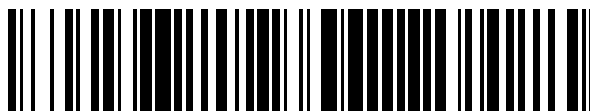


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 937**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
A61K 9/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2008** **PCT/US2008/081973**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2009** **WO09059120**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2008** **E 08843677 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017** **EP 2219606**

54 Título: **Métodos y formulaciones de meclizina inyectables**

30 Prioridad:

31.10.2007 US 980845

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

73 Titular/es:

GENEBIOLOGY, INC. (100.0%)
68 T.W. Alexander Drive Research Triangle Park
NC 27709, US

72 Inventor/es:

LONG, WALKER ANDERSON y
MURPHY, EDWIN CURRAN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 657 937 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

Métodos y formulaciones de meclizina inyectables

Esta invención se refiere a productos para tratar afecciones de vértigo mediante la administración de una formulación farmacéutica inyectable que comprende meclizina y una ciclodextrina modificada químicamente. La presente invención se refiere además a productos para tratar afecciones de náuseas o vómito mediante la administración de una formulación farmacéutica inyectable que comprende meclizina y una ciclodextrina modificada químicamente.

Antecedentes

El vértigo es un trastorno incapacitante. La causa más común de vértigo es el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB). El vértigo puede ser un síntoma de una causa subyacente, como en el VPPB, o puede ser indicativo un problema más grave, como toxicidades farmacológicas (por ejemplo, gentamicina), derrames cerebrales o tumores. El vértigo puede ser comórbido con fracturas de cráneo o traumatismo craneoencefálico, cambios repentinos de la presión arterial o como un síntoma de cinetosis. El vértigo puede causar o incluir episodios de mareo extremo, náuseas o vómitos.

La náusea es una sensación de inquietud y malestar en el estómago, generalmente acompañada de un impulso de vomitar. La náusea médicamente no es una enfermedad; es un síntoma de varias afecciones, muchas de las cuales pueden no estar relacionadas con el estómago. Las náuseas pueden ser indicativas de una afección subyacente en cualquier parte del cuerpo. La cinetosis, que se debe a la confusión entre el movimiento percibido y el real, es un ejemplo. Las náuseas pueden provocar un efecto adverso de un medicamento. Las náuseas pueden ser un problema durante algunos regímenes de quimioterapia y después de la anestesia general.

Existen varios tipos de antieméticos; sin embargo, muchos tratamientos farmacológicos, que son efectivos para las náuseas y los vómitos en algunas afecciones médicas, pueden no ser efectivos para otras afecciones médicas. Por ejemplo, la metoclopramida y la proclorperazina, aunque se usan ampliamente como antieméticos, son ineficaces para la prevención y el tratamiento del mareo.

Una vez que ha comenzado el vómito, los tratamientos orales antieméticos se vuelven sustancialmente ineficaces. Esto puede deberse a que el medicamento administrado por vía oral puede no retenerse durante un período de tiempo suficiente para permitir la absorción desde el estómago. Los medicamentos antieméticos orales pueden requerir hasta 45-90 minutos para lograr su efecto clínico y, por lo tanto, no son eficaces en el tratamiento de los episodios esperados de vómitos. Para que los regímenes de tratamiento oral sean eficaces, los regímenes necesariamente deben ingerirse 12 horas antes del episodio esperado de vómito. El resultado neto son visitas a urgencias más prolongadas y, a menudo, las hospitalizaciones de los pacientes con afecciones relacionadas con las náuseas. Además, esta limitación de los antieméticos orales los hace inadecuados para su administración a sujetos después de la anestesia o inconscientes.

Los antieméticos intravenosos son pocos, por ejemplo, la ciclizina, actualmente puede ofrecer una alternativa a los antieméticos orales para el tratamiento y la prevención de las náuseas y los vómitos, sin embargo, se presenta con una duración de acción muy corta (1-2 horas). Dicha duración corta de la acción limita la aplicación clínica de la ciclizina.

La meclizina está disponible comercialmente en forma de un comprimido oral y de un comprimido masticable. Se utiliza en el tratamiento y la prevención de las náuseas y el vértigo asociados con el síndrome de Mênier y en el tratamiento y la prevención de la cinetosis. También se ha usado para el alivio del tratamiento sintomático de reacciones de hipersensibilidad y en trastornos pruriginosos de la piel. Véase *Martindale* 30, 941. Por lo general, se administra en dosis diarias divididas de 25-50 mg, con dosis diarias divididas de hasta 100 mg para tratar el vértigo intenso y los trastornos del laberinto. Tanto la base de meclizina como el clorhidrato de meclizina se han administrado por vía rectal en dosis similares a las administradas por vía oral. Sin embargo, no hay preparaciones rectales de meclizina comercializadas. Véase *Martindale* 30, 941. Actualmente tampoco hay disponibles formulaciones de clorhidrato de meclizina administrables hipodérmicamente comercializadas. Esto puede atribuirse principalmente a la escasa solubilidad acuosa del clorhidrato de meclizina. La meclizina es virtualmente insoluble en agua, presentando el clorhidrato de meclizina una solubilidad en agua de 0,1 g/100 ml. Merck Index, 12.^a ed, 984. En particular, la meclizina presenta una solubilidad muy baja a valores de pH superiores a 2,0. Dichos valores de pH son deseables por razones de comodidad de inyección. La duración de la acción antiemética de la meclizina puede durar hasta 24 horas. Otros documentos relevantes de la técnica anterior: Ahmed M. O., Comparison of impact of the different hydrophilic carriers on the properties of piperazine-containing drug, Eur. J. of Pharm. and Biopharm., vol. 5, p. 221-226, 2001; y documento WO 99/01133 A1.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar formulaciones terapéuticas antieméticas inyectables estables no coloidales con una duración de la acción más prolongada, tal como 12-24 horas. Existe la necesidad de proporcionar antieméticos insolubles y/o inestables, tales como meclizina, como formulaciones terapéuticas inyectables para el

tratamiento y prevención de náuseas y vértigo. También existe la necesidad de proporcionar una formulación hipodérmica viable para el tratamiento de náuseas y vómitos como una alternativa clínicamente eficaz a las formas de dosificación oral.

5 Sumario

Se divulga pero no se reivindica un método para tratar una afección de vértigo en un sujeto que lo necesita. El método comprende inyectar al sujeto una formulación farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, una ciclodextrina modificada químicamente, en la que la relación molar de la meclizina con respecto a la ciclodextrina químicamente modificada es $1 > 1$, y un medio de vehículo acuoso que tiene un pH entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7. Opcionalmente, se puede añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

En un modo de realización, se proporciona una formulación farmacéutica inyectable adecuada para tratar una afección de vértigo de un sujeto. La formulación farmacéutica inyectable consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, un exceso molar de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, y un medio de vehículo acuoso. El medio de vehículo acuoso tiene un pH entre 3 y 7. Opcionalmente, se puede añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. En otro modo de realización, se proporciona dicha formulación farmacéutica para uso en el tratamiento de un vértigo, unas náuseas o una afección de vómitos. En otro modo de realización, se proporciona el uso de una formulación farmacéutica que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina; un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina; un medio de vehículo acuoso, teniendo el medio de vehículo acuoso un pH entre 3 y 7; y opcionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos, en la fabricación de una formulación farmacéutica adecuada para inyección para tratar y/o prevenir un vértigo, unas náuseas o un vómito.

