(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 704 482**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2005** **E 12167578 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 2486942**

(54) Título: **Composiciones que comprenden azelastina y sus métodos de uso**

(30) Prioridad:

24.11.2004 US 630274 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2019

(73) Titular/es:

MEDA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
265 Davidson Avenue, Suite 400
Somerset, NJ 08873-4120, US

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 704 482 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden azelastina y sus métodos de uso

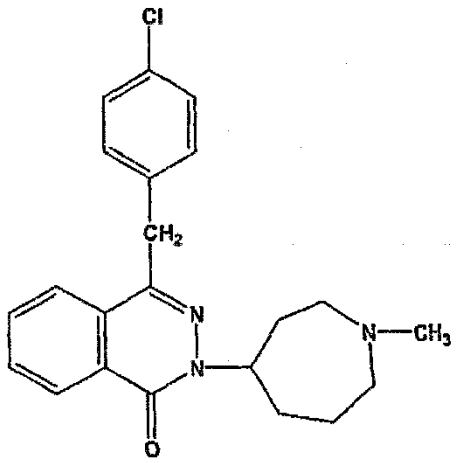
Antecedentes de la invención.

Campo de la invención.

La presente invención se encuentra en los campos de productos farmacéuticos, formulaciones químicas y farmacología. La invención se refiere en general a composiciones que comprenden azelastina o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, que incluyen clorhidrato de azelastina como se define en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de azelastina formulada para uso como aerosoles nasales y/o disoluciones o gotas oculares, así como formulaciones de dosificación para administración oral y pulmonar. La invención también se refiere a métodos de uso de tales composiciones para tratar, aliviar o prevenir síntomas asociados con una variedad de afecciones alérgicas y no alérgicas.

Técnica relacionada.

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



(I)

La azelastina se puede producir en una variedad de formas de sal. La forma más frecuentemente utilizada en productos farmacéuticos es clorhidrato de azelastina, que se presenta como un polvo blanco, casi inodoro, cristalino con un fuerte sabor amargo. El nombre químico del clorhidrato de azelastina es (±)-1-(2H)-ftalazinona, 4-[(4-clorofenil) metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-, mono-hidrocloruro y su fórmula molecular es $C_{22}H_{24}ClN_3$•OHCl. Otras formas de sal adecuadas para su uso en composiciones farmacéuticas incluyen embonato de azelastina, que tiene menos amargor en comparación con HCl de azelastina (ver patente de EE.UU. nº 5.232.919), pero que también puede ser menos eficaz que el HCl de azelastina.

La investigación ha demostrado que azelastina y sus formas de sal fisiológicamente aceptables exhiben efectos beneficiosos cuando las formulaciones correspondientes se aplican directamente sobre la mucosa nasal y/o el saco conjuntival del ojo (ver patente de EE.UU. nº 5.164.194). La eliminación de los síntomas o el alivio notable se ha logrado en rinitis alérgica (estacional y/o no estacional), rinitis vasomotora y conjuntivitis alérgica.

A pesar de su efectividad, el clorhidrato de azelastina posee un fuerte sabor amargo. Este sabor amargo es tan intenso que se encontró que era desagradable incluso a una dilución de $1x10^6$ (ver patente de EE.UU. nº 5.164.194). No se pensaba que el sabor amargo fuera un problema en el suministro intranasal de clorhidrato de azelastina (ver id.). Sin embargo, estudios clínicos posteriores han demostrado que el sabor amargo del clorhidrato de azelastina es, de hecho, un elemento no deseado ya que una parte del medicamento generalmente gotea hacia la faringe después de la administración intranasal, lo que lleva a una experiencia de sabor desagradable e indeseable por parte del paciente. Por ejemplo, MedPointe Pharmaceuticals, Inc. (Somerset, NJ) informó en el prospecto de la etiqueta del producto ASTELIN® que en estudios clínicos, el evento adverso de sabor amargo ocurrió estadísticamente con más frecuencia en pacientes tratados con el aerosol nasal marca ASTELIN® (que contiene clorhidrato de azelastina al 0,10% p/v) versus vehículo placebo (19,7% vs. 0,6%). Del mismo modo, el fluido formado por una combinación de un medicamento administrado ocularmente, y las lágrimas inducidas secretadas por las glándulas lagrimales, drena a

través de la vía nasolagrímica hacia la nariz y finalmente baja a la faringe (ver Day, N., "Ophthalmic Dosage Forms" en: Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Buffalo Grove, IL: Interpharm Press (2002)). Tal goteo post-nasal causado por la administración ocular de composiciones que comprenden clorhidrato de azelastina, por lo tanto, también puede inducir una experiencia de sabor amargo y desagradable por parte del paciente. Ukai et al. (patente de EE.UU. nº 6.576.677) describe el uso de polivinilpirrolidona y/o copolividona para enmascarar el sabor de medicamentos amargos, incluida la azelastina.

La patente de EE.UU. 2002/037297 se refiere a un proceso para el tratamiento tópico de la rinitis, que utiliza una composición que comprende azelastina y sorbitol.

La patente de EE.UU. 2004/115133 se refiere a una composición de opioides intranasal que también puede contener sucralosa.

La patente de EE.UU. 5.232.919 se refiere a una sal de ácido embónico de azelastina que no posee el sabor amargo de la azelastina y que, por lo tanto, es adecuada para formulaciones administradas por vía oral.

La patente de EE.UU. 6.575.677 se refiere a composiciones que están destinadas a aliviar el sabor amargo de un medicamento. Se dice que las composiciones comprenden un medicamento básico que tiene un sabor desagradable y polivinilpirrolidona y/o copolvidona. Alternativamente, las composiciones pueden comprender (1) un medicamento básico, (2) polivinilpirrolidona y/o copolividona, y (3) propilenglicol y/o D-sorbitol; o pueden comprender (1) un medicamento básico, (2) polivinilpirrolidona y/o copolividona, y (4) un antioxidante; o pueden comprender (1) un medicamento básico, (2) polivinilpirrolidona y/o copolividona, y (5) un colorante o aroma que contiene un grupo de ácido sulfúrico o ácido sulfuroso.

La patente de EE.UU. 5.271.946 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen azelastina que están destinadas a ser formulaciones de liberación controlada. Se dice que las formulaciones contienen un componente de liberación sostenida por cada parte en peso de azelastina (calculada como base) y liberan azelastina a una velocidad de entre 0,05 y 5 mg por hora.

Sigue existiendo la necesidad de una dosis terapéuticamente eficaz de clorhidrato de azelastina, en particular para la administración nasal, ocular o pulmonar, que posea un sabor más deseado y/o una capacidad reducida para gotear hacia la faringe después de la administración intranasal u ocular, esto mejoraría la aceptabilidad y cumplimiento por parte del paciente.

Breve compendio de la invención.

La presente invención proporciona composiciones, como se definen en las reivindicaciones, composiciones farmacéuticas particularmente estables, que comprenden azelastina y/o una o más sales o ésteres farmacológicamente aceptables de la misma, particularmente clorhidrato de azelastina. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, particularmente uno o más de tales vehículos o excipientes que son útiles para formular la composición en una forma adecuada para el suministro intranasal, por ejemplo, por vía de aerosol o espray, o para administración oftálmica, por ejemplo, a través de gotas oculares, o para administración pulmonar, por ejemplo, a través de un dispositivo adecuado.

En ciertas realizaciones adicionales, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (o que consisten esencialmente en) concentraciones adecuadas de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables (como el clorhidrato de azelastina (HCl)) para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es un agente enmascarador del sabor que enmascara el sabor amargo asociado con la azelastina o sus sales o ésteres tal que el sabor amargo experimentado por un paciente, tras la administración de la composición farmacéutica al paciente, se reduce o elimina, mejorando así la aceptación organoléptica de la composición cuando se aplica a la mucosa nasal, ocular, oral o faríngea. El agente de enmascaramiento del sabor es sucralosa como se define en las reivindicaciones. Otros agentes enmascaradores del sabor pueden comprender taumatina (por ejemplo, Talin®) sacarosa, sacarina (que incluye las formas de sal: sodio, calcio, etc.), fructosa, dextrosa, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, amonio glicirricinato, taumatina, neotamo, manitol, aceite de eucalipto, alcanfor y sabores naturales o artificiales o aromatizantes (por ejemplo, mentol, mentas, vainilla, naranja, etc.), o combinaciones de dos o más de dichos agentes. Las composiciones farmacéuticas en las que el agente enmascarador del sabor es sucralosa, comprenden una concentración adecuada, de aproximadamente 0,001% a 1%, preferiblemente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,2%, o más preferiblemente de Aproximadamente 0,05% a Aproximadamente 0,15% de la composición total. Estas realizaciones adicionales pueden comprender además uno o más agentes aromatizantes adicionales, tales como mentol, mentas, vainilla, naranja, etc. Las composiciones de la presente invención se pueden formular preferiblemente para administración a través de cualquiera de una variedad de rutas, que incluyen pero no se limitan a administración intranasal, ocular, oral, bucal, sublingual y similares.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona las composiciones farmacéuticas intranasales u oculares descritas anteriormente, que pueden comprender además uno o más agentes que reducen o previenen el goteo

postnasal de las composiciones en la faringe tras la administración intranasal u ocular de las composiciones. Ciertas composiciones de este tipo pueden comprender, por ejemplo, uno o más agentes aumentadores de la viscosidad que aumentan la viscosidad de la composición que contiene azelastina. Los agentes adecuados aumentadores de la viscosidad para su uso según este aspecto de la invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas (PVP) (que tienen preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 360.000, así como mezclas que contienen uno o más grados o peso molecular de PVP), derivados de celulosa (que incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, hipromelosa y similares), carragenina, goma guar, alginatos, carbómeros, polietilenglicoles, alcohol polivinílico, goma xantana, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, se usa hipromelosa como un agente que aumenta la viscosidad en las formulaciones nasales u oculares proporcionadas por la presente invención.

Ciertas composiciones de la invención pueden comprender además uno o más componentes o agentes adicionales, que incluyen uno o más disolventes, uno o más conservantes, uno o más estabilizantes, uno o más agentes que mejoran la solubilidad, uno o más agentes de isotonicidad, uno o más tampones o agentes de tamponamiento, uno o más bioadhesivos sintéticos, semisintéticos o naturales, y similares.

La invención también proporciona métodos para tratar o prevenir una variedad de afecciones relacionadas con alergias y/o vasomotoras, o síntomas de las mismas, que incluyen rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica y similares. Según este aspecto de la invención, las composiciones se pueden administrar al paciente a través de cualquier modo de administración adecuado, incluyendo intranasal, ocular, oral, bucal, sublingual, pulmonar o similares. Adecuadamente, las composiciones se administran directamente a la mucosa nasal (es decir, por vía intranasal, por ejemplo, en forma de un aerosol o gotas nasales) o al saco conjuntival del ojo (es decir, ocularmente, por ejemplo, en forma de gotas oculares). El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de dosificación oral que comprenden (o que consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, a una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5,0% en peso, o para proporcionar aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es un agente de enmascaramiento del sabor, por ejemplo, sucralosa. En ciertas de tales realizaciones, la cantidad de azelastina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) está en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 10 mg. Adecuadamente, la concentración de sucralosa es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso. Las formas ejemplares de composiciones de dosificación oral incluyen, pero no se limitan a, disoluciones líquidas, suspensiones, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos que se desintegran por vía oral, composiciones efervescentes y películas para disolver/consumir por vía oral.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (o consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, a una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 5,0% en peso, y uno o más productos farmacéuticos, vehículos o excipientes aceptables, en los que al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, y en el que la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes activos adicionales. Los agentes activos adicionales adecuados para usar en tales composiciones incluyen, pero no se limitan a, antihistaminas (como cetirizina, fexofenadina, olopatadina, terfenadina y loratadina), esteroides (fluorometalona, fluticasona, miamona, triamcinolona, betametasona, beclometasona, budesonida, rimexolona, loteprednol, beloxil, prednisona, loteprednol y dexametasona), antagonistas de leucotrienos (como montelukast), descongestionantes (como pseudoefedrina, fenilefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamine, oximetazolina, propilhexedrina, xilometazolina, epinefrina, efedrina, desoxiefedrina, nafazolina, y tetrahidrozolina), expectorantes (como guaifenesina, cromoglicato de sodio, fosfato de codeína e hidrocloruro de isoproternol) y agentes antiinflamatorios no esteroideos (como ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, naproxen, etodolac, flurbiprofeno, fenoprofenac, ketoprofeno, suprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetín de sodio, oxaprozin, zomepirac, sulindac indometacina, piroxicam, ácido mefenámico, nabumetona, meclofenamato de sodio, diflumisal, flufenisal, piroxicam, ketorolac, sudoxicam y isoxicam). Adecuadamente, la cantidad de sucralosa en tales composiciones es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender combinaciones de azelastina y múltiples agentes activos adicionales, por ejemplo, azelastina, uno o más esteroides y uno o más descongestionantes; o azelastina, uno o más esteroides y uno o más antagonistas de leucotrienos. Tales composiciones de combinación también pueden comprender además sucralosa y/u otros vehículos o excipientes adicionales.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación sostenida para administración oral que comprenden (o consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, y en el que la azelastina, o la sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, está: 1) recubierta con uno o más

