<i>Aspergillus brasiliensis (niger)</i>	0,17	0,26	0,66	1,03
<i>Candida albicans</i>	0,00	0,93	2,43	~4,08
<i>Escherichia coli</i>	>4,11	>4,11	>4,11	>4,11
<i>Staphylococcus aureus</i>	>0,73	>4,46	>4,46	>4,46
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>4,23	>4,23	>4,23	>4,23

Se controló la bepotastina en busca de impurezas durante la evaluación de la estabilidad. La única impureza encontrada fue el precursor de éster etílico de la bepotastina de la síntesis de bepotastina. Tras la solvatación y el envejecimiento en la formulación, el grupo éster etílico de la molécula de bepotastina se hidroliza para formar el fármaco bepotastina. Los resultados se muestran a continuación:

10

Formulación 2 almacenada a 40 °C (porcentaje de la cantidad formulada)

	Besilato de bepotastina	Propionato de fluticasona
Inicial	102 %, 102 %	101 %, 100 %
2 meses	101 %, 99 %	100 %, 99 %
4 meses	104 %, 100 %	102 %, 102 %

15 Formulación 2 almacenada a 25 °C (porcentaje de la cantidad formulada)

	Besilato de bepotastina	Propionato de fluticasona
Inicial	102 %, 102 %	101 %, 100 %
2 meses	102 %, 101 %	99 %, 99 %
4 meses	100 %, 98 %	101 %, 102 %

Se utilizó AVICEL® CL-611 a una concentración de 2,00 % para todas las evaluaciones posteriores tanto en bepotastina (con sal besilato) combinada con formulaciones de corticosteroides.

20

Se determinó que las formulaciones y los datos de AET y los datos de estabilidad asociados proporcionaban una eficacia y estabilidad satisfactorias del conservante durante un período de vida útil comercialmente práctico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende: (a) al menos un corticosteroide como forma libre, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) bepotastina como una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma; (c) un tampón, un agente de tonicidad, un agente quelante, un agente potenciador de la viscosidad, un agente de suspensión y un conservante farmacéuticamente compatible; y (d) agua; donde la composición es una suspensión y se formula como una pulverización nasal; y dicha bepotastina, sal farmacéuticamente aceptable, o solvato de la misma está presente en una concentración de 0,5 % p/v a 8,00 % p/v incluido; donde el agente de suspensión consiste en una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80); o una mezcla de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de bepotastina, o solvato de la misma, está presente a una concentración de 2,00 % p/v a 4,00 % p/v, ambos incluidos.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agente potenciador de la viscosidad es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).
4. La composición de la reivindicación 1, donde el agente enmascarador del sabor se selecciona del grupo que consiste en citrato (tri)sódico, citrato sódico, cloruro sódico, bicarbonato sódico, un edulcorante de poliol, un edulcorante de alta intensidad, sucralosa, un agente aromatizante y una mezcla de los mismos.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la sal de bepotastina farmacéuticamente aceptable es besilato de bepotastina.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la concentración de dicho corticosteroide, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, es de 0,01 % p/v a 1 % p/v, ambos incluidos, y el corticosteroide se selecciona del grupo que consiste en beclometasona, dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona monohidrato, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, budesonida, ácido libre de budesonida, ciclesonida, beclometasona sódica, dexametasona sódica, acetato de prednisolona y mezclas de los mismos.
7. Una composición farmacéutica que comprende: (a) besilato de bepotastina; (b) una forma libre de corticosteroide, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo; (c) fosfato sódico dibásico heptahidratado; (d) cloruro sódico; (e) edetato disódico; (f) cloruro de benzalconio; (g) bien
- (i) una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa y/o monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (polisorbato 80), o
- (ii) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), monohidrato de ácido cítrico, y un agente enmascarador del sabor
- y (h) agua; donde la composición farmacéutica es una suspensión.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en el tratamiento de al menos uno de rinitis, inflamación de la mucosa asociada con rinitis, sinusitis, rinosinusitis y síntomas asociados con rinitis, inflamación de la mucosa asociada con rinitis, sinusitis y rinosinusitis.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la rinitis incluye rinitis aguda, rinitis crónica, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, rinitis infecciosa y rinitis atrófica.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, donde la composición se formula como una pulverización nasal, gotas nasales, gotitas nasales o combinaciones de las mismas.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8-9, donde la composición se puede administrar por vía nasal mediante un inhalador de dosis medida (MDI).
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el MDI es cualquiera de un MDI accionado por respiración, unas cámaras espaciadoras/de retención en combinación con un MDI y un nebulizador.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11-12, donde la composición está en una formulación en aerosol húmedo.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8-11, donde la composición se puede administrar por vía nasal mediante una bomba de pulverización con émbolo de dosis medida.