

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 077**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2004 PCT/EP2004/003314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2004 WO04091574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2004 E 04723993 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 1613280**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas nasales y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

**16.04.2003 US 414682**

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

**21.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHAUDRY, IMTIAZ**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 643 077 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas nasales y métodos de uso de las mismas

### I. Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a formulaciones farmacéuticas nasales que comprenden un fármaco que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partícula. Dicho perfil proporciona una mayor biodisponibilidad, mayor eficacia o efecto terapéutico prolongado del fármaco cuando se administra por vía intranasal. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención comprenden una beclometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partícula. La formulación puede ser proporcionada como una suspensión acuosa adecuada para la administración intranasal a un sujeto que lo necesite.

### II. Antecedentes de la invención

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

20 El documento WO 2000/025746 describe un procedimiento para la preparación de suspensiones de partículas de fármaco para administración por inhalación, proporcionando dicho procedimiento partículas de tamaño y distribución de tamaño de partícula optimizados dispersadas homogéneamente en el vehículo, así como un procedimiento para preparar dipropionato de beclometasona micronizado estéril por irradiación gamma.

25 Es sabido que los corticosteroides inhalados son uno de los medicamentos anti-inflamatorios más eficaces usados en el tratamiento de trastornos o enfermedades respiratorias caracterizadas por la inflamación. Uno de tales corticosteroides, dipropionato de beclometasona (BDP), es particularmente útil en el tratamiento o profilaxis de la rinitis estacional o perenne y está indicado también para el alivio de uno o más síntomas asociados con la rinitis alérgica estacional o perenne y con la rinitis no alérgica (vasomotora). La rinitis es una reacción que se produce en los ojos, nariz y garganta cuando las sustancias irritantes del aire, por ejemplo, desencadenan la liberación de histamina. La histamina causa inflamación y producción de fluido en los frágiles epitelios de los conductos nasales, los senos paranasales y los párpados. El uso de corticosteroides tales como beclometasona puede causar un alivio parcial o total de los síntomas relacionados con la rinitis, tales como estornudos, congestión, rinorrea, picazón en la nariz, garganta, ojos y oídos. El uso de beclometasona también puede retrasar la reproducción de pólipos nasales en pacientes que han sido sometidos a poliopectomía nasal. En aquellos pólipos que se reproducen, la beclometasona puede suprimir el aumento de tamaño por crecimiento del pólipo.

35 Como la mayor parte de los corticosteroides y otras sustancias farmacológicas, el dipropionato de beclometasona es muy poco soluble en agua. Cuando tales sustancias farmacológicas se administran por vía intranasal, normalmente están suspendidas en una solución acuosa. Sin embargo, cuando estas sustancias se administran por vía intranasal a través de una pulverización nasal convencional, se absorben por la mucosa nasal (el tejido diana) cantidades de fármaco inferiores a las óptimas, siendo el resto tragado o expulsado de la cavidad nasal. En algunos casos, las partículas que no son suficientemente pequeñas se eliminan del tracto gastrointestinal antes de ser colocadas sobre la superficie diana. La incapacidad para administrar cantidades óptimas de un fármaco da como resultado la reducción de la biodisponibilidad y de la eficacia de dicho fármaco.

### III. Sumario de la invención

45 La presente invención se dirige a una formulación farmacéutica nasal para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de rinitis según la reivindicación 1 y a un uso de una formulación de pulverización nasal acuosa para la fabricación de un medicamento para tratar uno o más síntomas de rinitis según la reivindicación 12.

50 La presente invención describe una formulación farmacéutica nasal que comprende un fármaco que tiene un perfil específico de distribución de tamaño de partícula que proporciona una mayor biodisponibilidad, mayor eficacia o efecto terapéutico prolongado del fármaco cuando se administra por vía intranasal. Específicamente, en una realización alternativa descrita, la formulación de la presente invención comprende un fármaco (por ejemplo, un ingrediente activo) que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula de 0,75 micras; 25 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 1,5 micras; 50 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 2,0 micras; 75 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 3,5 micras; 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 5,0 micras; y, más del 90 % o el 100 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 10 micras. En una realización alternativa, el fármaco es un corticosteroide, preferiblemente beclometasona.

#### IV. Figuras

La Figura 1 muestra el cambio desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva AM y PM con el tiempo, en la población por intención de tratar (ITT) durante un período de estudio de 14 días.

5 La Figura 2 muestra el cambio desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva AM con el tiempo, en la población por intención de tratar (ITT) durante un período de estudio de 14 días.

La Figura 3 muestra el cambio desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva PM con el tiempo, en la población por intención de tratar (ITT) durante un período de estudio de 14 días.

La Figura 4 muestra el cambio desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva AM y PM con el tiempo, en la población por protocolo (PP) durante un período de estudio de 14 días.

#### 10 V. Descripción detallada de la invención

Las formulaciones proporcionadas en la presente memoria se utilizan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una afección médica, trastorno o enfermedad. Como se usa aquí, tratamiento significa cualquier manera en la que uno o más de los síntomas de la afección, trastorno o enfermedad se mejoran o se alteran beneficiosamente de otro modo. El tratamiento incluye también cualquier uso farmacéutico o medicinal de las formulaciones de la presente memoria. Como se usa en esta memoria, la mejora de los síntomas de un trastorno particular por la administración de una formulación particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que se pueda atribuir a o asociar con la administración de la formulación. Como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéutica eficaz" significa una cantidad suficiente de fármaco para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una afección médica, trastorno o enfermedad. También puede incluir una cantidad segura y tolerable de fármaco, basada en los estándares de la industria y/o regulatorios.

En una realización alternativa descrita, las formulaciones proporcionadas aquí se usan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un trastorno respiratorio en un individuo. En otra realización alternativa, la presente descripción proporciona una formulación para el tratamiento, profilaxis y/o mejoría de uno o más síntomas de rinitis o de otros trastornos relacionados, en donde la formulación comprende uno o más corticosteroides que tienen un perfil específico de distribución de tamaño de partícula. En una realización alternativa según la invención, el fármaco es beclometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma. Preferiblemente, el fármaco es dipropionato de beclometasona. De manera sorprendente, se ha encontrado que un fármaco que tiene los perfiles de distribución de tamaño de partícula reivindicados, cuando se administra por vía intranasal a un sujeto que lo necesite, proporciona una mayor biodisponibilidad del fármaco, así como una eficacia mayor y más prolongada en comparación con las formulaciones convencionales que contienen el mismo fármaco. Las sustancias farmacológicas para uso aquí no parte de la invención incluyen cualquier compuesto farmacéutico que tiene el presente perfil de distribución de tamaño de partícula y que es capaz de tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una afección médica, trastorno o enfermedad cuando dicha sustancia se administra por vía intranasal a un sujeto que lo necesite.

#### 35 Modo de administración

Las presentes formulaciones se pueden envasar para la administración de cualquier manera convencional, preferiblemente en un aplicador nasal, y preferiblemente de una manera tal como para administrar una dosis fija de fármaco (por ejemplo, ingrediente activo). Sin embargo, las presentes formulaciones se pueden administrar a través de una aplicación nasal de una manera tal como para administrar una dosis no fija de fármaco. Los envases para administración en pulverización para varios tipos de formulaciones nasales se han conocido en el pasado y sustancialmente todos serán igualmente adecuados para las presentes formulaciones, teniendo en cuenta, por supuesto, que los materiales de los que está hecho el recipiente sean compatibles con las formulaciones. El medio que contiene el fármaco y otros ingredientes apropiados puede estar contenido en un pequeño frasco o recipiente similar, a partir del cual se puede dispersar como una niebla que se dirige a cada fosa nasal. Utilizando el aire ambiente como agente de propulsión, se puede tener el frasco hecho de un plástico flexible, de modo que simplemente apretando los lados del frasco se impulsa la pulverización a través de la boquilla a la cavidad nasal. El aire también puede ser el agente de propulsión para un pulverizador de bomba, en el cual el usuario manipula el botón de una pequeña bomba que bombea aire dentro del recipiente y hace que la pulverización de líquido sea emitida en la carrera de retroceso. Alternativamente, el frasco puede ser presurizado con un gas que es inerte para el usuario y para los ingredientes de la solución. El gas puede ser disuelto a presión en el recipiente o puede ser generado por disolución o reacción de un material sólido que forma el gas como un producto de disolución o como un producto de reacción. Los gases típicos que se pueden utilizar incluyen nitrógeno, argón y dióxido de carbono. También, cuando la formulación se administra como una pulverización o aerosol, la formulación puede estar contenida en un recipiente presurizado con un propelente líquido incluyendo, pero no sin limitarse a, diclorodifluorometano o clorotrifluoroetileno, entre otros propelentes.