componentes de liberación sostenida; 2) unido a un intercambiador de cationes; 3) reaccionada con una o más sustancias osmóticamente activas y se recubierta con una membrana semipermeable y se con un orificio perforado en la membrana; o 4) incrustado en, o está unido a, una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en grasas digestibles, grasas no digeribles, polímeros y agentes de hinchamiento. Adecuadamente, la cantidad de azelastina en tales composiciones de liberación sostenida es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10,0% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones de liberación sostenida es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso. En ciertas de tales realizaciones, la cantidad de azelastina o sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas para administración ocular, que comprenden (o que consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, en donde la composición está libre, o sustancialmente libre de conservantes, y en donde la composición se proporciona en un recipiente de dosis única. Adecuadamente, la cantidad de azelastina en tales composiciones farmacéuticas líquidas en dosis unitarias es de Aproximadamente 0,05% a Aproximadamente 0,15% en peso y la cantidad de sucralosa en dichas composiciones farmacéuticas líquidas en dosis unitarias es aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso. Los recipientes de dosis unitaria adecuados incluyen, pero no se limitan a, recipientes de polietileno de alta densidad, por ejemplo, recipientes de polietileno de alta densidad producidos utilizando una técnica de fabricación de sellado por soplado-llenado con una capacidad de volumen de aproximadamente 1 ml.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas líquidas para administración nasal en configuraciones de dosis unitarias o múltiples dosis, que comprenden (o consisten esencialmente en) una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa, en donde la composición está libre, o sustancialmente libre de conservantes, y en donde la composición se proporciona en un contenedor de dosis unitaria o de dosis múltiples. Adecuadamente, la cantidad de azelastina en tales composiciones farmacéuticas líquidas, de dosis unitarias o multidosis es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones farmacéuticas líquidas, de dosis unitarias o multidosis es aproximadamente de 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso. Los contenedores de dosis unitaria o dosis múltiples adecuados incluyen, pero no se limitan a, botellas de polietileno de alta densidad con una capacidad de volumen de aproximadamente 1 ml a 10 ml equipadas con una bomba de pulverizado diseñada específicamente para usar con formulaciones sin conservantes.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables que comprenden (o que consisten esencialmente en), una concentración adecuada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos, estabilizadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la azelastina está en forma de disolución y en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en la disolución. Tales composiciones farmacéuticas de aerosol inhalable cuando se usan con un dispositivo adecuado proporcionan una pulverización fina de los componentes (incluidos los componentes activos y no activos) que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. Dichas composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables de la presente invención se pueden formular para administración pulmonar usando, por ejemplo, un dispositivo o inhalador adecuado. Adecuadamente, la cantidad de azelastina en tales composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables es aproximadamente de 0,1% a aproximadamente 10% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones farmacéuticas en aerosol inhalable es aproximadamente de 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso.

La presente invención también proporciona métodos para tratar el ronquido en un animal, que comprende administrar al animal una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa. La cantidad de azelastina en tales composiciones es adecuadamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso, y la cantidad de sucralosa en tales composiciones es adecuadamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso.

La presente invención también proporciona métodos para tratar o prevenir rinitis alérgica, rinitis vasomotora no alérgica o conjuntivitis alérgica en un animal, tal como un ser humano, que padece o está predispuesto a él, que comprende administrar a dicho animal una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de azelastina y una cantidad de sucralosa que enmascara el sabor, evitando así el sabor amargo asociado con la azelastina.

En realizaciones adecuadas, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (o consisten esencialmente en) lo siguiente:

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente

0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De Aproximadamente 0,05% a Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De Aproximadamente 0,05% a Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10,0% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10,0% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10,0% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10,0% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10,0% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De Aproximadamente 0,05% a Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,1% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,1% (p/v) de sucralosa.

Aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% (p/v) de montelukast; y aproximadamente 0,15% (p/v) de sucralosa.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/v) de esteroide seleccionado del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de un agente de suspensión; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% de un agente humectante; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de un conservante tal como cloruro de benzalconio y/o alcohol fenetílico; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 mosmol/kg; y agua qs.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1%

a aproximadamente 5% (p/v) de montelukast; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 msomol/kg; y agua qs.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% (p/v) de descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 msomol/kg; y agua qs.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% (p/v) de AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de cloruro de benzalconio; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 msomol/kg; y agua qs.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% (p/v) descongestivo seleccionado del grupo que consiste en pseudoefedrina y fenilefrina; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de un agente de suspensión; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% de un agente humectante; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de un conservante tal como cloruro de benzalconio y/o alcohol feniletílico; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 msomol/kg; y agua qs.

De aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (p/v) de clorhidrato de azelastina; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% (p/v) de esteroides seleccionados del grupo que consiste en fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida y triamcinolona; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% (p/v) de montelukast; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% de un agente de suspensión; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,2% de un agente humectante; de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% (p/v) de edetato disódico; de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) de un conservante tal como cloruro de benzalconio y/o alcohol feniletílico; de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,15% de sucralosa; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de aproximadamente 220 mosmol/kg a aproximadamente 350 msomol/kg; y agua qs.

En otra realización, la presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir un trastorno físico en un animal que padece o está predispuesto al mismo, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Adecuadamente, el animal es un humano y el trastorno físico se selecciona del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis vasomotora no alérgica y conjuntivitis alérgica.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Descripción detallada de la invención.

Visión general.

Como se usa en la presente memoria cuando se refiere a cualquier valor numérico, el término "aproximadamente" significa un valor que se encuentra dentro de un intervalo que es de ±10% del valor establecido. Por ejemplo,

"aproximadamente 50°C" abarca un intervalo de temperaturas de 45°C a 55°C, inclusive; de manera similar, "aproximadamente 100 mM" abarca un intervalo de concentraciones de 90 mM a 110 mM, inclusive.

Tal como se usa en la presente memoria, los artículos "un", "una" y "uno" significan "al menos uno" o "uno o más" del objeto al que se refieren, a menos que el contexto en el que aparezcan en la presente memoria especifique lo contrario.

La presente invención proporciona composiciones, particularmente composiciones farmacéuticas, que comprenden azelastina y/o una o más de sus sales o ésteres farmacológicamente aceptables, particularmente hidrocloruro de azelastina. Tales composiciones preferidas de la invención comprenden clorhidrato de azelastina como ingrediente activo, y pueden comprender además uno o más componentes adicionales, tales como uno o más disolventes, uno o más conservantes, uno o más estabilizantes, uno o más tampones o agentes de tamponamiento, uno o más bioadhesivos, uno o más agentes de suspensión (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, carbopol de hipromelosa y similares), uno o más surfactantes o agentes humectantes y/o uno o más agentes de isotonicidad. Para reducir o eliminar el sabor amargo asociado con la azelastina (o una sal o éster de la misma, como el clorhidrato de azelastina), las composiciones de la presente invención comprenden además uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, saborizantes o edulcorantes estables, o una combinación de tales agentes Para reducir el goteo postnasal de las composiciones de la presente invención para administración intranasal u ocular, las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes estables que aumentan la viscosidad, uno o más agentes bioadhesivos estables, y/o una combinación de agentes que aumentan la viscosidad y agentes bioadhesivos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en el presente documento, además de azelastina, que incluyen, entre otros, antihistaminas adicionales (que incluye los antagonistas de los receptores H_1, H_3 y H_4), esteroides (por ejemplo, esteroides seguros), antagonistas de leucotrienos, antagonistas del receptor de prostaglandina D2, descongestionantes, agentes antifúngicos, triamcinolona y derivados de triamcinolona,inmunosupresores dependientes de inmunofilina no esteroides (NSIDIs), agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de COX-2, agentes antiinfecciosos, agentes mucolíticos, agentes anticolinérgicos, estabilizadores de mastocitos, agentes antimicrobianos no antibióticos, agentes anti-virales, antisépticos, antagonistas de neuroquinina, factor activador de plaquetas (PAF) e inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más vehículos o excipientes farmacéuticos, particularmente uno o más de dichos vehículos o excipientes que son útiles para formular la composición en una forma adecuada para la administración intranasal mediante aerosoles o sprays, o para la administración ocular mediante gotas. En realizaciones relacionadas, la invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que al menos uno de los vehículos o excipientes es un agente de enmascaramiento del sabor, como sucralosa, y otras composiciones en las que al menos uno de los vehículos o excipientes es un agente que aumenta la viscosidad, como hipromelosa. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención comprenden al menos un agente de enmascaramiento del sabor tal como sucralosa, y al menos un agente que aumenta la viscosidad tal como hipromelosa. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para tratar los síntomas asociados con una variedad de afecciones tales como rinitis alérgica (estacional y/o no estacional), rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica y similares.

Composiciones y modos de administración.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones, particularmente composiciones farmacéuticas, que comprenden (o consisten esencialmente en) una cantidad terapéutica o farmacológicamente eficaz de azelastina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Particularmente preferido para uso en las composiciones de la invención es hidrocloruro de azelastina (ver las patentes de EE.UU. nº 3.813.384, 4.704.387 y 5.164.194). Por "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" se entiende una carga sólida, semisólida o líquida no tóxica, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un paciente a través de cualquier modo de administración adecuado, incluyendo oral, intranasal, ocular, bucal, sublingual, pulmonar o similares. En ciertas realizaciones, las composiciones se administran directamente a la mucosa nasal (es decir, por vía intranasal, por ejemplo, en forma de aerosol o gotas nasales) o al saco conjuntival del ojo (es decir, ocularmente, por ejemplo, en forma de gotas oculares). En realizaciones alternativas, las composiciones se administran por vía tópica a la cavidad bucal o sublingual o intrapulmonar. Independientemente de su modo de administración, las composiciones proporcionadas por la presente invención comprenden adecuadamente de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1,0%, y más adecuadamente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% o más adecuadamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (por ejemplo aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,09%, aproximadamente 0,10%, aproximadamente 0,11%, aproximadamente 0,12%, aproximadamente 0,13%, aproximadamente 0,14% o aproximadamente 0,15%), de sal de azelastina pura basado en peso (calculado como la base de azelastina libre) como ingrediente activo. El porcentaje de azelastina en una composición dada de la invención se calcula como un porcentaje del peso de la composición para formas de dosificación sólidas (es decir, peso/peso) o como un porcentaje del volumen de la composición para formas de dosificación en disolución o líquidas (es decir, peso/volumen). La cantidad de una forma de sal dada de azelastina (por ejemplo, clorhidrato de azelastina) que se

incluirá en una composición dada de la invención se calcula de modo que la composición contenga la cantidad de azelastina pura anotada anteriormente. En ciertas composiciones de la invención, por ejemplo, formulaciones de aerosol nasal, una disolución formulada a una mayor concentración de azelastina (o una sal de la misma) se puede administrar a un volumen menor para proporcionar una dosis dada de azelastina (o una sal de la misma), minimizando así la posibilidad de goteo postnasal de la disolución en la faringe, lo que conduce a una sensación de sabor desagradable por parte de la persona a quien se administra el aerosol nasal que contiene azelastina.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención se pueden formular en formas para administración oral, que incluyen formas de dosificación sólidas o formas de dosificación líquidas. En realizaciones alternativas, las composiciones de la invención se pueden formular en formas para administración directa a la mucosa, incluyendo la mucosa nasal (es decir, administración intranasal), tejido ocular o saco conjuntivo (es decir, administración ocular), mucosa bucal (es decir, administración bucal) o mucosa oral debajo de la lengua (es decir, administración sublingual).