La formulación farmacéutica inyectable puede prepararse mediante las etapas de proporcionar una solución de ciclodextrina químicamente modificada en un medio de vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable, combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina con la solución de ciclodextrina químicamente modificada, y ajustando el pH del medio de vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable de entre 3 y 7. La relación molar de la meclizina con respecto a la solución de ciclodextrina modificada químicamente es $1 > 1$. Opcionalmente, se puede añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

Se divulga pero no se reivindica un método para tratar o prevenir una afección de náuseas o vómitos en un sujeto que lo necesita. El método comprende inyectar a un sujeto una formulación farmacéuticamente aceptable que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, una ciclodextrina modificada químicamente, en la que la relación molar de la meclizina con respecto a la ciclodextrina químicamente modificada es $1 > 1$, y un medio de vehículo acuoso que tiene un pH entre aproximadamente 2 y aproximadamente 7. Opcionalmente, se puede añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos.

En otro modo de realización, se proporciona una formulación farmacéutica inyectable para tratar o prevenir una afección de náuseas o vómitos. La formulación farmacéutica inyectable consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, un exceso molar de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, y un medio de vehículo acuoso. El medio de vehículo acuoso tiene un pH entre 3 y 7. Opcionalmente, se puede añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa gráficamente el efecto del pH (tampón de ácido cítrico 0,1 M) sobre la solubilidad acuosa de meclizina.

La figura 1A representa gráficamente la relación de la concentración de meclizina con el aumento de la concentración de ciclodextrina en ddH₂O.

La figura 2 representa gráficamente el efecto del aumento de las concentraciones de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina (SBECD) sobre la solubilidad acuosa de meclizina en tampón de ácido cítrico 0,5 M a pH 3,0.

La figura 2A representa gráficamente la solubilidad dependiente del pH de complejos de meclizina y ciclodextrina en

tampón de ácido cítrico 0,5 M.

La figura 3 representa gráficamente el efecto del aumento de las concentraciones de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina (SBECD) sobre la solubilidad acuosa de meclizina en tampón de ácido cítrico 0,5 M a pH 4,0.

Descripción detallada

Se describe una formulación farmacéutica inyectable que incluye meclizina y una ciclodextrina modificada químicamente. Específicamente, la formulación según se reivindica consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina; un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina; un medio de vehículo acuoso, teniendo el medio de vehículo acuoso un pH entre 3 y 7; y opcionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos. En un modo de realización, las formulaciones de acuerdo con la invención son soluciones acuosas no coloidales estables que contienen hasta 100 mg/ml de meclizina para administración hipodérmica.

Las formulaciones farmacéuticas de meclizina/ciclodextrina son adecuadas para la administración a un sujeto que lo necesite del tratamiento de una afección de vértigo, náuseas o vómitos. Las formulaciones de meclizina/ciclodextrina pueden usarse en métodos para tratar o prevenir una afección de vértigo, náuseas o vómitos. Las formulaciones de meclizina/ciclodextrina también proporcionan la administración de una cantidad hipodérmicamente eficaz de una formulación de meclizina/ciclodextrina a un sujeto inconsciente o después de la anestesia que trata o previene una afección de vértigo, náuseas o vómitos. También se describe la preparación de formulaciones de meclizina/ciclodextrina adecuadas para administración hipodérmica directa o reconstituible. Se describen composiciones que consisten en soluciones acuosas estables no coloidales que contienen hasta 100 mg/ml de meclizina adecuadas para administración hipodérmica.

Sin embargo, antes de describir los métodos divulgados en este documento en más detalle, primero se definirán los siguientes términos.

Definiciones

Los términos «meclizina» o «meclozina» se usan indistintamente y se refieren al compuesto que tiene el nombre químico 1-(4-clorobenzhidril)-4-(3-metilbencil)-piperazina. El término «meclizina» incluye meclizina como base, sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, meclizina•2HCl 1- (4-clorobenzhidril)-4-(3-metilbencil)-piperazina dihidrocloruro, o sus hidratos. Se pueden usar otras sales farmacéuticamente aceptables de meclizina como base. En general, se prefiere meclizina•2HCl monohidrato.

Como se usa en el presente documento, la frase «afección de náuseas o vómitos» se refiere a síntomas normalmente asociados con náuseas o vómitos. La frase «afección de náuseas o vómitos» incluye trastornos relacionados con las náuseas o el vómito.

Como se usa en el presente documento, la frase «afección de vértigo» se refiere a los síntomas normalmente asociados con el vértigo. La frase «afección de vértigo» incluye trastornos relacionados con el vértigo.

Como se usa en el presente documento, el término «prevenir» y sus equivalentes gramaticales se refieren a cualquier reducción de la predisposición o riesgo de un sujeto para desarrollar una afección de náuseas o vómitos. El término «prevenir» incluye prevenir la aparición de una afección de náuseas o vómitos clínicamente evidente o prevenir una afección de náuseas o vómitos preclínicamente evidente en un individuo en riesgo de que sufra dicha afección. Por ejemplo, el término «prevenir» incluye cualquier reducción de la predisposición o riesgo de un sujeto para desarrollar una afección de náuseas o vómitos como resultado de regímenes de quimioterapia y/o pre-, peri- o posanestesia.

Como se usa en el presente documento, el término «tratamiento» y sus equivalentes gramaticales se refieren al alivio o eliminación de síntomas e incluyen, por ejemplo, la eliminación de dicha causa de síntomas ya sea de manera temporal o permanente, o para alterar o ralentizar la aparición de dichos síntomas o empeoramiento de los síntomas. Por ejemplo, el término «tratamiento» incluye el alivio o la eliminación de la causa de síntomas asociados con, pero sin limitación, vértigo, náuseas, vómitos o cualquier complicación relacionada con vértigo, náuseas o vómitos descrita en el presente documento.

«Terapéuticamente eficaz», como se usa en el presente documento, se refiere cualitativamente a la cantidad de meclizina que alcanzará el objetivo de prevenir o mejorar la intensidad de las náuseas, el vómito o el vértigo que se está tratando. Un síntoma de una afección de vértigo, náuseas o vómitos o su complicación relacionada se considera mejorada si se logra algún beneficio, independientemente de la magnitud absoluta de la mejoría. Por ejemplo, cualquier reducción en las náuseas de un sujeto que padece una afección de náuseas, como náuseas

posanestésicas, se consideraría un síntoma mejorado. Del mismo modo, cualquier inhibición o supresión del vómito también se consideraría la mejora de una afección de vómito. Además, cualquier reducción en la intensidad de los síntomas de una afección de vértigo o su complicación relacionada se considera un síntoma mejorado de una afección de vértigo.