En otra realización alternativa, para la administración como una pulverización, las presentes formulaciones se pueden poner en un dispositivo de atomización apropiado, por ejemplo, en un atomizador de bomba o similar. El dispositivo de atomización puede estar provisto con medios apropiados para la administración de pulverización

acuosa a la nariz. Preferiblemente, está provisto de medios que aseguran la administración de un volumen sustancialmente fijo de la composición/accionamiento (es decir por unidad de pulverización). En una realización, el dispositivo administra una dosis medida. La composición para pulverización puede estar suspendida o disuelta en un propelente líquido. Pueden estar presentes estabilizantes y/o agentes de suspensión y/o co-disolventes; En otras realizaciones de la presente memoria, la formulación de la presente invención es adecuada para la administración intranasal por medio de una bomba de pulverización de dosis medida a un sujeto que lo necesite. A este respecto, la formulación de la presente invención puede ser pre-ensasada en un frasco con bomba de pulverización de dosis medida, o bomba de atomización de dosificación.

En otra realización alternativa, las formulaciones no parte de la presente invención se pueden administrar en la nariz en forma de gotas, o cualquier otro método que produce la aplicación tópica a la mucosa nasal. La forma de dosificación para administración intranasal puede incluir, soluciones, suspensiones o emulsiones del compuesto activo en un vehículo líquido en la forma de gotas nasales. Los vehículos líquidos adecuados incluyen agua, propilenglicol y otros alcoholes farmacéuticamente aceptables. Para la administración en forma de gotas, las formulaciones se pueden poner adecuadamente en un recipiente provisto por ejemplo de un dispositivo de cierre/gotero convencional, por ejemplo, que comprende una pipeta o similar, administrando preferiblemente un volumen sustancialmente fijo de la composición/gotas. Las formas de dosificación se pueden esterilizar, según se requiera. Las formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, emulsionantes o agentes de suspensión, agentes humectantes, sales para variar la presión osmótica o tampones, según se requiera.

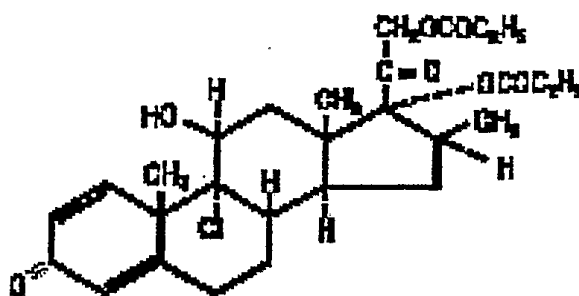
En otra realización alternativa, las formulaciones no parte de la invención se pueden administrar en la forma de un polvo. Por ejemplo, una composición nasal en polvo se puede utilizar directamente como un polvo para una forma de dosificación unitaria. Si se desea, el polvo se puede llenar en cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura. El contenido de la cápsula o dispositivo de dosis individual se puede administrar usando por ejemplo un insuflador. Preferiblemente, el dispositivo está provisto de medios que aseguran la dosificación de una cantidad sustancialmente fija de composición/accionamiento.

#### Fármaco

Las formulaciones no parte de la invención son para el tratamiento, profilaxis o mejora de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. En una realización alternativa, la presente invención se dirige a formulaciones para el tratamiento de uno o más síntomas de rinitis. Por ejemplo, las formulaciones descritas en la presente memoria son útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (por ejemplo, fiebre del heno) o de la rinitis alérgica y no alérgica perenne (vasomotora).

Los fármacos adecuados para uso en las formulaciones no parte de la invención incluyen cualquier combinación de compuesto farmacéutico aceptable o cualquiera de sus derivados incluyendo, pero no limitados a, cualquiera de las sales, ésteres, enoles, ésteres, ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos o hidratos de los mismos. Tales derivados pueden ser preparados por los expertos en la técnica usando métodos conocidos para tal derivatización. Además, los fármacos para uso en las formulaciones y métodos dados a conocer en esta memoria incluyen aquellos compuestos que comprenden centros quirales de configuración (R) o de configuración (S), o una mezcla de los mismos (por ejemplo, racemato). Por lo tanto, los fármacos para uso en las composiciones proporcionadas en la presente memoria incluyen compuestos enantioméricamente puros, o mezclas estereoisoméricas o diastereoisoméricas de los mismos. Se debe entender que los centros quirales de los fármacos proporcionados en esta memoria pueden sufrir epimerización *in vivo*. Por lo tanto, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un fármaco en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

Los fármacos adecuados para uso en las presentes formulaciones incluyen, corticosteroides, tales como beclometasona y cualquiera de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Como se utilizan aquí, los derivados farmacéuticamente aceptables de una beclometasona incluyen cualquiera de las sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, ácidos, bases, solvatos o hidratos de los mismos. Tales derivados pueden ser preparados por los expertos en la técnica usando métodos conocidos para tal derivatización. Preferiblemente, las formulaciones comprenden dipropionato de beclometasona o su monohidrato. El dipropionato de beclometasona tiene el nombre químico 9-cloro-11b,17,21-trihidroxi-16b-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona 17,21-dipropionato y la siguiente fórmula



El compuesto puede ser un polvo blanco con un peso molecular de 521,25; y es muy poco soluble en agua (Physicians' Desk Reference.RTM), muy soluble en cloroformo, y bastante soluble en acetona y en alcohol.

#### Perfil de distribución de tamaño de partícula

5 Las formulaciones no parte de la presente invención pueden comprender un corticosteroide (por ejemplo, beclometasona dipropionato) que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10 % o menos de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,75 micras; 25 % o menos de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 1,5 micras; 50 % o menos de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 2,0 micras; 75 % o menos de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 3,5 micras; 90 % o menos de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 5,0 micras; y más del 90 % o el 100 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 10 micras. Sorprendentemente, se ha descubierto que las formulaciones que contienen un corticosteroide (por ejemplo, dipropionato de beclometasona) que tiene un perfil de distribución de tamaño de partícula que cae dentro de los intervalos anteriores, proporcionan mayor biodisponibilidad que las formulaciones convencionales cuando se administran por vía intranasal a un sujeto que lo necesite, así como una mayor y más prolongada eficacia del fármaco.

20 Como se usa en esta memoria, el tamaño de partícula se refiere a un tamaño medio de partícula, medido por técnicas de medida de tamaño de partícula convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como el fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación fotónica, o centrifugación con discos, entre otras técnicas.

25 En una realización alternativa, la formulación no parte de la presente invención comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,35 micras; 25 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,70 micras; 50 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 1,25 micras; 75 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 2,0 micras; 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 3,0 micras; y más del 90 % o el 100 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 6,5 micras. Preferiblemente, el fármaco es dipropionato de beclometasona.

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

35 En una realización preferida no parte de la invención, la formulación comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,40 micras; 25 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,70 micras; 50 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 1,3 micras; 75 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 2,0 micras; 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 3,0 micras; más del 90 % o el 100 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 6,0 micras.

40 En otra realización alternativa no parte de la invención, la formulación comprende un fármaco que tiene el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula: 10 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,60 micras; 25 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 0,90 micras; 50 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 1,5 micras; 75 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 2,5 micras; 90 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 3,5 micras; más del 90 % o el 100 % de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula inferior a 6,0 micras.

5 En otra realización alternativa no parte de la invención, más del 90 % o el 100 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 15 micras, preferiblemente inferior a 10 micras, más preferiblemente inferior a 8 micras, lo más preferiblemente inferior a 7 micras. En otra realización preferida no parte de la invención, más del 90 % o el 100 % de las partículas tienen un tamaño de partícula entre 4 y 7 micras o 5 y 6 micras. En otra realización parte de la invención, el 100 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 6 micras; inferior a 5 micras, o inferior a 4 micras.

10 En una realización alternativa, dichas formulaciones de suspensión acuosa son adecuadas para administración directa a un sujeto a través de las vías nasales y representan una mejora sobre las técnicas convencionales para la administración de fármacos por vía intranasal, en particular beclometasona. Específicamente, debido al perfil específico de distribución del tamaño de partícula del fármaco, las presentes formulaciones proporcionan una mayor biodisponibilidad del fármaco, así como una mayor eficacia y/o efecto terapéutico prolongado del fármaco.

15 La formulación de la presente invención se puede proporcionar como una suspensión acuosa. Tal como se usa en la presente memoria, la suspensión incluye, pero no se limita a, mezclas de partículas de un sólido finas, que no sedimentan, dentro de una fase líquida. En una realización, la formulación de la presente invención es una suspensión acuosa que comprende de 0,005 % a 10 % p/p de un fármaco, calculado en base seca. En una realización alternativa, el fármaco es beclometasona.