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, partículas y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de azelastina activos se mezclan con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como (a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, fosfato dicálcico y celulosa microcristalina; (b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa sódica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona y acacia; (c) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, carboximetilcelulosa sódica, almidón pregelatinizado y glicolato de almidón sódico; (d) lubricantes tales como estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y/o (e) deslizantes tales como talco, dióxido de silicio y almidón. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, aceites y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos, que en sí mismos pueden proporcionar enmascaramiento del sabor, y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que son bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Las formas de dosificación sólidas también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes, colorantes y/o aromatizantes, y también se pueden formular de manera que liberen el(los) ingrediente(s) activo de azelastina solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada (ver patente de EE.UU. nº 5.271.946). Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración nasal, ocular u oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del (de los) compuesto(s) activo(s) de azelastina, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes y/o disolventes inertes comúnmente usados en la técnica. El agua es el disolvente de elección para las formulaciones de la invención; sin embargo, las combinaciones de agua con otros disolventes fisiológicamente aceptables, según se requiera, también son satisfactorias para su uso. Otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes adecuados para usar en lugar de, o además de, agua incluyen, entre otros, alcoholes mono y polivalentes alifáticos saturados que contienen de 2 a 6 átomos de carbono (incluidos, entre otros, etanol, 1,2-propilenglicol, sorbitol y glicerina), poliglicoles tales como polietilenglicoles y tensioactivos/emulsionantes como los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Aceites, en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete o maíz, también se pueden agregar a las composiciones. La combinación de los disolventes adicionales en la disolución acuosa no debe exceder Aproximadamente 15% (p/v) de la composición total. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión (por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa, carbopol y similares), surfactantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, incluidos los descritos más detalladamente a continuación. Las formas de dosificación líquidas que proporcionan el ingrediente activo en suspensión pueden comprender, además del (de los) compuesto(s) activo(s)de azelastina(s), uno o más agentes de suspensión tales como celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, bentonita, agar-agar, hipromelosa, carboximetilcelulosa sódica, carbopol/carbómero, pectina, acacia, tragacanto o sus mezclas.

Ciertas composiciones líquidas de la invención pueden comprender además uno o más conservantes y/o uno o más estabilizantes. Los conservantes que son adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido edético y sus sales alcalinas tales como EDTA disódico (también denominado "edetato disódico" o "la sal disódica del ácido edético") y EDTA de calcio (también conocido como "edetato de calcio"), alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, clorobutanol, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, timerosal, propilenglicol, ácido sórbico y derivados del ácido benzoico. Los conservantes se deben usar en una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% (p/v) en la composición final. La combinación de cloruro de benzalconio, utilizada en una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,5% o preferiblemente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,1% (p/v), y ácido edético (como sal disódica), utilizada en una concentración de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,1% (p/v), son la combinación preferida de conservante/estabilizante usada en las composiciones de la presente invención.

Ciertas composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes potenciadores de la solubilidad que se usan para mejorar la solubilidad del compuesto de azelastina usado como ingrediente activo. Los agentes que mejoran la solubilidad que son adecuados para usar en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (preferiblemente grados 25, 30, 60 o 90), poloxámero, polisorbato 80, monooleato de sorbitán 80 y polietilenglicoles (pesos moleculares de 200 a 600).

Ciertas composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes que se usan para hacer que la composición sea isotónica, particularmente en aquellas composiciones en las que se usa agua como disolvente. Tales agentes son particularmente útiles en composiciones formuladas para aplicación nasal u ocular, ya que ajustan la presión osmótica de las formulaciones a la misma presión osmótica que las secreciones nasales u oculares. Los agentes que son adecuados para tal uso en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, sorbitol, propilenglicol, dextrosa, sacarosa y glicerina, y otros agentes de isotonicidad que son conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Reich et al., "Chapter 18: Tonicity, Osmoticity, Osmolality and Osmolarity" en: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA (2000)).

Es deseable que las composiciones de la presente invención que se administren en forma líquida (incluidas las formulaciones aplicadas por vía intranasal, oral u ocular) tengan un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,4, y preferiblemente tengan un pH de aproximadamente 5,5 a 7,1, por razones fisiológicas. Por consiguiente, en realizaciones adicionales, las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes tamponadores o combinaciones de los mismos, que se usan para ajustar y/o mantener las composiciones en el intervalo de pH deseado. Agentes de ajuste del pH o tamponantes que son adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen, entre otros, ácido cítrico, citrato de sodio, fosfato de sodio (dibásico, heptahidratado) y ácido bórico o tampones convencionales equivalentes, o combinaciones en esto. Las cantidades apropiadas de tampones y agentes de tamponamiento, o combinaciones de los mismos, que se van a usar en las composiciones de la invención se determinan fácilmente por los expertos en la materia sin experimentación excesiva, particularmente en vista de la guía contenida en este documento y en los formularios estándar tales como United States Pharmacopoeia o Remington: The Science and Practice of Pharmacy.

Como se indicó anteriormente, las sales de azelastina, particularmente el clorhidrato de azelastina, tienen un fuerte sabor amargo cuando los compuestos o composiciones que las contienen se administran por vía intranasal, ocular u oral. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las formulaciones líquidas de la invención, particularmente aquellas que se van a administrar por vía intranasal, ocular u oral, preferiblemente comprenden además uno o más agentes enmascaradores del sabor, uno o más agentes saborizantes, y/o uno o más agentes edulcorantes, o una combinación de tales agentes. Ejemplos no limitativos de tales sustancias incluyen sucralosa (de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%), sacarosa (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%), sacarina (incluidas las formas de sal: sodio, calcio, etc.) (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%), fructosa (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%), dextrosa (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%), jarabe de maíz (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10%), aspartamo (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%), acesulfamo-K (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%), xilitol (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%), sorbitol (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%), eritritol (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%), glicirricinato de amonio (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4%), taumatina (Talin™) (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%), neotame (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2%), manitol (de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5%), mentol (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5%), aceite de eucalipto (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5%), alcanfor (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente de 0,5%), sabores naturales y/o artificiales como Artificial Custard Cream Flavor nº 36184 de International Flavors and Fragrances, Inc. (Nueva York, NY) (de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0%), y similares. La sucralosa, un edulcorante intenso comercializado para uso en alimentos y bebidas como SPLENDA® por McNeil Nutritionals LLP (Fort Washington, PA), es especialmente eficaz como agente edulcorante y enmascarador del sabor en las composiciones de la presente invención, particularmente cuando se usa en concentraciones de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%, preferiblemente a concentraciones de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, y más preferiblemente a concentraciones de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,2%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (por ejemplo, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,09%, aproximadamente 0,10%, aproximadamente 0,11%, aproximadamente 0,12%, aproximadamente 0,13%, aproximadamente 0,14%, o aproximadamente 0,15%), de la composición total. Se ha demostrado que la sucralosa es útil como agente modificador del sabor en la administración oral de ciertas composiciones farmacéuticas, por ejemplo en productos en aerosol para el dolor de garganta (ver patente de EE.UU. nº 6.319.513), suspensiones orales (ver patentes de EE.UU. nº 5.658.919 y 5.621.005), formas sólidas de dosificación (ver patente de EE.UU. n° 6.149.941), formas de dosificación de fusión rápida (ver patente de EE.UU. n° 6.165.512) y administración por vía mucosa (ver patente de EE.UU. n° 6.552.024), pero hasta ahora no se ha demostrado que sean útiles en composiciones aplicadas por vía intranasal u ocular tales como los de la presente invención. Estas composiciones adicionales de la invención pueden comprender uno o más agentes saborizantes o enmascaradores del sabor adicionales, tales como los descritos en el presente documento, por ejemplo, mentol en una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1%. Las composiciones adecuadas de la invención incluyen, por ejemplo, aproximadamente 0,1%-0,15% de azelastina y aproximadamente 0,05%-0,15% de sucralosa, por ejemplo,

aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,05%-0,15% de sucralosa, o aproximadamente 0,125%-0,15% de azelastina y aproximadamente 0,05%-0,15% de sucralosa, o aproximadamente 0,10% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa, o aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa.

Como se señaló anteriormente, la aplicación intranasal u ocular de composiciones que contienen azelastina, particularmente aquellas que contienen clorhidrato de azelastina, a menudo se complica por el goteo postnasal de la composición en la faringe después de la administración intranasal u ocular. Tal goteo postnasal puede inducir una experiencia de sabor muy amarga y desagradable por parte del paciente. Por lo tanto, para evitar, reducir o minimizar los problemas que surgen del goteo postnasal, ciertas composiciones de la presente invención pueden, como alternativa o además, comprender uno o más agentes que aumentan la viscosidad solubles en agua. Dichos agentes se usan preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5,0% (p/v), para producir típicamente una viscosidad de la disolución final entre aproximadamente 2 y aproximadamente 300 centipoises. El uso de tales agentes que aumentan la viscosidad prolonga el tiempo de depuración mucociliar, aumenta la retención en la cavidad nasal y reduce el goteo nasal posterior, de composiciones aplicadas por vía intranasal (ver patente de EE.UU. nº 5.897.858), como las de la presente invención. Los agentes que aumentan la viscosidad que son adecuados para su uso según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidonas, derivados de celulosa que incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o sus sales, hipromelosa, carragenina, goma guar alginatos, carbómeros, polietilenglicoles, alcohol polivinílico y goma de xantano. Se prefiere particularmente la hipromelosa, a una concentración de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5,00%, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, y lo más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,3%.

Las composiciones de la presente invención que se proporcionan en forma de disolución se pueden conservar, fabricar asépticamente y/o esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana.

Composiciones que comprenden agentes activos adicionales.

Además de azelastina (por ejemplo, azelastina HCl) y los diversos excipientes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes que aumentan la viscosidad y similares descritos en el presente documento, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender (o consistir esencialmente en) uno o más agentes activos adicionales tales como las descritas a lo largo de la publicación de patente de EE.UU. nº 2005/0148562.

Los agentes activos adicionales ejemplares incluyen, entre otros, antihistamínicos adicionales (incluidos los antagonistas de receptores H_1, H_3 y H_4), esteroides (p. ej., esteroides seguros), antagonistas de leucotrienos, antagonistas de receptores de prostaglandina D2, descongestionantes, expectorantes, agentes antifúngicos, derivados de triamcinolona y triamcinolona, inmunosupresores dependientes de inmunofilina no esteroidea (NsIDIs), agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de COX-2, agentes antiinfecciosos, agentes mucolíticos, agentes anticolinérgicos, estabilizadores de mastocitos, agentes antimicrobianos no antibióticos, agentes antivíricos, antisépticos, antagonistas de neuroquinina, factor activador de plaquetas (PAF) e inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO).

Ejemplos de antihistamínicos además de azelastina (por ejemplo, antagonistas del receptor H_1) adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, acrivastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizina, ketotenizina, levocabastina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, meclizina, norastemizol, olopatadina, picumast, tripelenamina, temelastina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, desloratadina, dimenhidrinato y hidroxicina.

Ejemplos de antagonistas del receptor H_3 adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, tioperamida, impromidina, burimamida, clobenpropit, impentamina, mifetidina, clozapina, S-sopromidina, R-sopromidina y ciproxifam.

Ejemplos de antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, antagonistas de leucotrieno D4) adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, sulfato de albuterol, aminofilina, amoxicilina, ampicilina, astemizol, bacilo tuberculoso atenuado, azitromicina, bacampicilina, dipropionato de beclometasona, budesonida, clorhidrato de bupropión, cefaclor, cefadroxilo, cefixima, cefprozilo, axetil cefuroxima, cefalexina, clorhidrato de ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, doxiciclina, eritromicina, etambutol, bromhidrato de fenoterol, fluconazol, flunisolida, propionato de fluticasona, formoterol fumarato, gatifloxacina, vacuna contra el virus de la influenza, bromuro de ipratropio, isoniacida, hidrocloruro de isoproterenol, itraconazol, ketoconazol, ketotifeno, levofloxacina, minociclina, montelukast, (por ejemplo, montelukast sódico), moxifloxacina, nedocromil sódico, nicotina, nistatina, ofloxacina, orciprenalina, oseltamivir, sulfato de oseltamivir, oxtripilina, penicilina, pirbuterol acetato, pivampicilina, vacuna de conjugado neumocócica, vacuna neumocócica de polisacáridos, prednisona, pirazinamida, rifampicina, salbutamol, xinafoato de salmeterol, cromoglicato de sodio (cromolin sodio), sulfato de terbutalina, terfenadina, teofilina, acetonida de triamcinolona, acetona de zafirlukast y zanamitina.