Como se usa en el presente documento, «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de meclizina que es atóxica pero suficiente para prevenir o mejorar la intensidad de la afección relacionada con náuseas, vómito o vértigo que se trata. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina es una cantidad suficiente para disminuir de forma mensurable el síntoma o etiología de una afección de náuseas. La cantidad terapéuticamente eficaz varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la afección y cualquier tratamiento que pueda estar asociado con ella, o cualquier tratamiento o afección concomitante, relacionada o no relacionada, del paciente. Las cantidades terapéuticamente eficaces se pueden determinar sin una experimentación excesiva por parte de cualquier experto en la materia o siguiendo las pautas ejemplares establecidas en esta solicitud.

Como se usa en el presente documento, el término «sujeto» para fines de tratamiento incluye cualquier sujeto, y preferentemente es un sujeto que necesita tratamiento de una afección de vértigo, náuseas o vómito. Para fines de prevención, el sujeto es cualquier sujeto, y preferentemente es un sujeto que está en riesgo o que está predispuesto a desarrollar una afección de vértigo, náuseas o vómitos. El sujeto es típicamente un animal, más típicamente es un mamífero. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

El sujeto puede ser un sujeto humano que está en riesgo de desarrollar o experimenta una afección de vértigo, náuseas o vómito. El sujeto puede estar en riesgo o experimentar dicha afección debido a una predisposición genética, dieta, edad, después de la exposición a un anestésico, traumatismo craneoencefálico, exposición a un ambiente potencialmente traumático, exposición a agentes o a un ambiente causantes de náuseas o vómitos, y similares. El sujeto también puede estar en riesgo o experimentar dicha afección debido a factores fisiológicos tales como anomalías anatómicas y/o bioquímicas.

Como se usa en el presente documento, «sujeto que lo necesita» se refiere a cualquier sujeto que padece o está predispuesto a una afección de vértigo, náuseas o vómito.

Los términos «hipodérmico» e «inyección» y sus equivalentes gramaticales se usan indistintamente y se refieren a cualquier método de administración adaptado adecuadamente para administrar una solución a un sujeto. Por ejemplo, «hipodérmico» incluye métodos de administración que comprenden el uso de una jeringa, microaguja o dispositivo sin aguja.

El término «formulación farmacéutica inyectable» se refiere, en general, a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una meclizina tal que la formulación farmacéutica sea adecuada para la inyección a un sujeto. Por ejemplo, una «formulación farmacéutica inyectable» de un complejo de inclusión de meclizina con una ciclodextrina comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina y es adecuada para la inyección a un sujeto. Preferentemente, la «formulación farmacéutica inyectable» es una solución transparente y no coloidal de una meclizina, o su complejo de inclusión, con una ciclodextrina.

El término «ciclodextrina modificada químicamente» se refiere a una ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, en la que hay independientemente más de un grado de sustitución que puede variar desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0. El grado de sustitución (el número medio de grupos funcionales por unidad de glucosa) de la ciclodextrina modificada químicamente puede variar según sea necesario para proporcionar la solubilidad y estabilidad necesarias de la meclizina. Por ejemplo, el grado de sustitución puede estar entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10,0. Para 2-hidroxipropil-ciclodextrina, el grado de sustitución (de grupos funcionales hidroxil sustituidos por unidad de glucosa) puede estar entre 3,9 y 5,1, por ejemplo. El grado de sustitución se puede determinar mediante espectrometría de masas (MS) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) usando técnicas conocidas.

Como se usa en el presente documento, «que comprende», «que incluye», «que contiene», «que se caracteriza por» y sus equivalentes gramaticales son términos inclusivos o abiertos que no excluyen elementos adicionales no enumerados o etapas de métodos. «Que comprende» debe interpretarse de forma que incluya los términos más restrictivos «que consisten en» y «que consisten esencialmente en».

Como se usa en el presente documento, «que consiste en» y equivalentes gramaticales de los mismos excluyen cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación.

Como se usa en el presente documento, «que consiste esencialmente en» y sus equivalentes gramaticales limitan el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y aquellos que no afectan sustancialmente a la característica o características básicas y nuevas de la materia reivindicada.

Ciclodextrinas

La presente invención reivindicada utiliza un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina. Las ciclodextrinas adecuadas para su uso en las composiciones, formulaciones y métodos divulgados en el presente documento son, en general, oligosacáridos cíclicos con una forma similar a un cono. El interior del cono actúa como una cavidad hidrófoba, mientras que el exterior del cono es hidrófilo. La primera propiedad permite que las ciclodextrinas formen complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas lipófilas o porciones de las mismas, que «encajan» en la cavidad mientras que la última propiedad facilita la solubilidad acuosa. Los derivados de ciclodextrina se han estudiado extensamente para su uso como vehículos de fármacos parenterales debido a su alta solubilidad en agua y baja toxicidad. Cyclodextrins in Pharmacy. Fromming, KH y Szejtli, J. 1994. Kluwer Academic Publishers, pp 1-44. Los estudios clínicos en voluntarios sanos mostraron, por ejemplo, que una infusión intravenosa de Encapsina-HPBC (2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina de grado parenteral, Janssen Pharmaceutica) a una dosis de 3 g, administrada como una dosis única, era segura y bien tolerada. Junge et al., Janssen Clinical Research Report, July 1988.

Ciclodextrinas modificadas químicamente

La ciclodextrina adecuada para su uso en las composiciones, formulaciones y métodos divulgados en el presente documento es una ciclodextrina químicamente modificada.

La ciclodextrina modificada químicamente es 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina. Preferentemente, el grado de sustitución de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina está entre 3,9 y 5,1.

Preparación de formulaciones farmacéuticas

Se describe pero no se reivindica un método para preparar una formulación farmacéutica para administración como una inyección que comprende un complejo de inclusión de meclizina y una ciclodextrina químicamente modificada con una estequiometría de 1:> 1 mol/mol. Preferentemente, el grado de sustitución de la ciclodextrina es 0,5-10,0.

Se describe pero no se reivindica un método para preparar una formulación farmacéutica para administración como una inyección que comprende un complejo de inclusión sólido de meclizina y una ciclodextrina químicamente modificada con una estequiometría de 1:> 1 mol/mol. Preferentemente, el grado de sustitución de la ciclodextrina es 0,5-10,0.