20 En otra realización alternativa, la formulación de la presente invención es una suspensión acuosa que comprende de 0,005 % a 5 %, o de 0,01 % a 2,5 % p/p de un fármaco, calculado en base seca. En una realización preferida, la formulación es una suspensión acuosa que comprende de 0,025 % a 1,0 % p/p de un fármaco, calculado en base seca que tiene el perfil particular de distribución de tamaño de partícula de la presente invención, en donde el fármaco es preferiblemente beclometasona. Incluso más preferiblemente, la formulación es una suspensión acuosa que comprende de 0,04 % a 0,05 % p/p de un fármaco, calculado en base seca. En una realización preferida, el fármaco es dipropionato de beclometasona.

25 En una realización preferida, la formulación de la no parte de la presente invención es una suspensión acuosa que comprende 0,042 % en peso de dipropionato de beclometasona, calculado en base seca, en donde el dipropionato de beclometasona tiene el siguiente intervalo de distribución de tamaño de partícula: el 10 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,35 micras; 25 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,65 micras; 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,20 micras; 75 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,9 micras; 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 2,85 micras; y más del 90 % o el 100 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 6,0 micras.

30 En una realización alternativa, la formulación nasal de la presente invención puede comprender un agente conservante, agente de suspensión, agente de tonicidad y/o diluyente. En una realización, las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden comprender de 0,01 % a 90 %, o 0,01 % a 50 %, o 0,01 % a 25 %, o 0,01 % a 10 %, o 0,01 % a 5 % de uno o más fluidos de suspensión farmacológicamente adecuados que son fisiológicamente aceptables para la administración por vía intranasal. Los fluidos farmacológicamente adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, disolventes polares, incluyendo, pero no limitados a, los compuestos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares. Los disolventes incluyen, pero no se limitan a, agua o alcoholes, tales como etanol, isopropanol, y glicoles incluyendo propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol y alcoholes de polioxietileno. Los disolventes polares incluyen también disolventes próticos, incluyendo, pero no limitados a, agua, soluciones salinas acuosas con uno o más de sales alcoholes, glicoles farmacéuticamente aceptables, o una mezcla de los mismos. En una realización alternativa, el agua para uso en las presentes formulaciones debe cumplir o exceder los requisitos reglamentarios aplicables para su uso en fármacos inhalados.

35 En ciertas realizaciones de la presente memoria, las formulaciones de la presente invención tienen un pH de 2,0 a 9,0. Opcionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden contener un tampón de pH. Por ejemplo, un tampón puede comprender cualquiera de los tampones farmacológicamente adecuados conocidos que son fisiológicamente aceptables para la administración por vía intranasal. El tampón puede ser añadido para mantener el pH de la formulación entre 3,0 y 7,0, por ejemplo.

40 La esterilidad o protección antimicrobiana adecuada se puede proporcionar como parte de las presentes formulaciones. Puesto que ciertas formulaciones de la presente invención se destinan a ser administradas por vía intranasal, es preferible que estén libres de organismos patógenos. Un beneficio de una suspensión líquida estéril es que reduce la posibilidad de introducir contaminantes en el individuo cuando la formulación de la suspensión se administra por vía intranasal, reduciendo así la probabilidad de una infección oportunista. Los procedimientos que se pueden considerar para lograr la esterilidad pueden incluir cualquier etapa de esterilización apropiada conocida en la técnica. En una realización, el fármaco (por ejemplo, beclometasona) se produce en condiciones estériles, la micronización se lleva a cabo en un ambiente estéril, y el mezclado y envasado se realizan en condiciones estériles. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención se pueden esterilizar por filtración y llenar en viales, incluyendo viales de dosis unitarias que proporcionan formulaciones en dosis unitarias estériles que se utilizan en un dispositivo de pulverización nasal, por ejemplo. Cada vial de dosis unitaria puede ser estéril y se administra adecuadamente sin contaminar a otros viales o a la siguiente dosis. En una realización alternativa, uno o

más ingredientes de la presente formulación se pueden esterilizar por vapor, radiación gamma o se pueden preparar utilizando o mezclando polvo de esteroide estéril y otros ingredientes estériles cuando sea apropiado. También, las formulaciones se pueden preparar y manipular en condiciones estériles, o se pueden esterilizar antes o después del envasado.

- 5 Además de o en lugar de la esterilización, las formulaciones de la presente invención pueden contener un conservante farmacéuticamente aceptable para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana. Además, en las presentes formulaciones se puede usar un conservante farmacéuticamente aceptable para aumentar la estabilidad de las formulaciones. Cabe señalar, sin embargo, que ningún conservante debe ser elegido para la seguridad de la inhalación, ya que los tejidos tratados pueden ser sensibles a los irritantes. Los conservantes adecuados para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, los que protegen la solución de la contaminación con partículas patogénicas, incluyendo el alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, o benzoato tal como benzoato de sodio. Preferiblemente, el conservante para uso en las presentes formulaciones es cloruro de benzalconio o alcohol feniletílico. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente memoria comprenden de 0,01 % y 1,0 % p/p de cloruro de benzalconio, o de 0,01 % y 1 % p/p de alcohol feniletílico. Los agentes conservantes también pueden estar presentes en una cantidad de 0,01 % a 1 %, preferiblemente de 0,002 % a 0,02 % en peso por volumen total de la composición.

- Las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden comprender también de 0,01 % a 90 %, o 0,01 % a 50 %, o 0,01 % a 25 %, o 0,01 % a 10 %, o 0,01 % a 1 % p/p de uno o más agentes emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión. Tales agentes para uso aquí incluyen, pero no se limitan a, ésteres grasos de sorbitán polioxietileno o polisorbatos, incluyendo, pero no limitados a, monooleato de sorbitán polietileno (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán polioxietileno (20)), polisorbato 65 (triestearato de sorbitán polioxietileno (20)), mono-oleato de sorbitán polioxietileno (20), monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20), monoestearato de sorbitán polioxietileno (20); lecitinas; ácido algínico; alginato de sodio; alginato de potasio; alginato de amonio; alginato de calcio; alginato de propano-1,2-diol; agar; carragenina; goma de algarrobo; goma guar; tragacanto; goma arábiga; goma xantano; goma karaya; pectina; pectina amidada; fosfátidos de amonio; celulosa microcristalina; metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; etilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa; sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres mixtos de ácido acético y ácido tartárico de mono- y di-glicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sucroglicéridos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos policondensados de aceite de ricino; ésteres de propano-1,2-diol de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato de sodio; estearoil-2-lactilato de calcio; tartrato de estearoil; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; monolaurato de sorbitán; monooleato de sorbitán; monopalmitato de sorbitán; extracto de quillaia; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos dimerizados de aceite de soja; aceite de soja oxidativamente polimerizado; y extracto de pectina. En ciertas realizaciones de la presente memoria, las presentes formulaciones comprenden polisorbato 80, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y/o dextrosa.

- Las presentes formulaciones pueden comprender además de 0,01 % a 90 %, o 0,01 % a 50 %, o 0,01 % a 25 %, o 0,01 % a 10 %, o 0,01 % a 1 % de uno o más excipientes y aditivos que son farmacológicamente adecuados. Los excipientes y aditivos generalmente no tienen actividad farmacológica, o al menos ninguna actividad farmacológica indeseable. La concentración de estos puede variar con el agente seleccionado, aunque la presencia o ausencia de estos agentes, o su concentración no es una característica esencial de la invención. Los excipientes y aditivos pueden incluir, pero no se limitan a, tensioactivos, humectantes, estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes, u otros aditivos conocidos en la técnica. Los agentes complejantes incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como la sal de disodio, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y sus sales. En otra realización, en particular en las formulaciones de suspensión proporcionadas en esta memoria, el agente complejante es edetato de sodio. En una realización, las composiciones contienen edetato de sodio a una concentración de 0,05 mg/mL a 0,5 mg/mL, o 0,1 mg/mL a 0,2 mg/mL. También, por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender de 0,001 % a 5 % en peso de un humectante para inhibir el secado de la membrana mucosa y prevenir la irritación. Se puede emplear cualquiera de una variedad de humectantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o mezclas de los mismos, por ejemplo.

- Las formulaciones proporcionadas en esta memoria pueden comprender también de 0,01 % a 90 %, o 0,01 % a 50 %, o 0,01 % a 25 %, o 0,01 % a 10 %, o 0,01 % a 10 % de uno o más disolventes o codisolventes para aumentar la solubilidad de cualquiera de los componentes de la presente formulación. Los disolventes o co-disolventes para uso en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, disolventes hidroxilados u otros disolventes polares farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes incluyendo alcohol isopropílico, glicoles tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol, y alcoholes de polioxietileno. En otra realización, las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más diluyentes convencionales conocidos en la técnica. El diluyente preferido es el agua.