Ejemplos de descongestivos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, pseudoefedrina, fenilefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, oximetazolina, propilhexedrina, xilometazolina, epinefrina, efedrina, desoxifedrina, nafazolina y tetrahidrina.

Ejemplos de expectorantes adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, guaifenesina, fosfato de codeína e hidrocloruro de isoproternol.

Ejemplos de agentes antifúngicos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, anfotericina B, nistatina, fluconazol, ketoconazol, terbinafina, itraconazol, imidazol, triazol, ciclopirox, clotrimazol y miconazol.

Ejemplos de AINEs adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, aceclofenaco, diclofenaco, naproxeno, etodolaco, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, suprofeno, fenbufeno, fluprofeno, tolmetin sódico, oxaprozin, zomepirac, sulindac, indometacina, piroxicam, ácido mefenámico, nabumetona, meclofenamato sódico, diflunisal, flufenisal, piroxicam, ketorolac, sudoxicam e isoxicam.

Por "inmunosupresor dependiente de inmunofilina no esteroide" o "NsIDI" se entiende cualquier agente no esteroideo que disminuye la producción o secreción de citoquinas proinflamatorias, se une a una inmunofilina o causa una regulación negativa de la reacción proinflamatoria. NsIDI adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la calcineurina, tales como ciclosporina, tacrolimus, ascomicina, pimecrolimus, así como otros agentes (péptidos, fragmentos de péptidos, péptidos modificados químicamente, o péptidos miméticos) que inhiben la actividad fosfatasa de la calcineurina. Los NsIDI también incluyen rapamicina (sirolimus) y everolimus, que se unen a una proteína de unión a FK506, FKBP-12, y bloquean la proliferación de glóbulos blancos inducida por antígenos y la secreción de citoquinas.

Ejemplos de inhibidores de COX-2 adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, meloxicam y nimesulida.

Ejemplos de esteroides adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, fluoromethalona, fluticasona, mometasona, triamcinolona, betametasona, flunisolida, budesonida, beclometasona, budesonida, budesonida dexametasona beloxil) descrita en las patentes de EE.UU. nº 5.223.493 y 5.420.120.

Ejemplos de agentes antiinfecciosos adecuados para incluir en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, penicilinas y otros antibióticos betalactámicos, cefalosporinas, macrólidos, cetólidos, sulfonamidas, quinolonas, aminoglucósidos y linezolid.

Ejemplos de antimicrobianos no antibióticos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, taurolidina.

Ejemplos de estabilizadores de mastocitos adecuados para incluir en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, cromolina y nedcromil sódico.

Ejemplos de agentes mucolíticos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, acetilcisteína y domasa alfa.

Ejemplos de agentes antibióticos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, cefuroxima, vancomicina, amoxicilina y gentamicina.

Ejemplos de antisépticos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, yodo, acetato de clorhexidina, hipoclorito de sodio e hidróxido de calcio.

Ejemplos de anticolinérgicos adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, ipratropio, atropina y escopolamina.

Ejemplos de antagonistas de neuroquinina adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, oximas, hidrazonas, piperidinas, piperazinas, arilalquilaminas, hidrazonas, nitroalcanos, amidas, isoxazolinas, quinolinas, isoquinolinas, azanorbomanes, naftiridinas y tales como los descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.798.359; 5.795.894; 5.789.422; 5.783.579; 5.719.156; 5.696.267; 5.691.362; 5.688.960; 5.654.316.

Ejemplos de inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) adecuados para su inclusión en las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, zileutón, docebenona, piripost y tenidap.

Las concentraciones, cantidades absolutas y cantidades relativas (es decir, relativas a la concentración o cantidad absoluta de azelastina o una sal de la misma, por ejemplo azelastina HCl) del uno o más agentes activos adicionales serán familiares para un experto en la técnica. Por ejemplo, las cantidades de agentes activos adicionales (por ejemplo, uno o más esteroides, antagonistas de leucotrienos, antistamínicos, descongestivos, AINE, etc.) pueden estar presentes en cualquier cantidad, por ejemplo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99% (por ejemplo, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 1%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%,

aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90%).

En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (o consisten esencialmente en) una cantidad eficaz de azelastina (adecuadamente clorhidrato de azelastina) junto con una cantidad efectiva de uno o más esteroides. Los esteroides ejemplares incluyen los discutidos anteriormente. En ciertas realizaciones adecuadas, las composiciones comprenden además uno o más ingredientes adicionales, tales como uno o más excipientes, uno o más agentes enmascaradores del sabor y/o uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Tales composiciones se pueden formular como suspensiones o disoluciones intranasales u oculares, con un pH de aproximadamente 6,0 a 8,0. En otras realizaciones, las composiciones se pueden formular como formulaciones orales (por ejemplo, comprimidos o cápsulas) o de administración tópica, tales como las descritas en todo el documento. Mientras que la cantidad de azelastina se puede variar y ajustar apropiadamente por el experto en la materia, está adecuadamente contenida en las formulaciones intranasales u oculares en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1,0% en peso, y más adecuadamente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% o lo más adecuado de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (por ejemplo, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%. 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%), de azelastina pura (calculada como la base de azelastina libre). La cantidad de esteroide(s) presente en las diversas formulaciones se puede variar y ajustar de manera apropiada por el experto en la materia, y puede estar presente en cualquier cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99% (por ejemplo, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,1%). %, Aproximadamente 1%, Aproximadamente 10%, Aproximadamente 20%, Aproximadamente 30%, Aproximadamente 40%, Aproximadamente 50%, Aproximadamente 60%, Aproximadamente 70%, Aproximadamente 80%, o Aproximadamente 90%). Adecuadamente, la cantidad de esteroide es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5% en peso, más adecuadamente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,0% en peso, o incluso más adecuadamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,1% en peso (por ejemplo, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,02%, aproximadamente 0,03%, aproximadamente 0,04%, aproximadamente 0,05%, aproximadamente 0,06%, aproximadamente 0,07%, aproximadamente 0,08%, aproximadamente 0,09%, o aproximadamente 0,1% en peso). Los esteroides preferidos para uso en las formulaciones de la presente invención son "esteroides seguros". Como se usa en el presente documento, el término "esteroide seguro" significa un esteroide que trata la inflamación asociada con eosinófilos y neurotrófilos, reduce la formación de papilas y que es eficaz en el tratamiento de la inflamación, sin causar una elevación clínicamente significativa de la presión intraocular (PIO). Los esteroides seguros ejemplares que se pueden usar en las diversas formulaciones de la presente invención, particularmente para la administración que usa aerosol nasal o sistemas de administración de gotas oculares incluyen, pero no se limitan a, cualquier glucocorticoide que cumpla con la definición de esteroides seguros, que incluye pero no se limita a fluoromethalona, fluticasona (y sus conjugados, por ejemplo, propionato de fluticasona), rimexolona, loteprednol, dexametasona beloxil y sus análogos descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.223.493 y 5.420.120. Los "esteroides seguros" adicionales y los métodos para determinar las cantidades apropiadas de tales agentes para su inclusión en las presentes composiciones se describen en la patente de EE.UU. nº 6.649.602. Las composiciones ejemplares de la presente invención que comprenden azelastina y un esteroide seguro comprenden aproximadamente 0,1%-0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01%-0,1% de un esteroide seguro, y opcionalmente aproximadamente 0,05%-0,15% de sucralosa.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas comprenden (o consisten esencialmente en) una cantidad eficaz de azelastina (adecuadamente clorhidrato de azelastina) junto con una cantidad eficaz de uno o más esteroides, y también una cantidad eficaz de uno o más descongestionantes. En tales realizaciones adecuadas, las composiciones comprenden además uno o más ingredientes adicionales, tales como uno o más excipientes, uno o más agentes enmascaradores del sabor y/o uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Tales composiciones se pueden formular como suspensiones o disoluciones intranasales u oculares, con un pH de aproximadamente 6,0 a 8,0. En otras realizaciones, las composiciones se pueden formular como formulaciones de administración oral o tópica, tales como las descritas ampliamente. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las cantidades apropiadas de azelastina, esteroides y descongestionantes. Adecuadamente, la cantidad de esteroide y azelastina usada estará en los intervalos descritos en este documento. La cantidad de descongestionante puede estar presente en cualquier cantidad, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 99% (por ejemplo, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 1%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90%). Adecuadamente, la cantidad de descongestionante es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1,5% en peso, o más adecuadamente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% en peso. Además, las composiciones también pueden comprender sucralosa a aproximadamente 0,05%-0,15%.

En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas comprenden (o consisten esencialmente en) una cantidad eficaz de azelastina (adecuadamente hidrocloruro de azelastina) junto con una cantidad eficaz de uno o más agentes antialérgicos adicionales y/o uno o más agentes antiasmáticos. Los antialérgicos y antiasmáticos a modo de ejemplo incluyen los descritos en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor H_1, antagonistas del receptor H_3 y antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, antagonistas de leucotrieno D4). En tales realizaciones adecuadas, las composiciones comprenden además uno o más ingredientes adicionales, tales como uno o más excipientes, uno o más agentes enmascaradores del sabor y/o uno o más agentes que aumentan la viscosidad. Tales composiciones se pueden formular como suspensiones o disoluciones intranasales u oculares, con

un pH de aproximadamente 6,0 a 8,0. En otras realizaciones, las composiciones se pueden formular para administración oral o pulmonar, tales como las descritas en este documento. Mientras que la cantidad de azelastina se puede variar y ajustar apropiadamente por el experto en la materia, está adecuadamente contenida en las formulaciones intranasales u oculares en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1,0% en peso, y más adecuadamente de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 0,5% o lo más adecuado de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% (por ejemplo, aproximadamente 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%) , de azelastina pura (calculada como la base de azelastina libre). La cantidad de uno o más antialérgicos y/o antiasmáticos presentes en las diversas formulaciones se puede variar y ajustar de manera apropiada por el experto en la materia y puede estar presente en cualquier cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99% (por ejemplo, aproximadamente 0,01%, aproximadamente 0,1%, aproximadamente 1%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, o aproximadamente 90%). Adecuadamente, la cantidad de estos compuestos adicionales estará en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso, o más adecuadamente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5,0% en peso. Además, las composiciones también pueden comprender sucralosa a aproximadamente 0,05%-0,15%.

Las composiciones adecuadas de la presente invención comprenden (o consisten esencialmente en), por ejemplo (los porcentajes de azelastina se refieren a porcentajes en peso de HCl de azelastina u otra sal adecuada):

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,01% de esteroides;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,01% de esteroides;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,01% de esteroides;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,01% de esteroides;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,05% de esteroides;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,05% de esteroides;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,05% de esteroides;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,05% de esteroides;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,1% de esteroides;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,1% de esteroides;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,1% de esteroides;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,1% de esteroides;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,15% de

sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente

0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrieno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de

sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de

sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente

0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,1% de AINE;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,1% de AINE;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,1% de AINE;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,1% de AINE;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 0,5% de AINE;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 0,5% de AINE;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 0,5% de AINE;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 0,5% de AINE;

Aproximadamente 0,05% de azelastina y aproximadamente 10,0% de AINE;

Aproximadamente 0,1% de azelastina y aproximadamente 10,0% de AINE;

Aproximadamente 0,125% de azelastina y aproximadamente 10,0% de AINE;

Aproximadamente 0,15% de azelastina y aproximadamente 10,0% de AINE;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 1,0% de AINE y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 10,0% de AINE y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenac, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o

naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,5% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, el 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y Aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 10,0% de ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y Aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de

descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de

descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionante y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 1,0% de descongestionantes y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente

0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil,

loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedina o fenilefrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,50% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente

0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil,

loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 1,0% de pseudoefedrina o fenilefrina y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de

antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de

antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,1% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 0,5% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonista de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de esteroides, aproximadamente 5,0% de antagonistas de leucotrienos y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil,

loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de

sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,05% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil,

loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,1% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de

sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,1% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 0,5% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,01% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,05% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,05% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,1% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,125% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Aproximadamente 0,15% de azelastina, aproximadamente 0,1% de fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona, aproximadamente 5,0% de montelukast y aproximadamente 0,15% de sucralosa;

Formas de dosificación líquidas libres de conservantes.