Por ejemplo, se forma un complejo de inclusión entre clorhidrato de meclizina y una ciclodextrina modificada químicamente, como 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD), sulfobutil éter-beta-ciclodextrina (SEBCD) o beta-ciclodextrina metilada aleatoriamente (RAMEB) y en que la estequiometría molar de meclizina respecto a la ciclodextrina modificada químicamente es 1:> 1.

Se describe, pero no se reivindica, un método para preparar una formulación farmacéutica para administración hipodérmica que comprende un complejo de inclusión de meclizina y una ciclodextrina químicamente modificada con una estequiometría de 1:> 1 mol/mol, que puede incluir opcionalmente un antioxidante farmacéuticamente aceptable tal como acetilcisteína, EDTA, metabisulfito de sodio, monotioglicerol o nitrato de potasio; un conservante farmacéuticamente aceptable tal como cloruro de benzalconio, bronopol, gluconato de clorhexidina, clorobutanol o alcohol bencílico; un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, tal como glicerol, dextrosa, manitol o sorbitol; o mezclas de los mismos.

La preparación de formulaciones farmacéuticas como se divulga en el presente documento implica la disolución la ciclodextrina modificada químicamente en un volumen adecuado de medio de vehículo acuoso (por ejemplo, agua para inyectables), la eliminación de oxígeno (por ejemplo, con nitrógeno, gas inerte o congelación-descongelación al vacío), seguido de la adición gradual de meclizina a la solución de ciclodextrina bajo agitación vigorosa hasta que esencialmente toda la meclizina haya sido complejada y esté en solución. La temperatura de la solución de ciclodextrina puede estar entre 0 °C-80 °C. Preferentemente, la temperatura de la solución de ciclodextrina se mantiene entre aproximadamente 20 °C-60 °C.

Después de la adición de la meclizina, la solución se puede llevar a un volumen final con medio de vehículo acuoso desoxigenado. La solución puede entonces esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración y/o transferirse asépticamente a viales o ampollas. La solución puede transferirse directamente a ampollas para la esterilización en autoclave o irradiación. Los viales o ampollas pueden sellarse bajo un gas inerte, tal como nitrógeno. La relación molar de meclizina con respecto a ciclodextrina modificada químicamente es 1:> 1 mol/mol. Preferentemente, la relación molar de meclizina con respecto a ciclodextrina modificada químicamente es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:30. Más preferentemente, la relación molar de meclizina con respecto a ciclodextrina modificada químicamente es aproximadamente 1:13 mol/mol.

Formulaciones farmacéuticas

La invención reivindicada proporciona una formulación farmacéutica inyectable que consiste esencialmente en una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, un exceso molar de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, y un medio de vehículo acuoso. Una composición que contiene un complejo de inclusión de meclizina y una ciclodextrina modificada químicamente con una estequiometría de 1:> 1 mol/mol y puede formularse como dicha formulación farmacéutica adecuada para inyección. La formulación farmacéutica puede contener una concentración de meclizina de 0,05 a 100 mg/ml, preferentemente de 0,25 a 50 mg/ml, más preferentemente de 0,1 a 10 mg/ml, o incluso más preferentemente de aproximadamente 5 mg/ml. La composición puede diluirse adicionalmente con diluyentes adecuados, tales como agua para inyectables (AI), solución acuosa de dextrosa o solución acuosa de cloruro de sodio.

La formulación farmacéutica tiene un pH final entre 3 y 7. El pH puede ajustarse por métodos comúnmente usados en la técnica, por ejemplo, con HCl para reducir el pH o con NaOH para aumentar el pH. Se pueden usar otros ácidos o bases.

La formulación farmacéutica puede contener opcionalmente un antioxidante farmacéuticamente aceptable tal como acetilcisteína, edetato disódico (EDTA), metabisulfito de sodio, monotioglicerol, nitrato de potasio, o mezclas de los mismos, y un conservante farmacéuticamente aceptable tal como cloruro de benzalconio, bronopol, gluconato de clorhexidina, clorobutanol, alcohol bencílico, o mezclas de los mismos, y un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable tal como glicerol, dextrosa, manitol, sorbitol o mezclas de los mismos.

La formulación farmacéutica puede formularse como una solución para inyección.

La formulación farmacéutica puede administrarse mediante una jeringa, una microaguja o un dispositivo sin aguja. La formulación farmacéutica puede formularse en ampollas convencionales, viales, univiales (viales que contienen dos compartimentos separados en un solo vial), o jeringas precargadas u otros dispositivos.

Sin estar limitados por ninguna teoría, se cree que el exceso de ciclodextrina químicamente modificada presente en la formulación farmacéutica actúa para estabilizar el complejo de inclusión de meclizina.

Tratamiento o prevención de náuseas, vómitos o vértigo

La invención reivindicada proporciona las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en el tratamiento y prevención de afecciones de náuseas, vómitos y vértigo, por ejemplo, afecciones asociadas con el síndrome de Meniere, náuseas y vértigo después de la anestesia o en el tratamiento y prevención de la cinetosis.

A un sujeto que necesite tratamiento o prevención de náuseas, vómitos o vértigo, se le puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación inyectable que consiste esencialmente en un complejo de inclusión de meclizina con un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, en un medio de vehículo acuoso que tiene un pH entre 3 y 7. La administración de la formulación puede ser de 0 a 24 horas, de 0 a 12 horas, de 0 a 6 horas o de 0 a 4 horas antes del episodio esperado de náuseas o vómitos para el tratamiento preventivo de náuseas y vómitos posoperatorios. El episodio esperado de náuseas o vómitos puede ser consecuencia de la administración de quimioterapia o de 0-24 horas antes de la recuperación del paciente, después de la anestesia. La formulación puede incluir opcionalmente un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o mezclas de los mismos. La concentración de meclizina está entre 0,05 y 100 mg/ml, preferentemente entre 0,25 y 50 mg/ml, más preferentemente entre 0,1 y 10 mg/ml, o incluso más preferentemente aproximadamente 5 mg/ml. La ciclodextrina modificada químicamente es preferentemente HPBCD y la HPBCD preferentemente tiene un grado de sustitución de entre aproximadamente 3,9 a aproximadamente 5,1. El medio de vehículo acuoso tiene un pH entre 3 y 7. La relación molar de meclizina con respecto a HPBCD es preferentemente 1:> 1.

En otro modo de realización, la invención reivindicada proporciona el uso de una formulación farmacéutica en la fabricación de una formulación inyectable para tratar y/o prevenir una afección de vértigo, náuseas o vómito. La formulación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina, un exceso molar de ciclodextrina seleccionado del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina, un medio de vehículo acuoso, teniendo el medio de vehículo acuoso un pH entre 3 y 7, y opcionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes o restrictivos. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se informan de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones. Por ejemplo, el uso del término «aproximadamente» en referencia a un valor numérico se refiere a un intervalo de aproximadamente ± 10 por ciento a menos que se

especifique lo contrario. En los siguientes ejemplos, se usó diclorhidrato de meclizina monohidrato.