Los agentes de tonicidad pueden incluir, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de zinc, cloruro de calcio y mezclas de los mismos. Otros agentes de ajuste osmótico también pueden incluir, pero no se limitan a, manitol, glicerol y dextrosa o mezclas de los mismos. En una realización alternativa, la presente formulación puede comprender 0,01 % a 10 % p/p, o 1 % a 8 % p/p, o 1 % a 6 % p/p, preferiblemente 5,0 % p/p. El agente de tonicidad preferido es la dextrosa anhidra.

En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención son estables. Como se usa en esta memoria, la estabilidad de las formulaciones proporcionadas aquí se refiere al período de tiempo a una temperatura dada en el que más del 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de la cantidad inicial del fármaco, por ejemplo, beclometasona, está presente en la formulación. Por ejemplo, las formulaciones proporcionadas en esta memoria se pueden conservar entre 15 °C y 30 °C, y permanecen estables durante al menos 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses. También, las formulaciones pueden ser adecuadas para administración a un sujeto que lo necesite después de almacenamiento durante más de 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses a 25 °C. También, en otra realización alternativa, utilizando la cinética de Arrhenius, más del 80 %, o más del 85 %, o más del 90 %, o más del 95 % de la cantidad inicial del fármaco (por ejemplo, beclometasona) permanece después del almacenamiento de las formulaciones durante más de 1, 2, 12, 18, 24 o 36 meses entre 15 °C y 30 °C.

Las formulaciones de la presente invención se pueden fabricar de cualquier manera convencional mezclando a fondo los ingredientes descritos en la presente memoria a temperatura ambiente o temperatura elevada para conseguir la solubilidad de los ingredientes cuando sea apropiado.

La preparación de un fármaco que tiene el perfil de distribución de tamaño de partícula de la presente invención se puede obtener por cualquiera de los medios convencionales conocidos en la técnica, o por modificación menor de tales medios. Por ejemplo, suspensiones de partículas de fármaco pueden sufrir rápidamente una reducción del tamaño de partícula cuando se someten a técnicas de "molienda de chorro" (partículas en molienda líquida a alta presión). Otros métodos conocidos para reducir el tamaño de partícula al intervalo de micras incluyen la molienda mecánica, la aplicación de energía ultrasónica y otras técnicas.

En una realización alternativa, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de la rinitis que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de las formulaciones descritas en la presente memoria. En una realización, el método de la presente descripción comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco, en donde el fármaco es beclometasona, teniendo el fármaco un perfil de distribución de tamaño de partícula descrito en esta memoria. Preferiblemente, el fármaco es dipropionato de beclometasona. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En una realización, la presente descripción proporciona un método para tratar la rinitis que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la presente formulación, en donde la formulación comprende una suspensión acuosa que comprende de 0,005 % a 5 % en peso de beclometasona que tiene un perfil de distribución de tamaño de partícula descrito en esta memoria. En ciertas realizaciones, la formulación es estéril, contiene un conservante y/o es estable.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona una formulación según la invención para uso en el tratamiento de la rinitis, las formulaciones descritas en la presente memoria se administran por vía intranasal a un sujeto que lo necesite. Preferiblemente, la formulación se administra a un sujeto por medio de pulverización nasal, preferiblemente con una bomba de pulverización de dosis medida. La bomba de pulverización de dosis medida puede ser operada manualmente, de manera que cada accionamiento de la bomba administra una sola dosis del fármaco al sujeto. En otra realización, la formulación de la presente invención se puede administrar por medio de una bomba de pulverización nasal o bomba de pulverización por atomización.

En otra realización alternativa, la pulverización nasal comprende una unidad de pulverización con bomba manual de dosis medida (por ejemplo, bomba de atomización de medida) que comprende una suspensión microcristalina de dipropionato de beclometasona monohidrato equivalente a 0,02 % a 2,0 %, preferiblemente 0,10 % a 0,05 %, más preferiblemente 0,042 % p/p de dipropionato de beclometasona, calculado en base seca, en un medio acuoso. En otra realización alternativa, dicha suspensión comprende celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, cloruro de benzalconio, polisorbato 80, y 0,25 % v/p de alcohol feniletílico. Se puede añadir un ácido, preferiblemente ácido clorhídrico, para ajustar el pH. El pH puede estar entre 4,5 y 7,0. Después de cebado inicial (3-4 accionamientos), cada accionamiento de la bomba manual puede administrar desde un adaptador nasal 10 mg a 1000 mg, preferiblemente 100 mg a 500 mg, más preferiblemente 100 mg de la suspensión que contiene dipropionato de beclometasona monohidrato equivalente a 10 mcg a 500 mcg, o 10 mcg a 100 mcg, o 30 mcg a 60 mcg, preferiblemente 40 mcg a 50 mcg, más preferiblemente 42 mcg de dipropionato de beclometasona, calculado en base seca. Cada frasco que contiene las presentes formulaciones de pulverización nasal puede proporcionar 20-600 dosis medidas, preferiblemente de 100 a 300 dosis, más preferiblemente al menos 200 dosis medidas.

En una realización alternativa, la administración de las presentes formulaciones puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 inhalaciones de la presente formulación en cada fosa nasal una, dos, tres, cuatro o cinco veces al día. Cada inhalación puede comprender 1 mcg a 400 mcg, o 1 mcg a 100 mcg, preferiblemente 30 mcg a 100 mcg, más



preferiblemente 30 mcg a 80 mcg, o 30 mcg a 50 mcg, lo más preferiblemente 42 mcg. La dosis total diaria del fármaco puede comprender 10 mcg y 4000 mcg, 10 mcg a 1000 mcg, 10 mcg a 500 mcg, o 100 mcg a 900 mcg preferiblemente 100 mcg a 500 mcg, o más preferiblemente 150 mcg a 400 mcg.

5 En otra realización alternativa, la administración de las presentes formulaciones puede comprender 1 y solamente 1 inhalación en cada fosa nasal al día. En una realización alternativa, la dosis de partida de la presente formulación puede comprender una y solamente 1 inhalación en cada fosa nasal una vez al día. En otra realización alternativa, tal dosis de partida es adecuada para adultos. Cada inhalación puede comprender 5 mcg a 100 mcg, preferiblemente 30 mcg a 70 mcg, más preferiblemente 42 mcg de beclometasona, calculado en base seca.

10 La administración de 1 y solamente 1 inhalación en cada fosa nasal es más beneficiosa y ventajosa que los regímenes convencionales de la técnica anterior, que requieren más inhalaciones en cada fosa nasal al día. Por ejemplo, otros productos de pulverización nasal conocidos, por ejemplo, productos de beclometasona, requieren 1 o 2 inhalaciones (42 a 84 mcg) en cada fosa nasal dos veces al día (dosis total, 168-336 mcg/día). En contraste, las formulaciones de la presente invención pueden requerir 1 y solamente 1 inhalación en cada fosa nasal al día. Limitando la dosis o la cantidad de inhalaciones al día, los individuos cumplirían probablemente con el régimen de dosificación o el programa regular de dosificación para conseguir un alivio adecuado, mejorando así la calidad de vida del paciente en comparación con otros tratamientos tradicionales. Además, la administración de un menor número de inhalaciones proporciona al individuo mayor oportunidad de tomar otras medicaciones durante el tratamiento, tales como, por ejemplo, otros esteroides orales o inhalados, reduciendo así la probabilidad de sobredosis o reacción cruzada entre medicaciones. Además, proporcionando un menor número de inhalaciones se reducirá la probabilidad de adicción al fármaco en la formulación nasal. Por otra parte, la administración de un menor número de inhalaciones puede reducir la toxicidad y los sucesos adversos asociados con 2 o más inhalaciones de un fármaco particular en cada fosa nasal al día. También, los individuos hipersensibles a 2 o más dosis de un fármaco particular se beneficiarían de recibir 1 y solamente 1 dosis al día.

25 Las presentes formulaciones pueden ser envasadas como kits o sistemas, que contienen opcionalmente otros componentes, incluyendo instrucciones para el uso de las formulaciones. Los artículos de fabricación, que contienen material de envasado y una formulación proporcionada en esta memoria, que es útil para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de una afección médica, trastorno o enfermedad (por ejemplo, rinitis) y una etiqueta que indica que la formulación se utiliza para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos asociados con la rinitis no deseada y/o no controlada.