Si bien los conservantes son útiles para limitar las preocupaciones relacionadas con la degradación química o el crecimiento bacteriano en las formulaciones líquidas de la presente invención, la presencia de estos conservantes puede causar escozor o irritación, especialmente cuando se administra a la mucosa oral o nasal, o al tejido ocular o al saco conjuntival. Por lo tanto, para reducir esta irritación, en una realización, las formas de dosificación líquidas descritas en el presente documento, por ejemplo, formas de dosificación líquidas para administración nasal, ocular u oral, como emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar libre, o sustancialmente libre, de conservantes. Como se usa en este documento, la frase "libre, o sustancialmente libre de conservantes" significa que las formulaciones líquidas contienen menos de aproximadamente 0,0001% (peso/volumen) de un conservante, más adecuadamente menos de aproximadamente 0,00001% (peso/volumen) de un conservante, y lo más adecuadamente, sin conservantes.

Con el fin de mantener la integridad de las formulaciones líquidas, y específicamente, para protegerlas de la contaminación bacteriana transferida desde el paciente o el entorno externo, los sistemas de administración útiles para aplicar las diversas formulaciones líquidas se pueden diseñar de manera apropiada para evitar que las bacterias entren en las disoluciones. Por ejemplo, para limitar la introducción de bacterias o partículas que pueden provenir del usuario de un aerosol nasal (por ejemplo, del pasaje nasal), la botella de aerosol puede equiparse con un filtro u otro dispositivo para limitar o evitar la introducción de tales bacterias en la botella y/o formulación. Este filtro puede formar parte de la boquilla de rociador o gotero, o se puede ubicar dentro de la estructura del propio rociador o frasco cuentagotas. El filtro permite que las diversas formulaciones líquidas de la presente invención pasen a través del filtro al paciente, pero evita que las bacterias o partículas del paciente o el entorno externo entren en la boquilla y la botella. Los filtros adecuados son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente a partir de fuentes bien conocidas, e incluyen membranas de filtración microporosas hechas de polímeros, tales como, pero sin limitación, poli (etersulfona), poli (fluoruro de vinilideno), ésteres mixtos de celulosa, y poli (tetrafluoroetileno). En general, el tamaño de los poros de dichas membranas es del orden de menos de aproximadamente 0,5 micrómetros, más adecuadamente de menos de aproximadamente 0,3 micrómetros y lo más adecuadamente menor o igual a aproximadamente 0,22 micrómetros. El uso de tales filtros de membrana elimina la necesidad de conservantes en las diversas formulaciones líquidas de la

presente invención cuando se utiliza en sistemas de administración de gotas nasales o de pulverización nasal.

Las formulaciones líquidas libres de conservantes y las composiciones de la presente invención también se pueden proporcionar en recipientes de dosis unitarias individuales. Dichos recipientes son aceptables para administrar la dosis terapéutica de azelastina (o sal o éster de la misma, incluido el clorhidrato de azelastina) y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales (como los descritos en este documento) a los ojos, nariz o boca. En ciertas de tales realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas efectivamente en un paquete que comprende un contenedor de polietileno de alta densidad (HDPE) producido usando una técnica de fabricación de sellado por soplado-llenado con una capacidad de volumen de aproximadamente 1 ml.

El uso de contenedores de dosis unitaria elimina la preocupación de contaminación para el usuario (u otras fuentes externas), ya que una vez que se abre el contenedor de dosis unitaria y se entrega una dosis única de las presentes formulaciones o composiciones, se desecha el contenedor.

Las formulaciones sin conservantes de la presente invención también se pueden usar con recipientes de dosis múltiples, como botellas de polietileno de alta densidad con una capacidad de volumen de aproximadamente 10 ml equipada con una bomba de pulverización específicamente diseñada para usar con formulaciones sin conservantes.

Formulaciones para la administración pulmonar.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona formulaciones y composiciones para la administración pulmonar de azelastina o una sal de la misma, y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en el presente documento. Por ejemplo, se pueden producir preparaciones inhalables que comprenden azelastina o una sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en el presente documento.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelente o disoluciones inhalables sin propelente. Los polvos inhalables según la invención que contienen azelastina o una sal de la misma, y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales que incluyen los descritos en este documento, pueden comprender los ingredientes activos por sí mismos, o una mezcla de los ingredientes activos con excipientes fisiológicamente aceptables. En ciertas de tales realizaciones, las fórmulas inhalables comprenden las composiciones de la presente invención en una forma inhalable. Dentro del alcance de la presente invención, el término disoluciones inhalables sin propelente también incluye concentrados o disoluciones inhalables estériles listas para usar. Las preparaciones según la invención pueden comprender azelastina o una sal de la misma y opcionalmente uno o más ingredientes activos adicionales que incluyen los descritos en el presente documento, en una formulación, o en dos o más formulaciones separadas.

Los excipientes fisiológicamente aceptables que se pueden usar para preparar los polvos inhalables según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. Adecuadamente, se usan mono o disacáridos, por ejemplo, lactosa o glucosa en forma de sus hidratos. La lactosa y la lactosa monohidrato representan excipientes ejemplares. Los excipientes para uso en las preparaciones inhalables pueden tener un tamaño de partícula promedio de hasta aproximadamente 250 µm, adecuadamente entre aproximadamente 10 µm y aproximadamente 150 µm, más adecuadamente entre aproximadamente 15 µm y aproximadamente 80 µm. En ciertas realizaciones de este tipo, se pueden agregar fracciones de excipiente más finas con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 9 µm. Estos excipientes más finos también se seleccionan del grupo de posibles excipientes ampliamente descritos. Finalmente, para preparar los polvos inhalables según la presente invención, los ingredientes activos micronizados (por ejemplo, azelastina y opcionalmente uno o más agentes adicionales ampliamente descritos), adecuadamente con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0,5 µm a aproximadamente 10 µm, más adecuadamente de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm, se agregan a la mezcla de excipientes. Los procesos para producir los polvos inhalables según la presente invención mediante molienda y micronización y finalmente mezclando los ingredientes son rutinarios y bien conocidos por los expertos en la técnica. Los polvos inhalables según la presente invención se pueden preparar y administrar en forma de una sola mezcla de polvo que contiene azelastina o una de sus sales y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales como los descritos en este documento, o en forma de polvos inhalables por separado, en los que un polvo contiene solo azelastina o una sal de la misma, y otro polvo contiene uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en la presente memoria. Los métodos para preparar los polvos inhalables de la presente invención, así como los dispositivos para su administración, se describen en las patentes de EE.UU. nº 6.696.042 y 6.620.438; Las solicitudes de patentes publicadas de EE.UU. nº 2002/0009418, 2005/0121032, 2005/0121027 y 2005/0123486.

Los polvos inhalables según la presente invención se pueden administrar usando inhaladores bien conocidos en la técnica. Los polvos inhalables según la presente invención que contienen un excipiente fisiológicamente aceptable además de los agentes activos se pueden administrar, por ejemplo, por medio de inhaladores que suministran una dosis única de un suministro utilizando una cámara de medición como se describe en las patentes de EE.UU. nº 4.570.630, o por otros medios como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.035.237 y 4.811.731. Los polvos

inhalables de la presente invención también se pueden administrar mediante inhaladores de polvo seco (DPI) o DPI medidos previamente (ver, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.779.520, 6.715.486 y 6.328.034). Adecuadamente, los polvos inhalables según la presente invención que contienen excipientes fisiológicamente aceptables además de los agentes activos se envasan en cápsulas (para producir los llamados inhalados) que se usan en inhaladores como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.947.118. Un DPI adicional que se puede usar con las formulaciones en polvo de la presente invención es el Novalizer® de Sofotec (Bad Homburg, Alemania). Una descripción de este DPI, así como los métodos para formular polvos para su uso en el mismo, se describen en las patentes de EE.UU. números 5.840.279; 5.881.719; 6.071.498; y 6.681.768.

Según otra realización de la presente invención, se pueden producir los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente comprenden (o consisten esencialmente en) azelastina o una sal de la misma y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales tales como los descritos en el presente documento, disueltos en un gas propulsor o en forma dispersa. Azelastina o una de sus sales, y uno o más ingredientes activos opcionales, como los descritos en el presente documento, pueden estar presentes en formulaciones separadas o en una única preparación, en la que todos los ingredientes activos se disuelven, cada uno se dispersa, o uno o más componentes activos se disuelven y otros se dispersan. Los gases propulsores que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación según la invención son conocidos en la técnica. Los gases propulsores adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores se pueden usar solos o en mezclas de los mismos. Los gases propulsores particularmente adecuados son derivados de alcano halogenados seleccionados de TG134a y TG227.

Los aerosoles de inhalación impulsados por propelente según la presente invención también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores de pH. Todos estos ingredientes, y las fuentes comerciales adecuadas de los mismos, son bien conocidos en la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor según la presente invención pueden contener hasta aproximadamente 5% en peso de sustancias activas (o más si es necesario). Los aerosoles según la invención contienen, por ejemplo, aproximadamente 0,002% en peso a aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 3% en peso, aproximadamente 0,015% en peso a aproximadamente 2% en peso%, aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2% en peso, aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 1% en peso de sustancias activas (por ejemplo, azelastina o una sal de la misma y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en la presente memoria).

En realizaciones en las que la sustancia o sustancias activas están presentes en forma dispersa, las partículas de la sustancia o sustancias activas tienen adecuadamente un tamaño de partícula promedio de hasta aproximadamente 10 µm, adecuadamente de aproximadamente 0,1 µm a aproximadamente 5 µm, más adecuadamente de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm.

Los aerosoles de inhalación impulsados por propelente según ciertas realizaciones de la presente invención se pueden administrar usando inhaladores conocidos en la técnica (por ejemplo, MDI: inhaladores de dosis medidas, ver, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6.380.046, 6.615.826 y 6.260.549). Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas en forma de aerosoles impulsados por propelente combinados con uno o más inhaladores adecuados para administrar estos aerosoles. Además, la presente invención proporciona inhaladores que se caracterizan porque contienen los aerosoles que contienen gas propulsor descritos en todo el documento. La presente invención también proporciona cartuchos que están equipados con una válvula adecuada y se pueden usar en un inhalador adecuado y que contienen uno o más de los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente ampliamente descritos. Los cartuchos adecuados y los métodos de llenado de estos cartuchos con los aerosoles inhalables que contienen gas propulsor según la invención son conocidos en la técnica.

En otra realización, la presente invención proporciona formulaciones inhalables sin propelente, tales como disoluciones y suspensiones, que comprenden (o consisten esencialmente en) azelastina o una sal de la misma y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los descritos en la presente memoria. Los disolventes adecuados para uso en tales realizaciones incluyen disolventes acuosos y alcohólicos, adecuadamente una disolución etanólica. Los disolventes pueden ser agua sola o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol en comparación con el agua es adecuada hasta aproximadamente 70 por ciento en volumen, más adecuadamente hasta aproximadamente 60 por ciento en volumen, o hasta aproximadamente 30 por ciento en volumen. El resto del volumen se compone de agua. Las disoluciones o suspensiones que contienen azelastina o una de sus sales y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en este documento, por separado o en conjunto, se ajustan a un pH de 2 a 7, usando ácidos o bases adecuados. El pH se puede ajustar utilizando ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos ejemplares incluyen ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible utilizar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con uno o más de los principios activos. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, se pueden usar mezclas de

los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo, como saborizantes, antioxidantes o agentes complejantes, como el ácido cítrico o el ácido ascórbico, por ejemplo. El ácido clorhídrico se puede utilizar para ajustar el pH.

Se pueden agregar codisolventes y/u otros excipientes a las formulaciones inhalables libres de propelente de la presente invención. Los codisolventes adecuados son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, tales como alcohol isopropílico, glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicol éter, glicerol, polioxietileno, alcoholes y polioxietilen ácido graso. Los términos excipientes y aditivos en este contexto denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa pero que se pueda formular con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de la sustancia activa. Adecuadamente, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, en relación con la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, surfactantes tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes complejantes, antioxidantes y/o conservantes que prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica terminada, aromas, vitaminas y/u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos.

Los excipientes ejemplares incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas similares y provitaminas que se dan en el cuerpo humano.