Ejemplo 1

- 5 Se preparan soluciones tampón de ácido cítrico (0,1 M) con pH de 1,0; 2,0; 3,0; 4,0, y 5,0 en ddH₂O (agua desoxigenada purgando con gas nitrógeno). Se colocan 2 ml de cada tampón en viales de 4 ml y se colocan 2 ml de ddH₂O en un vial de 4 ml. Se añaden 20 mg de clorhidrato de meclizina a cada vial. Los viales se sellan y se agitan en un agitador orbital durante 24 horas a 200 rpm.
- 10 Después de la agitación, los contenidos del vial se filtran a través de filtros de 0,45 micrones para eliminar cualquier exceso de soluto. La solución restante se analiza mediante HPLC para determinar el contenido de meclizina. Como se muestran en la figura 1, la solubilidad acuosa de meclizina disminuye con un aumento del pH desde aproximadamente 1,5 mg/ml a pH 1,0 hasta por debajo del límite de detección a aproximadamente pH 5,0. Se observa que la solubilidad acuosa de meclizina en ddH₂O es de aproximadamente 3,8 mg/ml y tiene un pH medido de aproximadamente 2,0.

Ejemplo 2

- 20 La figura 1A representa los datos de solubilidad de meclizina complejada con ciclodextrinas no modificadas químicamente (α-CD a 0-100 mg/ml, 7-CD a 200 mg/ml), ciclodextrinas modificadas químicamente (HPBCD y SBECD) a 200 mg/ml, y sin complejos de CD en ddH₂O. Las soluciones se preparan por adición de exceso de meclizina a muestras de ddH₂O con cantidades variables de las diferentes ciclodextrinas. Estas muestras se agitaron durante 24 horas a 200 rpm. Después de la agitación, los contenidos del vial se filtraron a través de filtros de 0,45 micrones para eliminar cualquier exceso de soluto. La solución restante se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de meclizina. Los datos de la figura 1A muestran una solubilidad mejorada de meclizina con toda la ciclodextrina usada y demuestran que la solubilidad acuosa de meclizina se potencia en presencia de ciclodextrinas.

Ejemplo 3

- 30 Se preparan cinco soluciones de HPBCD y cinco soluciones de SBECD en tampón de ácido cítrico 0,5 M (pH de 3,0), con concentraciones de HPBCD y SBECD de 50; 100; 150 y 200 mg/ml. Se colocan 3 ml de las diversas soluciones tamponadas de HPBCD y SBECD en viales de 4 ml. Se agregan 75-100 mg de meclizina a cada vial, de modo que se proporciona un exceso de meclizina. Los viales se sellan y se agitan en un agitador orbital durante 24 horas a 200 rpm y 25 °C. Después de la agitación, los viales se filtran a través de filtros de 0,45 micrones para eliminar cualquier exceso de soluto. La solución restante se analiza mediante HPLC para determinar el contenido de meclizina. Como se muestran en la figura 2, la solubilidad acuosa de meclizina a pH 3,0 aumenta de aproximadamente 0,30 mg/ml (sin HPBCD o SBECD) de forma lineal a aproximadamente 20 mg/ml a una concentración de HPBCD de 200 mg/ml y 7,10 mg/ml a una concentración de SBECD de 200 mg/ml. Por lo tanto, la solubilidad acuosa de meclizina se potencia con un aumento en la concentración de ciclodextrina modificada químicamente.

- La figura muestra la solubilidad de la meclizina en ciclodextrinas no modificadas químicamente (α-CD a 0-100 mg/ml, γ-CD a 200 mg/ml) con HPBCD y SBECD a 200 mg/ml en comparación con ninguna CD en tampón de citrato 0,5 M. Los datos muestran una solubilidad mejorada de meclizina en HPBCD a un pH más alto, especialmente por encima de un pH de aproximadamente 5 en comparación con las CD no modificadas químicamente. Mientras que la ACD no modificada químicamente aumenta la solubilidad de meclizina en un grado similar al observado para HPBCD y a una concentración de ciclodextrina más baja (100 mg/ml ACD), los problemas toxicológicos de estas cantidades de ACD pueden no ser viables para una formulación parenteral.

Ejemplo 4

- Se preparan cinco soluciones de HPBCD y cinco soluciones de SBECD en tampón de ácido cítrico 0,5 M (pH de 4,0), con concentraciones de HPBCD y SBECD de 0; 50; 100; 150 y 200 mg/ml. Se colocan 3 ml de las diversas soluciones tamponadas de HPBCD y SBECD en viales de 4 ml. Se añaden 50-100 mg de meclizina a cada vial, de manera que haya disponible exceso de meclizina. Los viales se sellan y se agitan en un agitador orbital durante 24 horas a 200 rpm y 25 °C. Después de la agitación, los viales se filtran a través de filtros de 0,45 micrones para eliminar cualquier exceso de soluto. La solución restante se analiza mediante HPLC para determinar el contenido de meclizina. Como se muestran en la figura 3, la solubilidad acuosa de meclizina a pH 4,0 aumenta de aproximadamente 0,01 mg/ml (sin HPBCD o SBECD) de forma lineal a aproximadamente 21 mg/ml a una concentración de HPBCD de 200 mg/ml y 10 mg/ml a una concentración de SBECD de 200 mg/ml. Por lo tanto, la solubilidad acuosa de meclizina se mejora con un aumento en la concentración de ciclodextrina modificada químicamente a un pH más alto.

Ejemplo 5

- Se retiran 2000 mg de HPBCD pesados y se disuelven en 25 ml de ddH₂O a temperatura ambiente. El volumen se

lleva a 35 ml con ddH₂O. Se añaden 200 mg de meclizina a la solución de HPBCD y se agita enérgicamente durante 60 minutos, tiempo durante el cual esencialmente toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se mide en 2,1 y se ajusta a 3,5 con una solución de NaOH 0,5 M. La solución de meclizina-HPBCD se enrasa a 40 ml con ddH₂O desoxigenado. La solución de meclizina-HPBCD se filtra de forma estéril a través de filtros de 0,22 micrones y se

5 llena asépticamente en viales de 1 ml. El contenido y la estabilidad de la meclizina se determinaron y monitorizaron mediante HPLC mensualmente. El análisis por HPLC demostró que la solución de meclizina-HPBCD era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 6 meses.

Ejemplo 6

10 Se retiran 2000 mg de HPBCD pesados y se disuelven en 25 ml de ddH₂O a temperatura ambiente. El volumen se lleva a 35 ml con ddH₂O. Se añaden 200 mg de monotioglicerol a la solución. Se añaden 200 mg de meclizina a la solución de HPBCD y monotioglicerol y se agita vigorosamente, tiempo durante el cual esencialmente toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se mide en 2,1 y se ajusta a 3,5 con una solución de NaOH 0,5 M. La

15 solución de meclizina-HPBCD se enrasa a 40 ml con ddH₂O. La solución de meclizina-HPBCD se filtra de forma estéril a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de 1 ml. El contenido y la estabilidad de la meclizina se determinaron y monitorizaron mediante HPLC mensualmente. El análisis por HPLC demostró que la solución de meclizina-HPBCD era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 3 meses.