### 30 VI. Ejemplo

Se realizó un estudio doble ciego, con doble placebo, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia de las formulaciones de la presente invención (Dey BD), en pacientes adolescentes y adultos con rinitis alérgica estacional. Los objetivos de este estudio fueron (1) determinar la seguridad y eficacia de Dey BD en comparación con placebo durante 2 semanas de tratamiento en pacientes adultos y adolescentes con rinitis alérgica estacional (SAR); y (2) establecer la comparabilidad de Dey BD con Beconase AQ® pulverización nasal durante 2 semanas de tratamiento en pacientes adultos y adolescentes. Actualmente, Beconase AQ® está disponible comercialmente de GlaxoSmithKlein.

40 Tanto Dey como Beconase AQ® comprendían una suspensión microcristalina de dipropionato de beclometasona, monohidrato equivalente a 0,042 % p/p de dipropionato de beclometasona, calculado en base seca, en un medio acuoso. Sin embargo, la beclometasona utilizada en la pulverización nasal Dey BD se derivó y/o se compró de una fuente diferente de la utilizada para Beconase AQ®. Aparte de eso, ambas pulverizaciones nasales contenían los mismos excipientes y aditivos en las mismas cantidades. También, Dey BD pulverización nasal y Beconase AQ® se administraron por la misma pulverización con bomba manual de dosis medida. Tanto para la pulverización nasal BD como para Beconase AQ®, cada activación de la bomba manual administró 42 mcg de dipropionato de beclometasona.

50 El estudio se llevó a cabo durante la temporada de alergias del otoño de 2001 (caída del polen local) en los Estados Unidos. La duración del estudio fue de 3 semanas y consistió en 2 fases: un periodo de selección en la línea base de 1 semana seguido por una fase de tratamiento aleatorio, doble ciego, de 2 semanas. Los pacientes fueron vistos de forma ambulatoria el Día -7, Día 1, Día 7 y Día 14. Las evaluaciones de la línea base inicial se produjeron 1 semana antes (Día -7 ± 2 días) de la distribución aleatoria al tratamiento. Los pacientes recibieron en primer lugar un número de paciente y después se cribaron para ser elegidos en base a los criterios de ingreso en el estudio y finalización de las evaluaciones de la línea base. Si eran elegibles, los pacientes recibieron entonces antihistamina estándar oral como una medicación de rescate y un diario para la puntuación total de síntomas nasales del paciente (TNSS). Los pacientes registraron diariamente la TNSS (suma de los signos y síntomas de rinorrea, congestión nasal, estornudos y picazón en la nariz) en sus diarios calificando cada uno de ellos en una escala de cero a 3 siendo cero que no hay síntomas presentes y siendo 3 que están presentes síntomas graves, así como la cantidad de antihistamínico oral tomada. Una semana más tarde, en la conclusión de las evaluaciones de la línea base, los pacientes volvieron al sitio de estudio y fueron reevaluados para su elegibilidad. Los pacientes que no completaron los diarios o que no siguieron cumpliendo los criterios de inclusión/exclusión se discontinuaron.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes deben haber sido diagnosticados de rinitis alérgica estacional y deben haber cumplido los siguientes criterios de inclusión:

- Al menos una historia de 2 años de rinitis alérgica estacional de moderada a severa debida al polen de otoño;
- 5 • Individuos de 12 años de edad y mayores;
- Hipersensibilidad confirmada mediada por IgE al polen de otoño durante los últimos 12 meses (se requiere un resultado positivo);
- Puntuación total de síntomas nasales (TNSS) mínima de 8 en un máximo de 12 en al menos 3 días durante el periodo de la línea base, uno de los cuales debe de haber sido en el plazo de 3 días desde el Día 1;
- 10 • Si están recibiendo inmunoterapia, un régimen de mantenimiento estable durante 30 días antes de la inscripción en el estudio;
- Buena salud general y libres de enfermedad o tratamiento concomitante que pueda interferir con la interpretación de los resultados del estudio;
- Consentimiento /asentimiento pediátrico informado por escrito; y,
- 15 • Disposición para cumplir con los procedimientos del estudio.

Los pacientes que cumplían todos los criterios fueron distribuidos aleatoriamente a 1 de 5 grupos de tratamiento: (1) Dey BD pulverización nasal (0,042 %) dosis baja - 1 pulverización del frasco 1 (Dey BD) en cada fosa nasal seguida de 1 pulverización del frasco 2 (placebo) en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); (2) Dey BD pulverización nasal (0,042 %) dosis alta - 1 pulverización del frasco 1 (Dey BD) en cada fosa nasal seguida de 1 pulverización del frasco 2 (Dey BD) en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); (3) Beconase AQ<sup>®</sup> dosis baja - 1 pulverización del frasco 1 (Beconase AQ<sup>®</sup>) en cada fosa nasal seguida de 1 pulverización del frasco 2 (placebo) en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); (4) Beconase AQ<sup>®</sup> dosis alta - 1 pulverización del frasco 1 (Beconase AQ<sup>®</sup>) en cada fosa nasal seguida de 1 pulverización del frasco 2 (Beconase AQ<sup>®</sup>) dos veces al día (mañana y tarde); y (5) placebo - 1 pulverización del frasco 1 (placebo) en cada fosa nasal seguida de 1 pulverización del frasco 2 (placebo) en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde).

La fase de tratamiento en doble ciego (del día 1 hasta el día 14) consistió en tratamiento autoadministrado dos veces al día (1 pulverización de cada frasco en cada fosa nasal por administración). Los días 7 y 14 (o por terminación anticipada), los pacientes volvieron a los sitios de estudio y fueron evaluados. Las evaluaciones de eficacia incluyeron la información diaria de la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva e instantánea de cada día, las evaluaciones globales del paciente y del médico, y el uso de medicación de rescate.

El principal criterio de valoración para este estudio fue el cambio desde la línea base de la TNSS reflexiva de 12 horas (AM y PM combinadas) de un paciente a lo largo de un periodo de tratamiento de 2 semanas. El análisis del principal criterio de valoración fue la comparación de Dey BD a dosis alta frente al placebo. La TNSS consistió en la suma de las puntuaciones de evaluación de 12 horas para rinorrea, congestión nasal, estornudos y picazón en la nariz dos veces al día registradas en la tarjeta TNSS diaria del paciente. La línea base se definió como la media de la TNSS reflexiva del periodo de ejecución de 12 horas (AM más PM combinadas) a partir de los 7 días de calendario  $\pm$  2 días anteriores al Día 1.

Los criterios de valoración secundarios de este estudio fueron los siguientes:

- 40 • El cambio desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) reflexiva global, combinada de 12 horas AM más PM en un paciente (días 2-14);
- El cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva, combinada de 12 horas AM más PM en un paciente los días 7 y 14;
- El cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva de 12 horas AM de un paciente;
- El cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva de 12 horas PM de un paciente;
- 45 • El cambio desde la línea base hasta 1 semana y 2 semanas después de la línea base en el área bajo la curva de concentración (AUC) de la TNSS reflexiva, combinada de 12 horas AM más PM en un paciente;
- El cambio desde la línea base hasta 1 semana y 2 semanas después de la línea base en la AUC de la TNSS reflexiva de 12 horas AM del paciente;
- 50 • El cambio desde la línea base hasta 1 semana y 2 semanas después de la línea base en la AUC de la TNSS reflexiva de 12 horas PM del paciente;

- El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea, combinada AM y PM del paciente;
  - El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea AM del paciente;
  - El cambio desde la línea base en la TNSS instantánea PM del paciente;
  - Evaluación global del paciente del cambio en los signos y síntomas de la rinitis alérgica estacional;
- 5
- Evaluación global del médico del cambio en los signos y síntomas de la rinitis alérgica estacional; y,
  - Uso de medicación de rescate.

Se compararon los criterios de valoración de eficacia secundarios en todos los grupos de tratamiento.

10 Con respecto a la eficacia, tanto el cambio reflexivo como el instantáneo desde la línea base en la puntuación total de síntomas nasales en 12 horas (AM más PM, combinados e individuales) para las variables primarias y secundarias en la semana 1 y semana 2, se compararon entre los grupos utilizando un análisis de efecto mixto de modelo de varianza (ANOVA). El área bajo la curva (AUC) de la TNSS reflexiva de 12 horas (AM más PM, combinada e individual) se calculó para el período de la línea base y de la semana 1 y semana 2 (durante los días 2-14) posteriores a la línea base utilizando un método trapezoidal. El cambio desde la línea base se comparó entre los grupos utilizando un modelo ANOVA similar. Se comparó la evaluación global del paciente y del médico del cambio desde la línea base en los síntomas de rinitis alérgica estacional entre los grupos, utilizando un modelo ANOVA de un factor. La frecuencia de uso de medicación de rescate, así como el porcentaje de pacientes que necesitan medicación de rescate, se comparó entre los grupos utilizando el test exacto de Fisher. El número medio de comprimidos de la medicación de rescate se comparó utilizando un modelo ANOVA. Todos los análisis estadísticos se realizaron tanto para la población por intención de tratar (ITT) como para la población por protocolo. Las observaciones que faltan en la población ITT fueron atribuidas utilizando el método de la última observación realizada (LOCF). Todas las estadísticas inferenciales se realizaron frente a una hipótesis alternativa bilateral a nivel de significación de 0,05.