Se pueden usar conservantes para proteger las formulaciones inhalables descritas en este documento de la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que se conocen en la técnica, particularmente cloruro de cetil piridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida de la técnica anterior. Los conservantes mencionados anteriormente están presentes adecuadamente en concentraciones de hasta aproximadamente 50 mg/100 ml, más adecuadamente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/100 ml. Alternativamente, las formulaciones inhalables se pueden preparar sin conservantes, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tal como se describe en la presente memoria.

Las formulaciones inhalables sin propelente según la presente invención se pueden administrar usando inhaladores del tipo que son capaces de nebulizar una pequeña cantidad de una formulación líquida en la dosis terapéutica en unos pocos segundos para producir un aerosol adecuado para inhalación terapéutica. Los inhaladores adecuados son aquellos en los que se puede nebulizar una cantidad de menos de aproximadamente 100 µL, menos de aproximadamente 50 µL, o entre aproximadamente 10 µL y aproximadamente 30 µL de disolución de sustancia activa en una acción de rociado para formar un aerosol con un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 20 µm, adecuadamente menos de aproximadamente 10 µm, de tal manera que la parte inhalable del aerosol corresponda a la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los aparatos adecuados para el suministro sin propelente de una cantidad dosificada de una composición farmacéutica líquida según la presente invención se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.497.944; 5.662.271; 5.964.416; 6.402.055; 6.497.373; 6.726.124; y 6.918.547. En otra realización, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas en forma de formulaciones inhalables sin propelente, tales como disoluciones o suspensiones, como se describe en el presente documento, combinadas con un dispositivo adecuado para administrar tales formulaciones.

Las formulaciones inhalables sin propelente, por ejemplo, disoluciones o suspensiones, de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de concentrados o disoluciones o suspensiones inhalables estériles listas para usar. Las formulaciones listas para usar se pueden producir a partir de los concentrados, por ejemplo, mediante la adición de disoluciones salinas isotónicas. Las formulaciones estériles listas para usar se pueden administrar utilizando nebulizadores fijos o portátiles que funcionan con energía y que producen aerosoles inhalables por medio de ultrasonido o aire comprimido según el principio de Venturi u otros principios.

La presente invención también proporciona dosificaciones de partículas finas de azelastina o una sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales tales como los descritos en el presente documento. Una dosis de partículas finas (FPD) administrada de azelastina o una de sus sales (p. ej., azelastina HCl) administrada por inhalación aquí no está limitada, y generalmente puede estar en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µg, incluyendo aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30 y 40 µg. La dosis medida correcta cargada en un inhalador para ser usada con el propósito de la administración se puede ajustar para las pérdidas predichas, como la retención y la desagregación más o menos eficiente de la dosis inhalada.

Las partículas de excipiente que tienen un tamaño de partícula mediano físico mayor que aproximadamente 25 µm y que tienen una distribución de tamaño de partícula muy estrecha con generalmente menos de 5% de las partículas en masa por debajo de 10 µm generalmente muestran buenas propiedades de flujo, y son adecuadas para uso en mezclas juntas con azelastina o una sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos en el presente documento. Para propósitos de inhalación, las partículas portadoras que tienen un tamaño de partícula mediano en masa en un intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 µm se seleccionan típicamente, incluyendo aproximadamente 30, 50, 70, 100, 130, 160, 190 y

220 µm. El tamaño medio de partícula elegido dentro de este intervalo depende de muchos factores, por ejemplo, tipo de sustancia portadora, grado de fluidez del polvo que se debe alcanzar, tipo de inhalador y facilidad de desagregación durante la inhalación del medicamento resultante. Los grados comerciales de Respitos están disponibles (lactosa monohidrato del DMV de varias distribuciones de tamaño de partícula definidas hasta 400 µm) adecuados como excipientes particulares para usar en formulaciones que contienen azelastina, p. ej. grado SV003. Las formulaciones homogéneas de polvo de azelastina que tienen un tamaño de partícula mediano físico de aproximadamente 10 µm también pueden proporcionar buenas propiedades de flujo cuando las partículas se han modificado para tener una superficie muy lisa, mejorando así las propiedades de flujo de la formulación.

Un límite inferior práctico para la formación de dosis volumétricas para tales formulaciones de polvo inhalable está en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 1 mg. Las dosis más pequeñas pueden ser difíciles de producir y aún mantener en una desviación estándar relativa baja entre dosis del orden del 10%. Típicamente, sin embargo, las masas de dosis varían de aproximadamente 1 a 10 mg.

Los excipientes adecuados para su inclusión en las formulaciones en polvo de azelastina incluyen, pero no se limitan a, monosacáridos, disacáridos, polilactidas, oligo y polisacáridos, polialcoholes, polímeros, sales o mezclas de estos grupos, p.e. glucosa, arabinosa, lactosa, lactosa monohidrato, lactosa anhidra (es decir, no hay agua cristalina presente en la molécula de lactosa), sacarosa, maltosa, dextrano, sorbitol, manitol, xilitol, cloruro de sodio y carbonato de calcio.

Los excipientes para usar con azelastina o una de sus sales (por ejemplo, azelastina HCl) y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los que se describen en este documento, generalmente se seleccionan entre excipientes que tienen buenas cualidades de humedad en el sentido de que la sustancia no afectará adversamente la dosis de partículas finas (FPD) del agente activo durante la vida útil del producto, independientemente de los cambios normales en las condiciones ambientales durante el almacenamiento. Los excipientes "secos" adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en la presente memoria. Por ejemplo, la lactosa se puede seleccionar como un excipiente seco, o se puede usar lactosa monohidrato en una formulación con azelastina o una sal de la misma (y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en este documento). La lactosa tiene la propiedad inherente de tener una isoterma de sorción de agua baja y constante. También se pueden usar excipientes que tienen una isoterma de sorción similar o inferior.

Como se discutió ampliamente, y en un aspecto adicional de la presente invención, la azelastina o una sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) se puede mezclar o formular con uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en el presente documento en polvo seco u otras formulaciones inhalables. La presente invención también abarca el uso de azelastina o una sal de la misma en la que una combinación de azelastina o una de sus sales con otros agentes, como los que se describen en la presente memoria, constituye una formulación a partir de la cual se producen las dosis medidas, se llenan y se sellan en contenedores de humedad seca, herméticos, de alta barrera destinados a la inserción en un DPI para ser administrados de acuerdo con un régimen de dosificación particular o según lo necesite el usuario. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen aquellos descritos, por ejemplo, esteroides inhalados: por ejemplo, budesonida, fluticasona, rofleponida, mometasona y/o ciclesonida; AINE, por ejemplo, ibuprofeno; antagonistas de leucotrienos, por ejemplo, montelukast; antihistamínicos adicionales, por ejemplo, epinastina, cetirizina, fexofenadina, olopatadina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, jedastina, y; betamiméticos: por ejemplo, formoterol, salmeterol, salbutamol y/o terbutalinsulfato; Inhibidores de la PDE IV: por ejemplo, fosfodiesterasas y derivados de nucleótidos 3', 5'-cíclicos; agonistas del receptor de adenosina A2a: por ejemplo, derivados de ribofuranosilvanamida y/o sustancias descritas en la solicitud de patente publicada de EE.UU. nº 2003/013675.

Un contenedor sellado, de alta barrera seca se puede cargar con azelastina en forma de polvo o una sal de la misma (por ejemplo, azelastina HCl) y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los que se describen en el presente documento, en forma de ampolla y pueden comprender un lecho de dosis plana o una cavidad formada en papel de aluminio o una cavidad moldeada en un material polimérico, utilizando una lámina de sellado de alta barrera contra la entrada de humedad, por ejemplo de aluminio o una combinación de materiales de aluminio y polímeros. El contenedor sellado, seco y de alta barrera puede formar parte de un dispositivo inhalador o puede formar parte de un elemento separado destinado a la inserción en un dispositivo inhalador para la administración de dosis medidas previamente.

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

Las formulaciones inhalables de la presente invención son especialmente adecuadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (incluidas las alérgicas) u obstructivas del tracto respiratorio superior o inferior, que

incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y sus complicaciones, como la hipertensión pulmonar, como así como la rinitis alérgica y no alérgica. Además, las formulaciones inhalables según la presente invención se pueden usar para tratar fibrosis quística y alveolitis alérgica (pulmón de granjero).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables que comprenden (o consisten esencialmente en), una concentración adecuada para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, y uno o más vehículos, estabilizadores o excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la azelastina está en forma de disolución y en donde al menos uno de los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es sucralosa disuelta en la disolución. Tales composiciones farmacéuticas de pulverización inhalables cuando se usan con un dispositivo adecuado proporcionan una pulverización fina de los componentes (incluidos los componentes activos y no activos) que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm. Dichas composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables de la presente invención se pueden formular para administración pulmonar usando, por ejemplo, un dispositivo o inhalador adecuado. Adecuadamente, la cantidad de azelastina en tales composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables es de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso y la cantidad de sucralosa en tales composiciones farmacéuticas en aerosol inhalables es de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15% en peso, aunque otras cantidades adecuadas se determinarán fácilmente por el experto normalmente capacitado.

Indicaciones clínicas.

Las composiciones proporcionadas por la presente invención son útiles en métodos para el tratamiento de una variedad de trastornos físicos en animales (particularmente mamíferos, incluidos los humanos) que están predispuestos o padecen un trastorno físico que se puede retrasar, prevenir, curar o tratar de otra manera por la administración de azelastina o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, en realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir tales trastornos físicos, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una o más de las composiciones de la invención a un animal (particularmente un mamífero, incluido un ser humano) que está predispuesto a o sufriendo de tal trastorno físico. Como se usa en este documento, un animal que está "predispuesto a" un trastorno físico se define como un animal que no presenta una pluralidad de síntomas físicos manifiestos del trastorno pero que está genéticamente, fisiológicamente o de otra manera en riesgo de desarrollar el trastorno. En tales situaciones, las composiciones de la presente invención se pueden, por lo tanto, usar profilácticamente como agentes quimiopreventivos para tales trastornos.

Según la invención, un mamífero (preferentemente un humano) que está predispuesto a o sufre una afección física se puede tratar administrando al animal una dosis eficaz de una o más de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Las afecciones físicas tratables con las composiciones y métodos de la presente invención incluyen cualquier afección física que se caracteriza por rinitis alérgica, rinitis vasomotora, y/o conjuntivitis alérgica, enfermedades inflamatorias u obstructivas del tracto respiratorio superior o inferior, que incluyen asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y complicaciones de las mismas tales como hipertensión pulmonar, así como rinitis alérgica y no alérgica, fibrosis cística y alveolitis alérgica (pulmón de granjero), reacciones a alérgenos de plantas o insectos, alérgenos ambientales, estados de alergia ocular (por ejemplo conjuntivitis por alergia primaveral, conjuntivitis perineal alérgica, conjuntivitis papilar alérgica, queratoconjuntivitis vernal o queratoconjuntivitis atópica) y dermatitis irritante, así como otras afecciones similares o relacionadas. Las composiciones de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de síntomas de tales afecciones, y por lo tanto proporcionan alivio sintomático a pacientes que sufren de o tienen predisposición a tales afecciones.

Dosificación.

Como se señaló anteriormente, mediante la invención, se puede administrar una composición que comprende una cantidad eficaz de azelastina o una sal o éster de la misma farmacéuticamente aceptable (p. ej., azelastina HCl), y opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales tales como los descritos en la presente memoria, a un paciente para proporcionar alivio sintomático de una variedad de afecciones, que incluyen rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica, así como las diversas afecciones ampliamente descritas y conocidas en la técnica. Un experto en la técnica apreciará que se puede determinar empíricamente la cantidad o concentración de azelastina (o su sal o éster, que incluye hidrocloruro de azelastina) que constituye “una cantidad eficaz”. Ejemplos no limitantes de cantidades de azelastina (o su sal o éster, que incluye hidrocloruro de azelastina) para uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los descritos en detalle en la presente memoria. También se entenderá que, cuando se administra a un paciente humano, el uso diario total de las composiciones de la presente invención se decidirá o recomendará por el físico, farmacéutico, u otro practicante médico en el ámbito del juicio médico.