Ejemplo 7

20 Se retiran 2000 mg de HPBCD pesados y se disuelven en 25 ml de ddH₂O a temperatura ambiente. El volumen se lleva a 35 ml con Al desoxigenada. Se añaden 20 mg de edetato disódico a la solución. Se añaden 200 mg de meclizina a la solución de HPBCD y edetato sódico y se agita vigorosamente, tiempo durante el cual esencialmente

25 toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se mide en 2,2 y se ajusta a 3,5 con una solución de NaOH 0,5 M. La solución de meclizina-HPBCD se enrasa a 40 ml con Al desoxigenada. La solución de meclizina-HPBCD se filtra de forma estéril a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de 1 ml. El contenido y la estabilidad de la meclizina se determinaron y monitorizaron mediante HPLC mensualmente. El análisis por HPLC demostró que la solución de meclizina-HPBCD era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 6 meses.

Ejemplo 8

30 Se retiran 2000 mg de HPBCD pesados y se disuelven en 25 ml de ddH₂O a temperatura ambiente. El volumen se lleva a 35 ml con ddH₂O. Se añaden 200 mg de meclizina a la solución de HPBCD y se agita vigorosamente durante

35 60 minutos. El pH se ajusta a pH 3,5 con una solución de NaOH 0,5 M. La solución de meclizina-HPBCD se enrasa a 40 ml con ddH₂O. La solución de meclizina-HPBCD se filtra de forma estéril a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de 1 ml. Los viales se liofilizan para producir un complejo de inclusión sólido de meclizina-HPBCD y se sellan. El complejo de inclusión sólido de meclizina-HPBCD se disuelve fácilmente durante la reconstitución antes del uso. El contenido y la estabilidad de la meclizina se determinaron y monitorizaron mediante

40 HPLC mensualmente. Se observó que el complejo de inclusión sólido de meclizina-HPBCD era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 6 meses.

Ejemplo 9

45 Se retiran 8000 mg de HPBCD pesados y se disuelven en 30 ml de ddH₂O a temperatura ambiente. El volumen se lleva a 35 ml con ddH₂O. Se añaden 200 mg de meclizina a la solución de SBECD y se agita vigorosamente, tiempo durante el cual esencialmente toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se ajusta a 4,0 con una solución de NaOH 0,5 M. La solución de meclizina-SBECD se enrasa a 40 ml con ddH₂O. La solución de meclizina-SBECD se filtra en condiciones estériles a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de inyección de

50 2 ml y se taponan. El contenido de meclizina se determinó por HPLC.

Ejemplo 10

55 Se prepara una solución de HPBCD de 300 mg/ml disolviendo 1500 mg de HPBCD en 40 ml de tampón de acetato 0,5 M (burbujeado con gas nitrógeno) a temperatura ambiente, después de lo cual se enrasa a 50 ml con el tampón de acetato 0,5 M. Se añaden 100 mg de meclizina a 20 ml de solución de HPBCD de 300 mg/ml y se agita vigorosamente, tiempo durante el cual esencialmente toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se mide en 4,0 y la solución de meclizina-HPBCD se filtra en condiciones estériles a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de inyección de 2 ml y se taponan. El contenido y la estabilidad de la meclizina se

60 determinaron y monitorizaron mediante HPLC mensualmente. El análisis por HPLC demostró que la solución de meclizina-HPBCD de 5 mg/ml era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 3 meses y el pH permanecía en 4.

Ejemplo 11

65 Se prepara una solución de HPBCD de 300 mg/ml disolviendo 1500 mg de HPBCD en 40 ml de tampón de acetato 0,5 M (burbujeado con gas nitrógeno) a temperatura ambiente, después de lo cual se enrasa a 50 ml con el tampón

5 de acetato 0,5 M. Se añaden 500 mg de meclizina a 20 ml de solución de HPBCD de 300 mg/ml y se agita vigorosamente, tiempo durante el cual esencialmente toda la meclizina se compleja y se disuelve. El pH se mide en 4,0 y la solución de meclizina-HPBCD se filtra en condiciones estériles a través de filtros de 0,22 micrones y se llena asépticamente en viales de inyección de 2 ml y se taponan. El contenido y la estabilidad de la meclizina se determinaron y monitorizaron mediante HPLC mensualmente. El análisis por HPLC demostró que la solución de meclizina-HPBCD de 25 mg/ml era estable a 25 °C y a 40 °C durante al menos 3 meses y el pH permanecía en 4.

10 De este modo, hemos demostrado que la meclizina forma complejos de inclusión con ciclodextrinas en solución y que es posible producir formulaciones estables, sustancialmente transparentes, proporcionándose las formulaciones con un pH de vehículo acuoso de aproximadamente 2 a aproximadamente 7, siendo las formulaciones viables de meclizina adecuadas para inyección.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica inyectable adecuada para tratar una afección de vértigo de un sujeto, o adecuada para tratar o prevenir una afección de náuseas o vómito de un sujeto, consistiendo esencialmente la formulación farmacéutica inyectable en:
5 una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina;
un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina;
10 un medio de vehículo acuoso, teniendo el medio de vehículo acuoso un pH entre 3 y 7, siendo la formulación farmacéuticamente aceptable adecuada para inyección; y
15 opcionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.
2. La formulación farmacéutica inyectable de la reivindicación 1, en la que la relación molar de meclizina con respecto a la ciclodextrina modificada químicamente está entre 1:2 y 1:30.
20
3. La formulación farmacéutica inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la relación molar de la meclizina con respecto a las ciclodextrinas químicamente modificadas es 1:13.
4. La formulación farmacéutica inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina tiene un grado de sustitución entre 3,9 y 5,1.
25
5. La formulación farmacéutica inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el pH del medio de vehículo acuoso está entre 3 y 5.
6. La formulación farmacéutica inyectable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque la formulación farmacéutica inyectable se prepara mediante las etapas:
30 proporcionar una solución de ciclodextrina modificada químicamente en un medio de vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable;
35 combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina con la solución de ciclodextrina modificada químicamente; en la que la relación molar de la meclizina con respecto a la solución de ciclodextrina modificada químicamente es 1:> 1;
40 ajustar el pH del medio de vehículo acuoso farmacéuticamente aceptable a entre 3 y 7; y
opcionalmente, añadir un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.
7. Uso de una formulación farmacéutica que comprende:
45 una cantidad terapéuticamente eficaz de meclizina;
un exceso molar de ciclodextrina modificada químicamente seleccionada del grupo que consiste en 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter-beta-ciclodextrina;
50 un medio de vehículo acuoso, teniendo el medio de vehículo acuoso un pH entre 3 y 7; y
opcionalmente un conservante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un agente de ajuste de la osmolalidad farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos;
55 en la fabricación de una formulación farmacéutica adecuada para inyección para tratar y/o prevenir una afección de vértigo, náuseas o vómito.
8. El uso de la reivindicación 7, en el que la relación molar de meclizina con respecto a las ciclodextrinas modificadas químicamente está entre 1:2 y 1:30.
60
9. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en el que la relación molar de la meclizina con respecto a las ciclodextrinas modificadas químicamente es 1:13.
65
10. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7- 9, en el que la 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina tiene un

grado de sustitución entre 3,9 y 5,1.