25 Un total de 674 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 1 de 5 grupos de tratamiento (136 Dey BD dosis alta, 136 Dey BD dosis baja, 135 Beconase AQ<sup>®</sup> dosis alta, 129 Beconase AQ<sup>®</sup> dosis baja, o 138 grupos de placebo); 661 (98,07 %) pacientes completaron el estudio y 13 (1,93 %) pacientes lo interrumpieron. Las razones más comunes para la interrupción fueron AE (acontecimiento adverso) y la revocación del consentimiento (4/13 pacientes cada uno, 30,77 %). Más del 85 % de la población de pacientes era blanca, más de 60 % eran mujeres con una edad media en todos los grupos que iba desde 33,62 a 36,79 años y un resultado medio de la provocación con antígeno que oscilaba entre 8,6 a 9,4 mm. La mayoría de los pacientes tenía un historial negativo de uso de beclometasona (intervalo de la media = 82,61-87,60 %).

30 Todos los grupos de tratamiento activo (Dey BD y Beconase AQ<sup>®</sup>) demostraron reducciones en la TNSS durante el período de tratamiento de 2 semanas. Independientemente de qué criterio de valoración de la eficacia fue examinado (esto es, TNSS reflexiva de 12 horas, TNSS instantánea, cambio en AUC), el efecto del tratamiento fue altamente significativo ya que el efecto del Día ( $p = 0,0000$ ) indica una mejora en la TNSS. Tanto los grupos de dosis alta de Dey BD como de Beconase AQ<sup>®</sup> fueron estadísticamente superiores al placebo tanto para los análisis de los criterios de valoración de eficacia primarios como secundarios, como lo fueron los grupos de tratamiento de Dey BD dosis baja y Beconase AQ<sup>®</sup> dosis baja. Los efectos de la interacción diaria del tratamiento (en total días 2-14) y de la interacción semanal del tratamiento no fueron estadísticamente significativos lo que indica que los grupos de tratamiento tuvieron un comportamiento similar durante la duración del estudio, excepto para la magnitud de mejora en la TNSS. No hubo diferencia estadística entre los grupos de Dey BD y de Beconase AQ<sup>®</sup> de dosis alta para cualquier análisis de los criterios de valoración de la eficacia. Sin embargo, se encontró que el grupo de Dey BD de dosis baja era de modo consistente estadísticamente superior al grupo de Beconase AQ<sup>®</sup> de dosis baja en el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional. Los resultados de los análisis para la población por protocolo fueron paralelos a los de la población por intención de tratar (ITT) para todas las variables de eficacia.

45 La Figura 1 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM y PM con el tiempo en la población ITT durante el período de estudio de 14 días. La Figura 2 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM con el tiempo, en la población ITT durante el período de estudio de 14 días. La Figura 3 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva PM con el tiempo, en la población ITT durante el período de estudio de 14 días. La Figura 4 muestra el cambio desde la línea base en la TNSS reflexiva AM y PM con el tiempo, en la población PP durante el período de estudio de 14 días.

55 En las figuras 1-4, la eficacia de las formulaciones nasales se expresa como el cambio desde la línea base (pretratamiento) en una puntuación de combinación de los síntomas nasales (por ejemplo, rinorrea, estornudos, picazón nasal y congestión) denominada puntuación total de síntomas nasales (TNSS). El cambio desde la línea base en las puntuaciones TNSS se expresa en unidades absolutas (en lugar de cambio en tanto por ciento desde la línea base). Utilizando un análisis de modelo de varianza (ANOVA), se obtiene la media de mínimos cuadrados (LS Mean) para la línea base (valor positivo) y el cambio desde la línea base (valor negativo si los síntomas mejoran).

Cuanto mayor es el valor negativo que se ve en la media de mínimos cuadrados, mayor ha sido el cambio (mejora) en la TNSS.

La Tabla 1 muestra la distribución del tamaño de partícula de las partículas de beclometasona en Dey BD, en donde el tamaño de partícula se da en micras. La Tabla 2 muestra la composición cuantitativa de Dey BD.

5

Tabla 1

Dey BD pulverización nasal Datos de tamaño de partícula				
	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Media
D (v, 0,10)	0,29	0,27	0,32	0,29
D (v, 0,25)	0,58	0,54	0,58	0,57
D (v, 0,50)	1,15	1,10	1,06	1,10
D (v, 0,75)	1,84	1,81	1,81	1,82
D (v, 0,90)	2,73	2,60	2,75	2,69
D (v, 1,00)	5,69	5,69	---	5,69

Tabla 2

Composición cuantitativa de la pulverización nasal de dipropionato de beclometasona monohidrato al 0,042 %

Componente	Función	Concentración de fármaco	Cantidad por pulverización*	Cantidad por frasco**	Cantidad por kilogramo
Beclometasona dipropionato monohidrato, USP	Ingrediente activo	0,042 % p/p*	42 µg*	11 mg*	0,42 g*
Cloruro de benzalconio, solución al 50 %, NF	Conservante	0,020 % p/p**	20 µg**	5,3 mg**	0,20 g**
Celulosa microcristalina/carboximetilcelulosa sódica, NF	Agente de suspensión	1,50 % p/p*	1,50 mg*	398 mg*	15,0 g*
Polisorbato 80, NF	Agente humectante	0,0050 % p/p	5,0 µg	1,3 mg	0,050 g
Alcohol feniletílico, USP	Conservante	0,25 % v/p	255 µg***	68 mg***	2,6 g***
Dextrosa anhidra, USP	Agente de tonicidad	5,000 % p/p	5,000 mg	1,325 g	50,00 g
Ácido clorhídrico 1 N	Ajuste de pH	Según necesidades	Según necesidades	Según necesidades	Según necesidades
Agua purificada, USP	Diluyente	N/A	93,18 mg	24,69 g	931,5 g

v/p = volumen a peso; p/p = peso a peso

10

\* Base seca

\*\* Expresado como cloruro de benzalconio

\*\*\* Basado en densidad de 1,019 g de alcohol feniletílico/mL

\* Peso de pulverización teórico = 100 mg

\*\* Llenado teórico = 26,5 g por frasco

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica nasal que comprende una suspensión acuosa de partículas sólidas de beclometasona, dicha formulación comprende de 0,04 % a 0,045 % en peso de partículas sólidas de beclometasona calculado en base seca; en donde las partículas sólidas de beclometasona tienen el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula:
- (i) 10 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,3  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (ii) 25 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,6  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (iii) 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,1  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (iv) 75 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,8  $\mu\text{M}$  (micras);
  - 10 (v) 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 2,7  $\mu\text{M}$  (micras); y
  - (vi) 100 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 6,0  $\mu\text{M}$  (micras);
- para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de rinitis, en donde la formulación se administra a la mucosa nasal de un individuo.
- 15 2. La formulación para uso según la reivindicación 1, que comprende 0,042 % en peso de dipropionato de beclometasona.
3. La formulación para uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación farmacéutica nasal es estéril.
4. La formulación para uso según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende además un conservante.
- 20 5. La formulación para uso según las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde la formulación farmacéutica nasal es estable.
6. La formulación para uso según las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en donde la formulación farmacéutica nasal está en un frasco con una bomba de pulverización de dosis medida.
7. La formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende además un agente complejante que comprende edetato de sodio.
- 25 8. La formulación para uso según las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación farmacéutica nasal es una formulación pre-envasada.
9. La formulación para uso según la reivindicación 8, en donde la formulación farmacéutica nasal es estable.
10. La formulación para uso según la reivindicación 6, en donde cada pulverización de la bomba de pulverización de dosis medida administra al menos 1 mcg de beclometasona.
- 30 11. La formulación para uso según la reivindicación 6, en donde cada pulverización de la bomba de pulverización de dosis medida administra de 1 mcg a 100 mcg de beclometasona.
- 35 12. El uso de una formulación de pulverización nasal acuosa que comprende una suspensión acuosa de partículas de beclometasona, dicha formulación de pulverización nasal comprende de 0,005 % a 10 % en peso de beclometasona, calculado en base seca; en donde las partículas de beclometasona tienen el siguiente perfil de distribución de tamaño de partícula:
- (i) 10 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,3  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (ii) 25 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 0,6  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (iii) 50 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,1  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (iv) 75 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 1,8  $\mu\text{M}$  (micras); y
  - 40 (v) 90 % de las partículas tienen un tamaño de partícula inferior a 2,7  $\mu\text{M}$  (micras);
  - (vi) en donde la formulación de pulverización nasal incluye al menos un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético, ácido cítrico, ácido nitriloacético, sales de los mismos y edetato de sodio, y en donde la formulación de pulverización nasal se administra intranasalmente a la mucosa nasal de un individuo, para la fabricación de un medicamento para tratar uno o más síntomas de rinitis.

13. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de la reivindicación 12, en donde la formulación de pulverización nasal es estéril.
14. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de las reivindicaciones 12 o 13, en donde la formulación de pulverización nasal comprende además un conservante.
- 5 15. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de las reivindicaciones 12, 13 o 14, en donde la formulación de pulverización nasal es estable.
16. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de las reivindicaciones 12, 13, 14 o 15, en donde la formulación de pulverización nasal está en un frasco con una bomba de pulverización de dosis medida.
- 10 17. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en donde la formulación de pulverización nasal comprende 0,01 % a 1 % en peso de beclometasona.
18. El uso de la formulación de pulverización nasal acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en donde la formulación de pulverización nasal comprende 0,04 % a 0,045 % en peso de beclometasona.
19. La formulación para uso según las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende 0,042 % p/p de dipropionato de beclometasona, calculado en base seca.
- 15 20. La formulación para uso según la reivindicación 19, en donde la formulación farmacéutica nasal se coloca en una unidad de pulverización de bomba manual de dosis medida.
21. La formulación para uso según las reivindicaciones 19 o 20, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende además uno o más de los siguientes compuestos:
- (a) celulosa microcristalina;
  - 20 (b) carboximetilcelulosa sódica;
  - (c) dextrosa;
  - (d) cloruro de benzalconio;
  - (e) polisorbato 80; y
  - (f) alcohol feniletílico.
- 25 22. La formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéutica nasal comprende al menos un agente complejante seleccionado del grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético, ácido cítrico, ácido nitriloacético, sales de los mismos y edetato de sodio.