Las formulaciones intranasales de esta invención son más eficaces cuando se utiliza el diseño apropiado del producto. El diseño de producto preferido incluye una composición de la invención contenida dentro de un sistema de administración, tal como una botella y una bomba, para la administración nasal de la formulación en una neblina de gotitas de pulverización para cubrir la mucosa de la cavidad nasal durante la administración. Las bombas preferidas para uso en tales productos de la invención son bombas de dosis múltiples medidas; sin embargo, los contenedores de dosis unitarias individuales también son aceptables para administrar la dosis terapéutica de azelastina (o una sal o éster de la misma, incluido el clorhidrato de azelastina) a la cavidad nasal. La selección de la bomba se basa en la

dosis deseada/volumen de rociado y el patrón de rociado apropiado para el suministro local a la mucosa nasal. En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas eficazmente en un paquete que comprende una botella de polietileno de alta densidad equipada con un tapón de rosca, y se suministran mediante una bomba de rociado de dosis medidas diseñada para aplicación intranasal en volúmenes de 0,07 a 0,15 ml como las bombas VP3/140 18/415 o VP3/140F 18/415 Spigot 522 diseñadas por Valois Pharm, Marly le Roi, Francia. Además, las formulaciones intranasales se pueden proporcionar en una forma de dosis unitaria, tal como se describe en la presente memoria.

Las formulaciones oculares de esta invención también son más eficaces cuando se utiliza el diseño apropiado del producto. El diseño de producto preferido incluye una composición de la invención contenida dentro de un sistema de administración, tal como una botella y un cuentagotas, para la administración ocular de la formulación para recubrir el saco conjuntival de los ojos tras la administración. Los envasados preferidos para uso en tales productos de la invención son en múltiples dosis; sin embargo, los contenedores de dosis unitarias individuales también son aceptables para administrar la dosis terapéutica de azelastina (o una sal o éster de la misma, incluido el clorhidrato de azelastina) a los ojos. En ciertas de tales realizaciones de la invención, las composiciones pueden estar contenidas efectivamente en un envase que comprende una botella de polietileno de alta densidad (HDPE) en una capacidad de volumen de 10 ml equipada con un gotero de polietileno de baja densidad y asegurada con un cierre de tapa de HDPE. Además, las formulaciones oculares se pueden proporcionar en una forma de dosis unitaria, tal como se describe en la presente memoria.

Las composiciones adecuadas de la presente invención incluyen aproximadamente 0,1%, aproximadamente 0,125% o aproximadamente 0,15% de azelastina, y aproximadamente 0,05%-0,15% de sucralosa. A continuación se describen ejemplos no limitativos de las composiciones de la presente invención, que comprenden 0,05%, 0,1% o 0,15% de clorhidrato de azelastina, 0,1% a 0,3% de hipromelosa como espesante, 0,05% a 0,15% de sucralosa como edulcorante y agente enmascarante de sabor y/o 0,05% de mentol como agente enmascarante/saborizante. Tales composiciones adecuadas también pueden comprender uno o más agentes activos adicionales tales como los descritos en la presente memoria a las diversas concentraciones y cantidades descritas en la presente memoria. Estas composiciones son bien toleradas a pesar del intenso amargor aportado por la presencia de clorhidrato de azelastina. Por lo tanto, el uso de tales composiciones de la invención proporciona alivio sintomático de la rinitis alérgica, rinitis vasomotora o conjuntivitis alérgica, mientras que mejora significativamente la aceptabilidad y el cumplimiento del paciente.

Tratamiento de los ronquidos.

La presente invención también proporciona un método para tratar el ronquido que en algunos casos elimina el ronquido por completo, y en otros casos reduce la intensidad y la frecuencia de los ronquidos. El tratamiento comprende administrar una dosis prescrita en una o más dosis por día de azelastina o una sal fisiológicamente aceptable de la misma junto con un agente enmascarador del sabor. La azelastina se aplica adecuadamente de forma tópica al conducto nasal, generalmente en forma de un aerosol nasal o en otras formas de administración descritas en la presente memoria. La azelastina se administra en una cantidad efectiva para inhibir los ronquidos y se puede administrar una vez o más de una vez al día. En una realización adecuada, al menos una dosis se administra antes de acostarse. La solicitud de patente internacional publicada nº WO 02/056876 describe composiciones y métodos para el tratamiento del ronquido que se pueden usar en la práctica de la presente invención.

En una realización, la presente invención proporciona una disolución acuosa estéril y estable de azelastina o una o más de sus sales (por ejemplo, azelastina HCl), junto con uno o más agentes enmascaradores del sabor y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, tales como lo descrito en la presente memoria, que se puede usar en forma de gotas, pomadas, cremas, geles, polvos insuflables o, en una forma de realización adecuada, en forma de un aerosol (preferiblemente un aerosol nasal). La pulverización se puede formar mediante el uso de una botella convencional de exprimido por pulverización o un vaporizador de bomba. Además, también es posible utilizar aerosoles de gas comprimido. Por ejemplo, se pueden liberar de 0,03 a 3 mg de base de azelastina por actuación individual.

En ciertas realizaciones de este tipo, las formulaciones de la presente invención para uso en el tratamiento del ronquido comprenden uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, uno o más agentes saborizantes y/o uno o más agentes edulcorantes, o una combinación de dichos agentes. Los ejemplos no limitantes de tales sustancias incluyen los descritos en el presente documento. Por ejemplo, la sucralosa es especialmente eficaz como agente edulcorante y enmascarador del sabor en las composiciones de la presente invención para uso en el tratamiento del ronquido, particularmente cuando se usa en concentraciones de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%, adecuadamente a concentraciones de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,5%, y más adecuadamente a concentraciones de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,2%, y más adecuadamente de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 0,15%, de la composición total.

Los disolventes que se pueden usar para tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes mono y polivalentes alifáticos saturados que contienen 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, etanol. isopropanol, 1,2-propilenglicol, glicerina), poliglicoles líquidos (peso molecular 200 a 600). El disolvente utilizado es adecuadamente agua o mezclas de agua con otros disolventes fisiológicamente aceptables (por ejemplo, los mencionados

anteriormente). Adecuadamente, la cantidad de este último disolvente en la mezcla acuosa no debe exceder el 15% en peso.

Dichas disoluciones o formulaciones pueden contener adecuadamente conservantes y estabilizantes, así como otros excipientes descritos en el presente documento. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo: ácido etilendiaminotetraacético (ácido eidético) y sus sales alcalinas (por ejemplo, sales de dialcal, tales como sal disódica, sal de calcio, sal de calcio-sodio), p-hidroxibenzoatos de alquilo inferior, clorohexidina (por ejemplo, en forma de acetato o gluconato), fenil mercurio borato. Además, es posible, por ejemplo, usar benzoato de sodio (2-etilmercuritio) generalmente conocido como "timerosal" que puede estar presente en una cantidad de 0,001 a 0,05, preferiblemente de 0,005 a 0,02, por ejemplo 0,01% (peso/volumen en formulaciones líquidas, de lo contrario peso/peso). Otros conservantes adecuados son: compuestos de amonio cuaternario farmacéuticamente útiles, por ejemplo cloruro de cetilpiridinio, bromuro de tetradeciltrimetil amonio, generalmente conocido como "cetrimida", bencildimetil-[2-[2-[p-(1, 1, 3, 3-tetrametil-butilo])]fenoxi]etoxi]cloruro de amonio, generalmente conocido como "cloruro de bencetonio" y cloruro de miristilo, picolinio. Cada uno de estos compuestos se puede usar en una concentración de 0,002 a 0,05, por ejemplo, 0,02% (peso/volumen en formulaciones líquidas, de lo contrario peso/peso). Los conservantes preferidos entre los compuestos de amonio cuaternario son cloruro de alquilbencil dimetil amonio y mezclas de los mismos, por ejemplo, los compuestos generalmente conocidos como "cloruro de benzalconio".

Dichas formulaciones de la presente invención para el tratamiento del ronquido (disoluciones, suspensiones y disoluciones o suspensiones aceitosas, pomadas, emulsiones, cremas, geles, aerosoles de dosificación) pueden contener de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 2, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1, o aproximadamente 0,003 a aproximadamente 0,5% (peso/peso) de azelastina (relacionada con la base de azelastina libre). Si la azelastina estuviera presente como una sal, las cantidades deberían recalcularse según sea necesario para dar las cantidades de azelastina, en la forma de ácido libre mostrada anteriomente. En el caso de los polvos, la concentración de azelastina base generalmente es de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 2 por ciento en peso con respecto a las sustancias portadoras sólidas.

En el caso de las disoluciones, la dosis por fosa nasal es, por ejemplo, de 0,01 a 0,2 ml, en particular de 0,05 a 0,15 ml. Dicha dosificación se debe aplicar una o varias veces, preferiblemente de 1 a 5 veces al día (opcionalmente también por hora).

Los componentes ácidos adecuados para las sales de azelastina son, por ejemplo, ácidos hidrófilos (HCl, HBr), ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos), ácido nítrico, ácidos orgánicos mono-, di- o tricarboxílicos de ácidos orgánicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos (ácido embónico, ácido cítrico, ácido tartárico), ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos (por ejemplo ácido canforsulfónico).

También es adecuado agregar sustancias tampón, como el ácido cítrico/hidrogenosulfato de sodio, borato, fosfatos (hidrógeno-ortofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio), trometamol o tampones convencionales equivalentes para, por ejemplo, ajustar la formulación a un valor de pH de 6 a 7,5 preferiblemente de 6,5 a 7,1.

En una realización, el ronquido se trata mediante el uso de una disolución acuosa al 0,1% o al 0,15% de clorhidrato de azelastina, adecuadamente como un aerosol nasal. La pulverización se mide para suministrar aproximadamente 137 µg de clorhidrato de azelastina (equivalente a 125 µg de base de azelastina).

Además de azelastina, las composiciones útiles para tratar el ronquido también pueden contener opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, como los descritos en la presente memoria. Además, las composiciones para el tratamiento del ronquido también pueden comprender otros sedantes o ayudas para dormir para ayudar al usuario a quedarse dormido. Los sedantes y auxiliares para dormir adecuados incluyen, entre otros, melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), un agonista de la melatonina, GABA (ácido gamma-amino-butírico), otros antihistamínicos (por ejemplo, benocten y olopatadina), benzodiazepinas (por ejemplo, midazolam, diazepam), diazepinas, fenobarbituratos, difenhidraminas o metiazoles. Otras ayudas adecuadas para el sueño incluyen extractos de plantas como: Valeriana officinalis, Lavandula angustifolia, Humulus lupulus, Passiflora encarnado, Ocimum basilicum, Nardostachysjatamamsi, Hypericum perforatum, Corydalis cava, Daliva miltiorrhiza, Cyperipedium pubescens, Cymbopogon flexuosus, Melissa officiinalis, Monarda didymia, Citrus aurantii, Psicidia piscioula, y similares.

Ejemplos.

Ejemplo 1: disolución nasal de clorhidrato de azelastina.

En una composición ejemplar de la invención, se preparó una formulación de aerosol nasal que contenía clorhidrato de azelastina usando hipromelosa como espesante, sorbitol como agente de isotonicidad y edulcorante, y sucralosa como edulcorante y agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,150
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetado disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato sódico, USP, dihidratado	0,068
Sucralosa, NF	0,150
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la composición se filtró y se envasó en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprende una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para aplicación intranasal en un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se administraron una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día o según lo prescrito.

Ejemplo 2: disolución nasal de clorhidrato de azelastina.

En otra composición ejemplar proporcionada por la presente invención, se preparó una formulación de aerosol nasal que contenía clorhidrato de azelastina usando hipromelosa como espesante y sucralosa y mentol como agentes enmascaradores del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,100
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,300
Edetado disódico, USP	0,050
Citrato sódico, USP, dihidratado	0,068
Sucralosa, NF	0,050
Propilén glicol, USP	1,895
Mentol, USP	0,050
Cloruro de benzalconio 50%, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la composición se filtró y se envasó en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprende una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para aplicación intranasal en un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se administraron una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día o según lo prescrito.

Ejemplo 3: disolución nasal de clorhidrato de azelastina.

En otra composición ejemplar de la invención, se preparó una formulación de aerosol nasal que contenía hidrocloruro de azelastina usando hipromelosa como espesante, cloruro de sodio como agente de isotonicidad y sucralosa como edulcorante y agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,100
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetado disódico, USP	0,050
Ácido cítrico anhidro, USP	0,044
Fosfato sódico dibásico heptahidratado, USP	0,486
Cloruro sódico, USP	0,687
Sucralosa, NF	0,150
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la composición se filtró y se envasó en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprende una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para aplicación intranasal en un volumen de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se administraron una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal aproximadamente dos veces por día, o según lo prescrito.