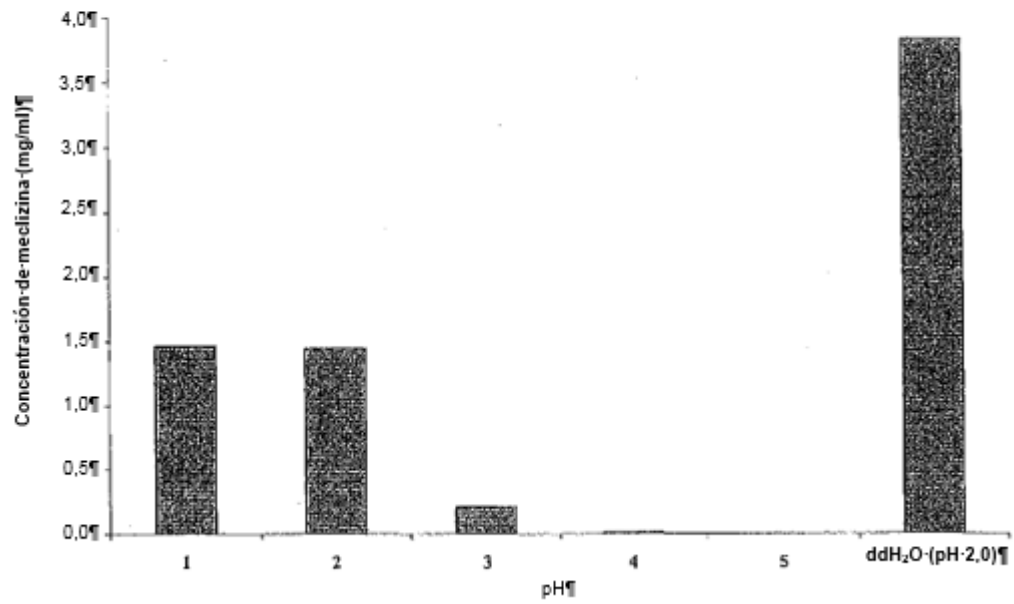
11. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que la afección de vértigo es vértigo posicional paroxístico benigno.

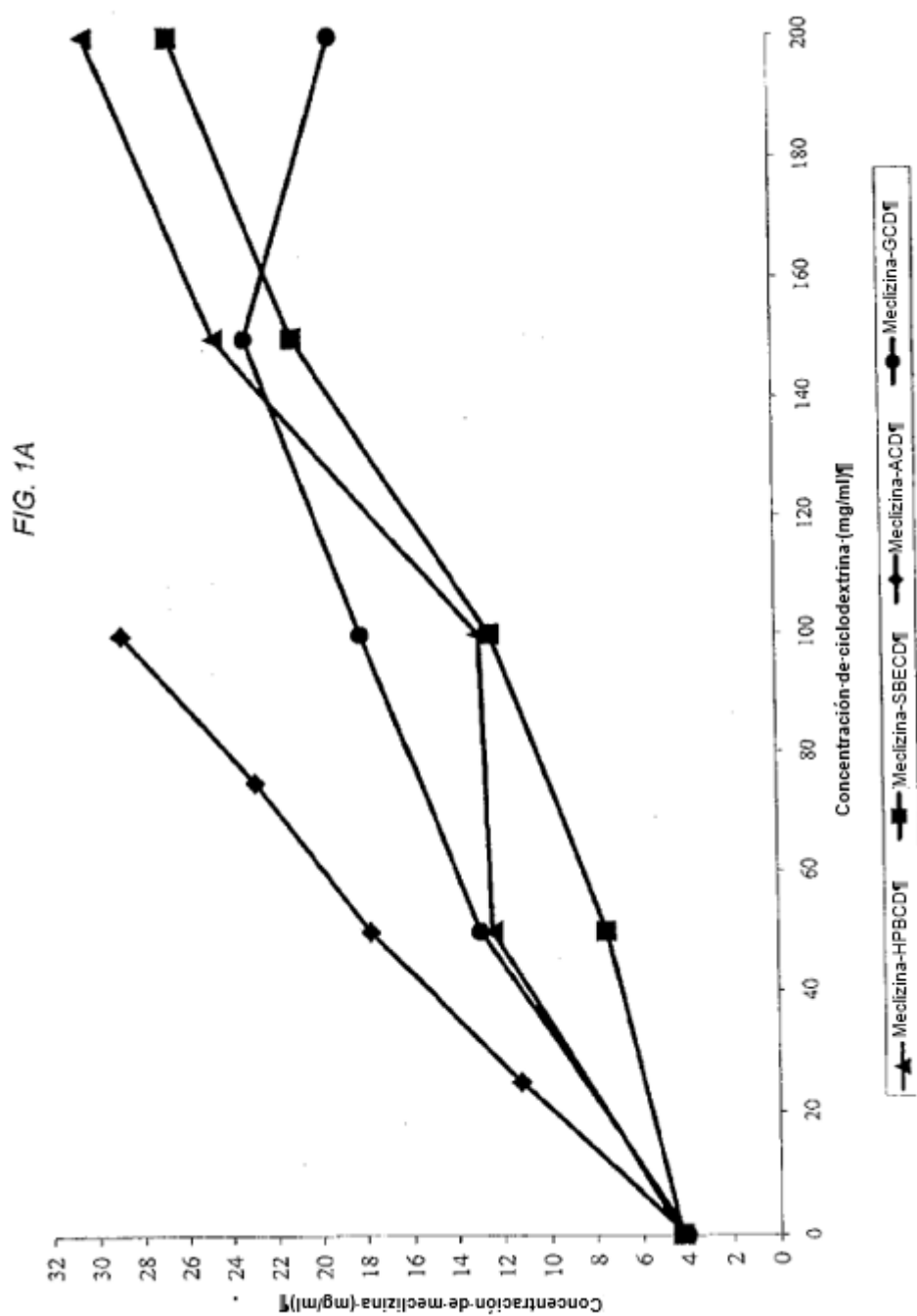
5 12. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de una afección de vértigo, náuseas o vómito.

10 13. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, o la formulación farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en el que la formulación farmacéutica se administra mediante una jeringa, una microaguja o un dispositivo sin aguja.

14. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11 o 13, o la formulación farmacéutica para uso de la reivindicación 12, en el que la formulación farmacéutica es para uso en el tratamiento o prevención de la cinetosis.

FIG. 1





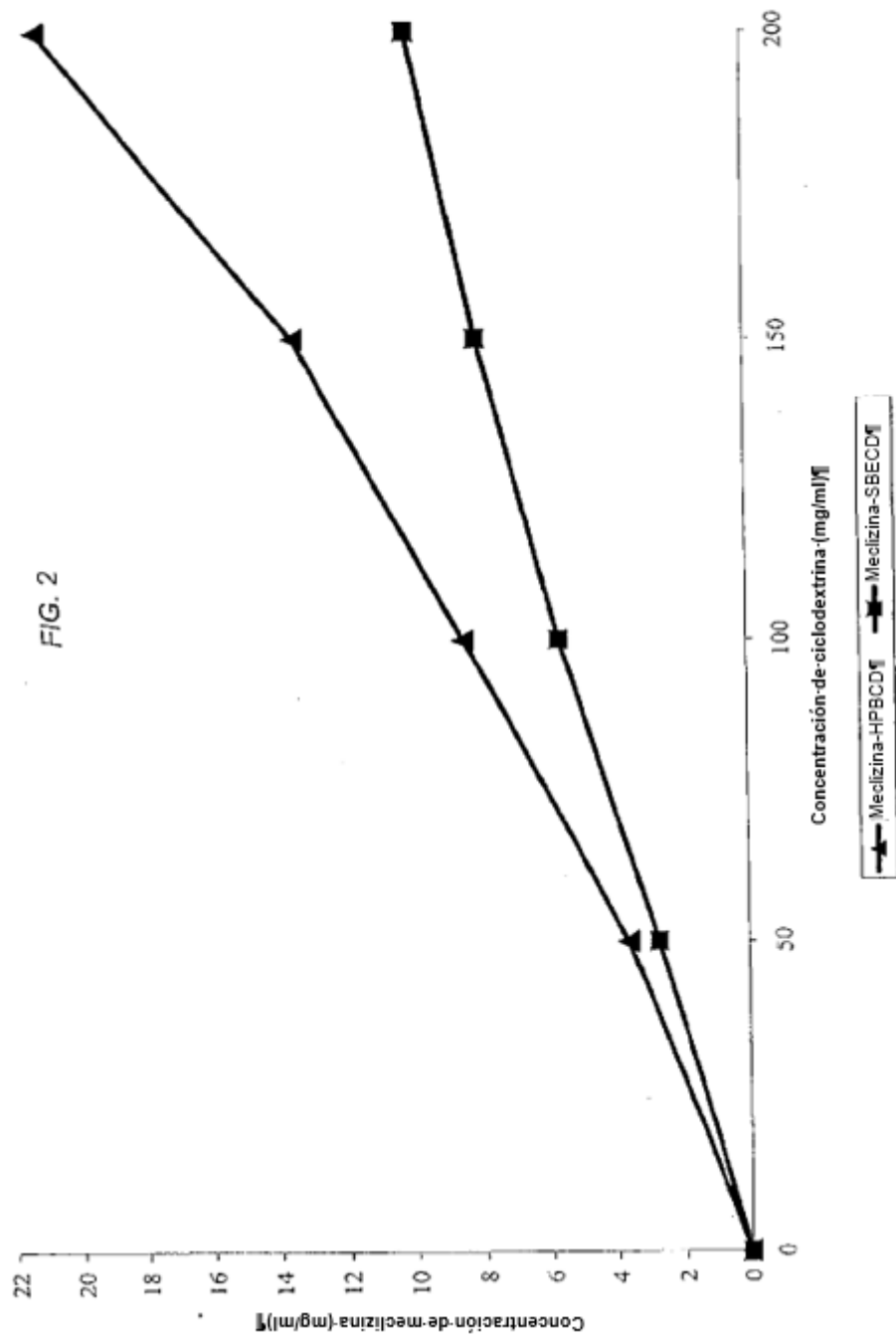


FIG. 2A

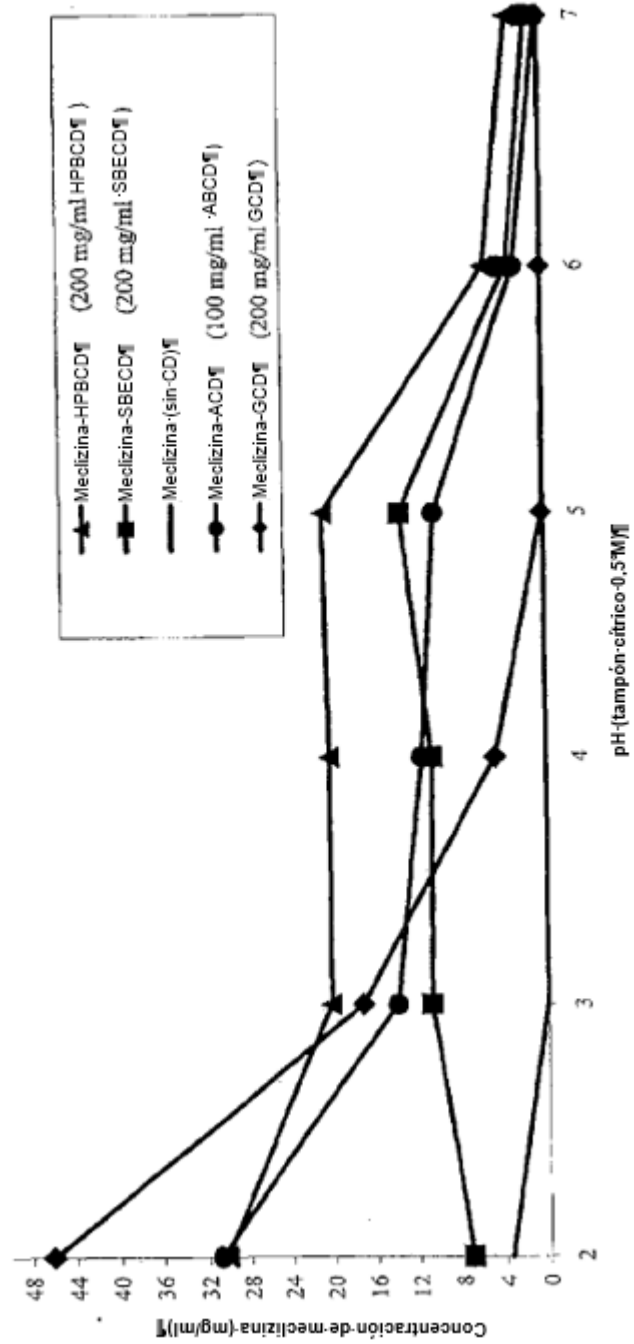


FIG. 3