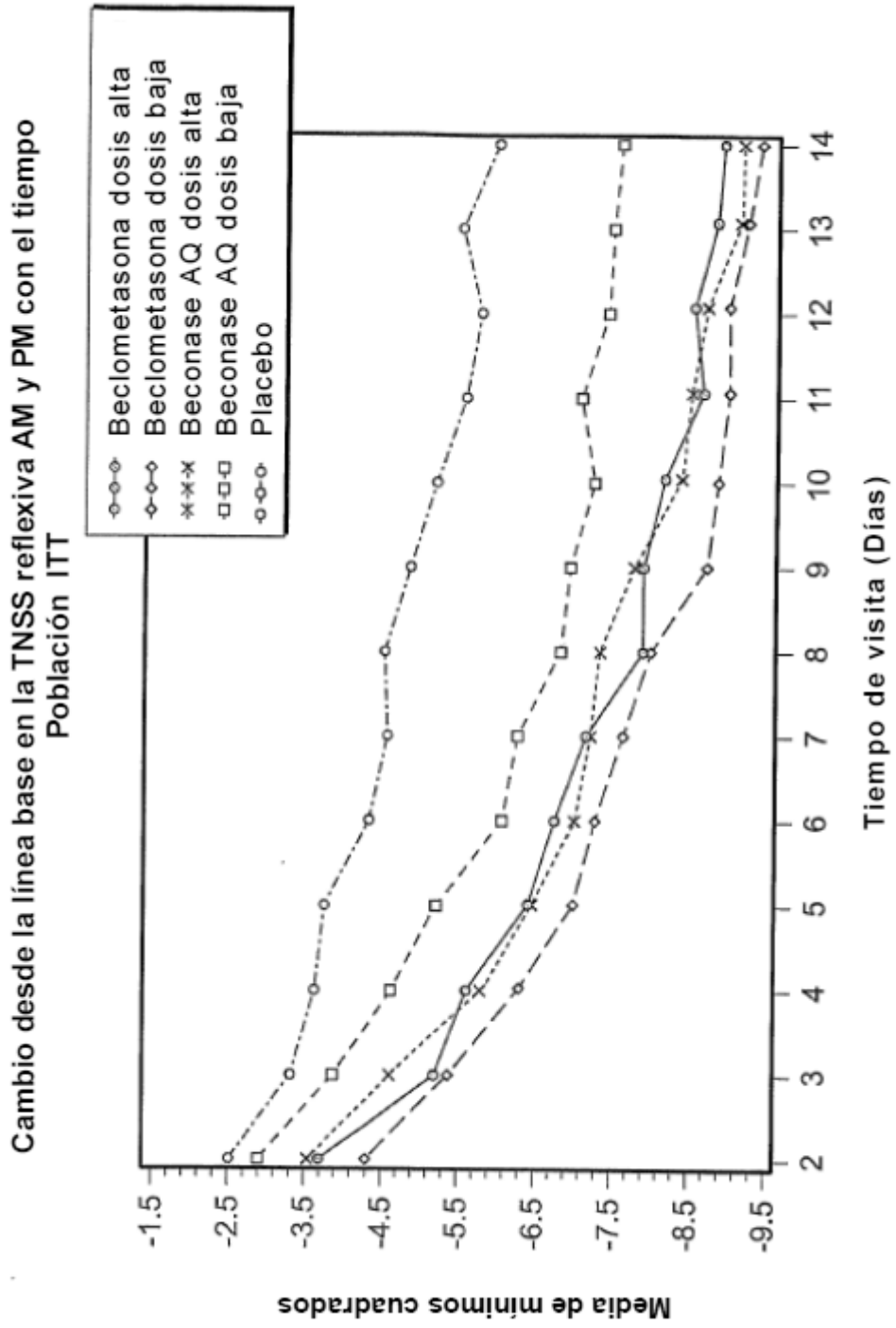


FIG. 1

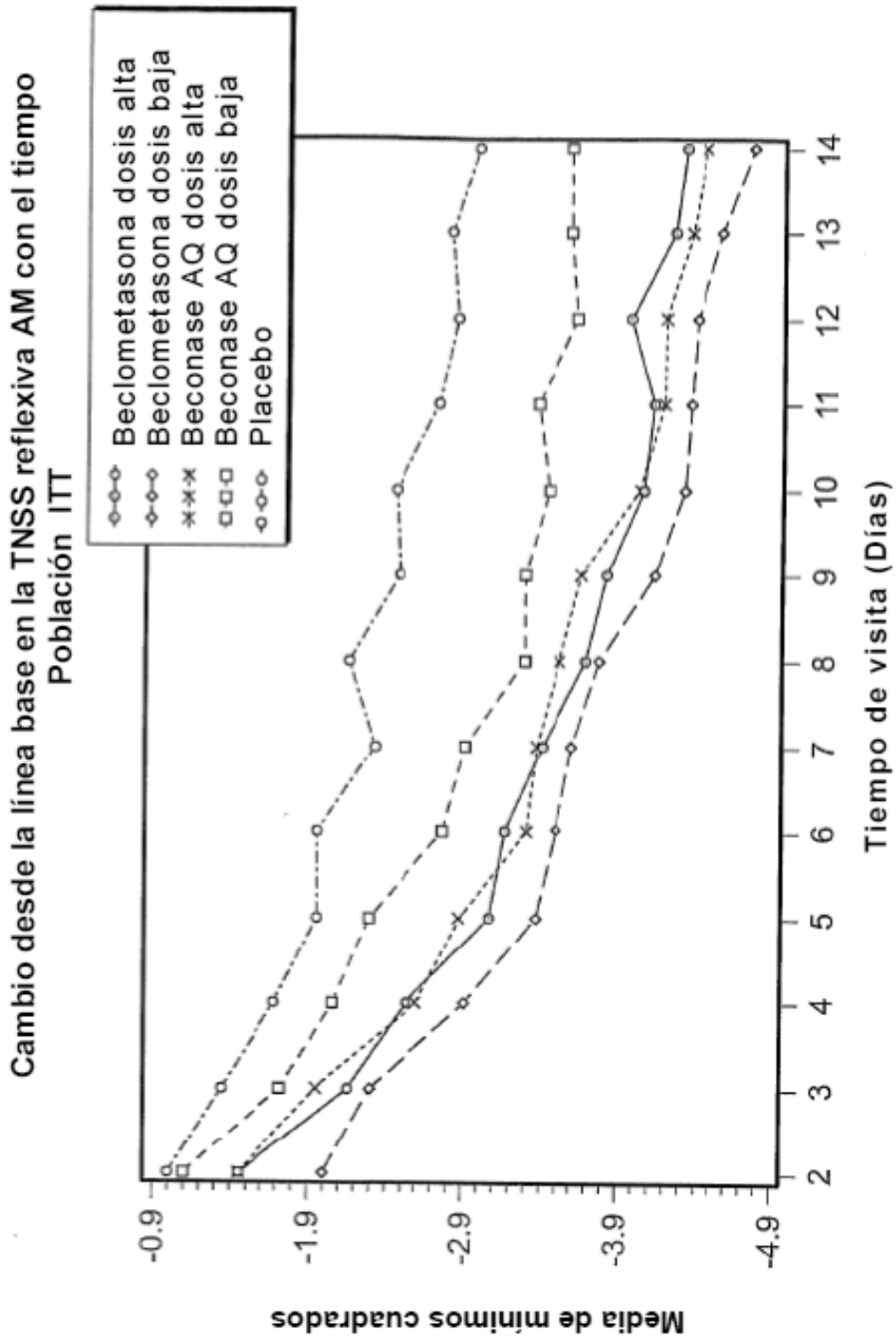
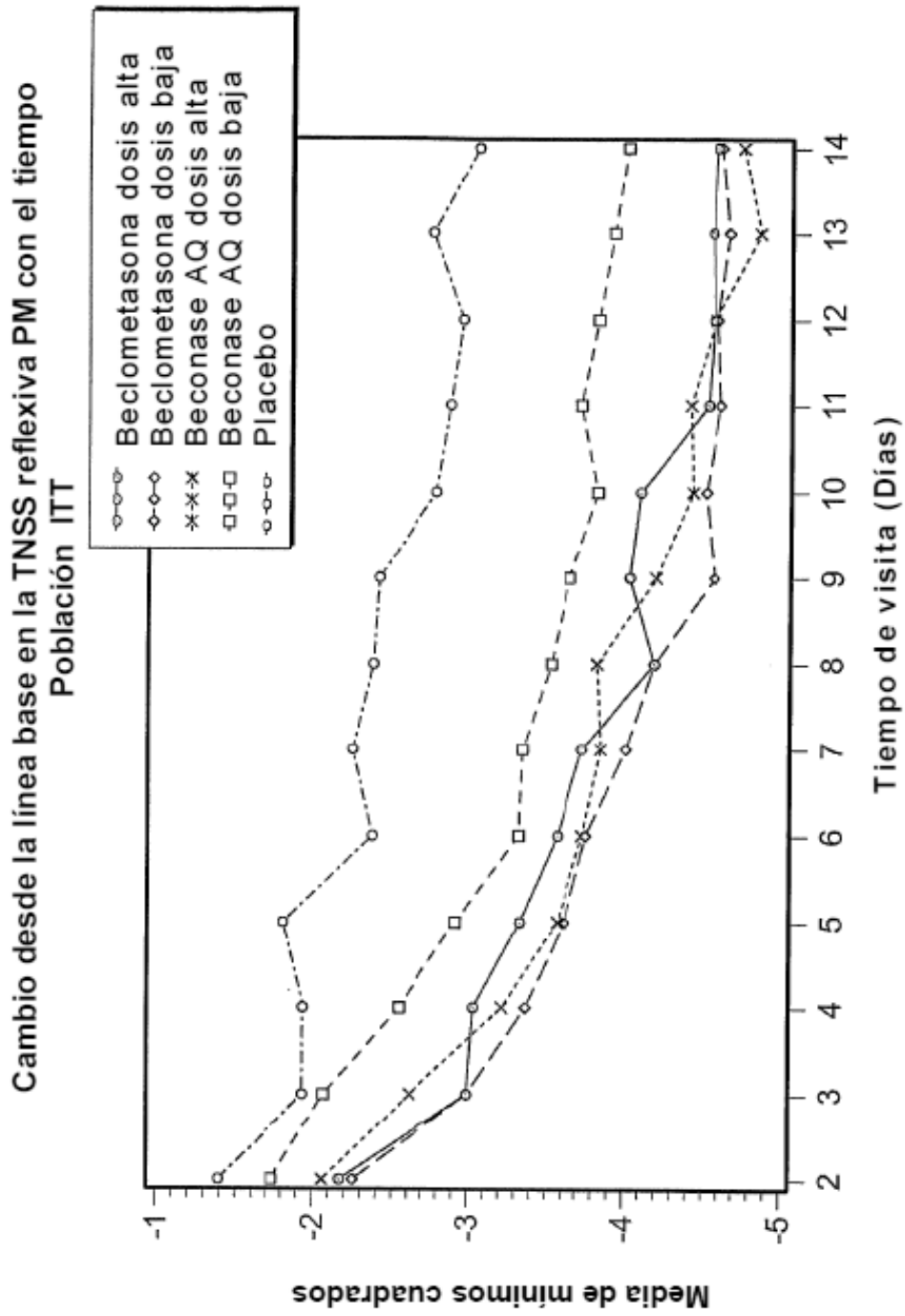


FIG. 2





**FIG. 3**

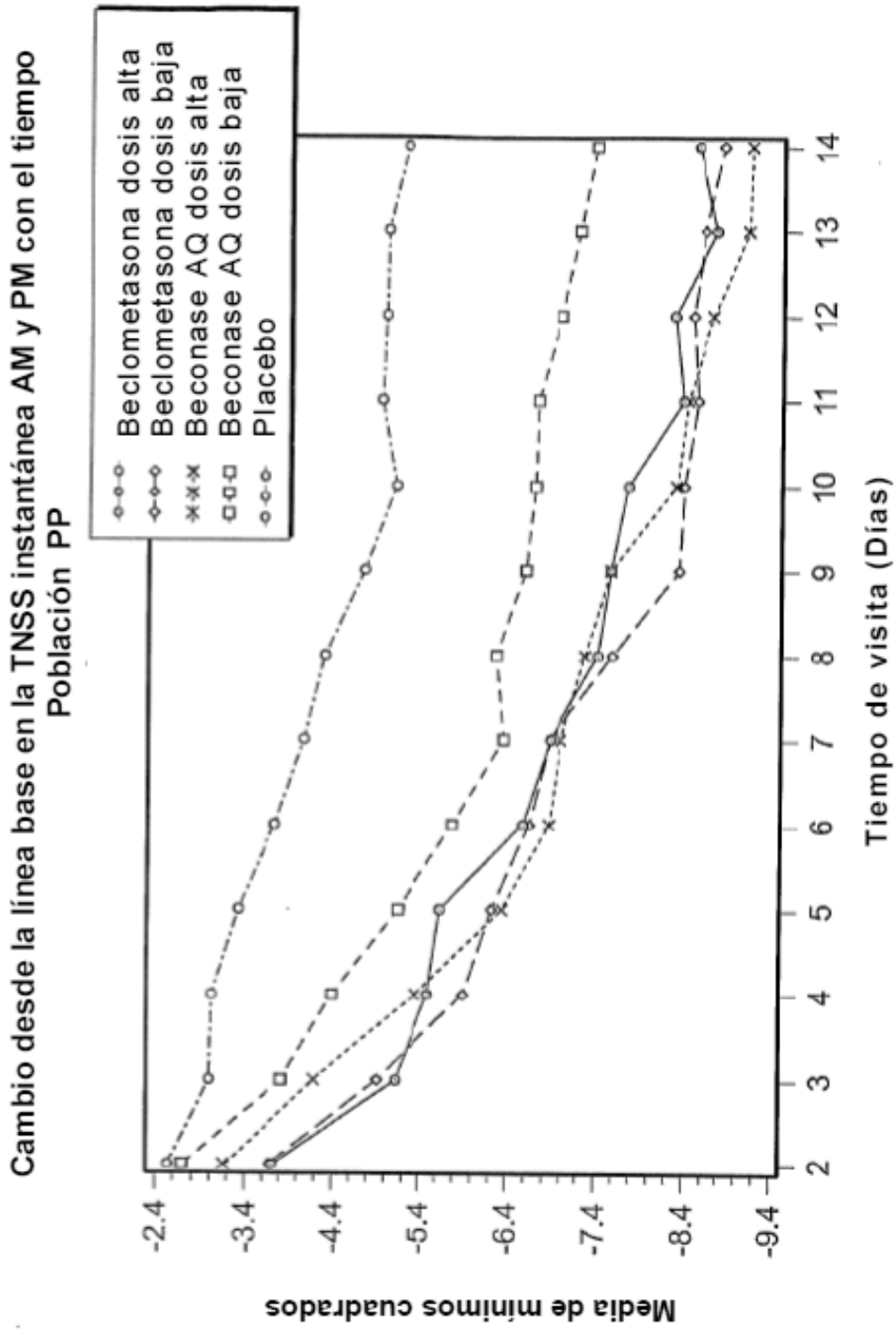


FIG. 4