Ejemplo 4: disolución ocular de clorhidrato de azelastina.

En otra composición ejemplar proporcionada por la presente invención, se preparó una formulación ocular que contenía clorhidrato de azelastina usando hipromelosa como espesante, sorbitol como agente de isotonicidad y sucralosa como agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,050
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sucralosa, NF	0,150
Disolución de sorbitol 70%, USP	6,667
Cloruro de benzalconio 50%, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la composición se filtró asépticamente y se envasó en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con puntas de gotero de polietileno de baja densidad y una tapa protectora de polietileno de alta densidad. Los goteros fueron diseñados para el suministro de aproximadamente 0,03 ml por gota. Para su uso, se instiló una gota en cada ojo afectado dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 5: análisis del sabor amargo descriptivo sensorial del aerosol nasal de astelina.

Para determinar la eficacia de los agentes enmascaradores para mejorar el sabor del Astelin® Nasal Spray, se realizó una evaluación sensorial de varias formulaciones. Las pruebas se llevaron a cabo a través de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la comparabilidad entre la formulación Astelin® Nasal Spray aprobada actualmente por la FDA y varias formulaciones de aerosol nasal de hidrocloruro de azelastina endulzado. El objetivo del estudio fue determinar si una formulación azucarada de clorhidrato de azelastina (que contiene 137 µg de azelastina HCl), que incluya 0,15% de sucralosa como agente para enmascarar el sabor, es equivalente en eficacia y seguridad a la formulación aprobada actualmente de Astelin® Nasal Spray (también contiene 137 µg de azelastina HCl).

Metodología:

Panelistas: doce panelistas descriptivos altamente capacitados liderados por un líder de panel.

Análisis de datos: los datos se ingresaron en una hoja de cálculo de Excel y se verificaron para valorar su exactitud. Se realizó un análisis con los datos utilizando ANOVA y Duncan significa separación a un nivel de confianza del 95% con SPSS 13.0 para Windows.

Metodología: los panelistas midieron la amargura, observaron otros sabores percibidos y observaron el tiempo que duró la amargura en la garganta.

Todas las disoluciones fueron preparadas con Milli-Q Water.

Disoluciones estándar.

0,05% cafeína, amargor 2

0,08% cafeína, amargor 5

0,11% de cafeína, amargor 7,5.

Las muestras de prueba se codificaron con números aleatorios de tres dígitos. Los panelistas anotaron muestras en las papeletas de forma individual. Las muestras fueron evaluadas por panelistas utilizando una escala de intensidad de 15 puntos dividida en incrementos de 0,1 puntos con cero que indica un efecto no medible y 15 que indica un efecto extremadamente fuerte.

Identificación de producto:

(1) Lote de aerosol nasal Astelin n° 1326 (dos pulverizaciones) (clorhidrato de azelastina, 137 µg de azelastina HCl por dos pulverizaciones).

(2) Lote de aerosol nasal Astelin n° 1326 (cuatro pulverizaciones) (clorhidrato de azelastina, 137 µg de azelastina HCl por dos pulverizaciones).

(3) Lote de aerosol nasal Astelin nº 03-33-01c (dos pulverizaciones) (disolución de clorhidrato de azelastina al 0,1% p/v formulación en investigación con sorbitol y alta concentración de sucralosa, 137 µg de azelastina HCl por dos pulverizaciones).

(4) Lote de aerosol nasal Astelin nº 03-33-01c (cuatro pulverizaciones) (disolución de clorhidrato de azelastina al 0,1% p/v formulación en investigación con sorbitol y alta concentración de sucralosa, 137 µg de azelastina HCl por dos pulverizaciones).

Resultados y discusión.

(A) Formulación comercial (formulación comercial estándar de clorhidrato de azelastina).

Esta muestra y la muestra 1326 cuatro pulverizaciones mostraron la mayor amargura con molestias nasales que se presentaron entre leves y moderadas. La amargura fue más intensa en aquellos que experimentaron más drenaje. Sin embargo, la amargura se disipó en 30 minutos para la mayoría de los panelistas. Un par de panelistas experimentaron cierta amargura residual durante 2 a 3 horas después de la prueba. La incomodidad nasal se describió predominantemente como hormigueo, enfriamiento o ardor leve.

(B) Muestra 1326 cuatro pulverizaciones.

Esta muestra y la formulación comercial mostraron la mayor amargura con malestar nasal que fue entre leve y moderado. Varios panelistas describieron esta muestra como similar o idéntica a la formulación comercial. Al igual que con la formulación comercial, la mayoría de los panelistas no notaron ninguna amargura después de 30 minutos.

(C) Muestra 1326 dos pulverizaciones.

Esta muestra fue significativamente menos amarga que la formulación comercial con cuatro pulverizaciones. Además, la molestia nasal se redujo y se describió como leve. Para la mayoría, la amargura duró menos de 30 minutos. Algunos panelistas cuestionaron la eficacia de dos pulverizaciones comparado con cuatro pulverizaciones.

(D) Muestra 03-33-01c cuatro pulverizaciones.

Si bien esta muestra también fue significativamente menos amarga que la formulación comercial con cuatro pulverizaciones, la dulzura fue notable. La molestia nasal se describió como leve y similar a la muestra 1326, dos pulverizaciones y 03-33-01c dos pulverizaciones. La mayoría de los panelistas describieron esta muestra como más dulce que amarga. A medida que experimentaron el drenaje, el sabor dulce se intensificó sobreponiendo cualquier

amargura. Tanto los sabores dulces como los amargos se disiparon en una hora.

(E) Muestra 03-33-01c dos pulverizaciones.

Esta muestra exhibió la menor amargura. Aunque los panelistas notaron un ligero dulzor en esta muestra, no fue tan fuerte como cuando se usaron cuatro pulverizaciones. La dulzura no anuló la ligera amargura como lo hizo cuando se usaron cuatro pulverizaciones. La molestia nasal fue descrita como leve. Lo más indicado fue que no tiene sabor amargo ni dulce después de 30 minutos. La amargura se desvaneció más rápido que el dulzor. Al igual que con la muestra 1326 dos pulverizaciones, algunos panelistas cuestionaron la eficacia de dos pulverizaciones comparado con cuatro.

Preferencias de los panelistas.

De las cuatro muestras de prueba, 4 de los 11 panelistas clasificaron 03-33-01c dos pulverizaciones como su primera opción. Cuatro panelistas lo clasificaron como su segunda opción. Les gustó el ligero dulzor que enmascaraba la amargura; sin embargo, varios cuestionaron si dos pulverizaciones eran tan eficaces como cuatro.

Cuatro de los once panelistas eligieron 03-33-01c cuatro sprays como su primera opción con cuatro indicando que sería su segunda opción. Nuevamente, prefirieron el sabor dulce que enmascaraba la amargura y sentían que era eficaz.

Tres de los once panelistas eligieron 1326 dos pulverizaciones como su primera opción, y uno lo eligió como una segunda opción. A algunos no les gustaba el dulzor y preferían una ligera amargura. Algunos cuestionaron la eficacia de dos pulverizaciones.

Ningún panelista clasificó 1326 cuatro pulverizaciones como su primera opción. Un panelista lo eligió como su segunda opción porque no le gustaba nada el sabor dulce.

Conclusiones.

Los panelistas reconocieron la formulación comercial y muestra 1326 cuatro pulverizaciones como iguales.

El uso de dos pulverizaciones de la muestra 1326 ayudó significativamente con la amargura y el malestar nasal.

Las muestras 03-33-01c fueron significativamente menos amargas y dieron menos molestias nasales que la formulación comercial.

Las muestras 03-33-01c fueron igualmente preferidas debido al dulzor del enmascaramiento.

Ejemplo 6: disolución ocular libre de conservante para dosis unitarias.

Una composición ejemplar proporcionada por la presente invención, es una formulación de dosificación líquida que contiene clorhidrato de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante y sucralosa y mentol como agente enmascarador del sabor en los intervalos que se proporcionan a continuación:

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,0500-0,150
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,300
Edetato disódico, USP	0,050
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Sucralosa, NF	0,050-0,150
Propilén glicol, USP	1,895
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se filtra y se envasa en recipientes de polietileno de alta densidad. Se llena un volumen de dosis unitaria aproximado de aproximadamente 0,25 ml a 1 ml en el recipiente que tiene una capacidad de aproximadamente 1 ml. El uso de un solo contenedor de dosis unitaria elimina las preocupaciones de contaminación y proporciona la comodidad de la portabilidad.

Ejemplo 7: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que contiene esteroides.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante, esteroide y sucralosa como edulcorante y agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona)	0,01-2,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0.025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se envasa en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprenden una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 8: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende un antagonista de leucotrieno.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante, un antagonista de leucotrieno y sucralosa como edulcorante y como agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
Leucotrieno antagonista (montelukast)	0,1-5,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se envasa en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprenden una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 9: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que contiene descongestionante.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina

preparada usando hipromelosa como espesante, descongestionante y sucralosa como edulcorante y agente enmascarador del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
Descongestionante (pseudoefedrina o fenilefrina)	0,1-2,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Opcionalmente, sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se envasa en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprenden una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 10: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende AINE.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante, un AINE y sucralosa como edulcorante y como agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
AINE (ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco o naproxeno)	0,1-10,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Opcionalmente, sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se envasa en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprenden una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 11: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que contiene esteroides y descongestionantes.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante, esteroide, descongestionante y sucralosa como edulcorante y agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona)	0,01-2,0
Descongestionante (pseudoefedrina o fenilefrina)	0,1-1,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Opcionalmente, sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la composición se envasa en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprenden una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

Ejemplo 12: disolución nasal de clorhidrato de azelastina que comprende antagonistas de esteroides y leucotrienos.

Una composición ejemplar de la invención es una formulación en aerosol nasal que contiene hidrocloruro de azelastina preparada usando hipromelosa como espesante, esteroide, antagonista de leucotrienos y sucralosa como edulcorante y agente de enmascaramiento del sabor.

Ingrediente	%
Clorhidrato de azelastina	0,05-0,150
Esteroides (fluticasona, mometasona, dexametasona beloxil, loteprednol, budesonida o triamcinolona)	0,01-2,0
Leucotrienos antagonistas (montelukast)	0,1-5,0
Hipromelosa 2900,USP 4000	0,100
Edetato disódico, USP	0,050
Sorbitol 70%, USP	6,400
Citrato de sodio, USP, dihidratado	0,068
Opcionalmente, sucralosa, NF	0,1-0,15
Cloruro de benzalconio 50% disolución, NF	0,025
Agua purificada o desionizada	Q.S. hasta 100%

Después de la preparación, la disolución se envasó en botellas de polietileno de alta densidad equipadas con un tapón de rosca y que comprendían una bomba de pulverización de dosis medida VP3 diseñada para la aplicación intranasal de aproximadamente 0,14 ml (Valois). Para su uso, se pueden administrar una o dos pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día, o según lo prescrito.

La presente invención se ha descrito con referencia a ciertas realizaciones de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende azelastina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, en una concentración de 0,005% a 5,0% en peso, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde al menos uno de dichos vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables es la sucralosa presente en una concentración de 0,001% a 1% (p/v), en donde dicha sucralosa enmascara el sabor de dicha azelastina o sal o éster de la misma, de modo que la sensación de sabor amargo de un paciente causada por la administración de dicho producto farmacéutico a dicho paciente se reduce o elimina.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que sucralosa está presente en una concentración de 0,01% a 0,5% (p/v).

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que sucralosa está presente en una concentración de 0,05% a 0,15% (p/v).

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición se formula para administración ocular.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en una polivinilpirrolidona, un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa e hipromelosa, carragenina, goma guar, un alginato, un carbómero, un polietilenglicol, un alcohol polivinílico y goma de xantano que reducen o previenen el goteo postnasal de dicha composición en la faringe durante la administración intranasal u ocular de la composición.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que dicho agente que aumenta la viscosidad es hipromelosa.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en uno o más disolventes, uno o más conservantes, uno o más estabilizantes, uno o más agentes que mejoran la solubilidad, uno o más agentes de isotonicidad , y uno o más tampones.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende preferiblemente clorhidrato de azelastina a una concentración de 0,05% a 0,15% (p/v); y que comprende además de 0,001% a 5,00% (p/v) de un polímero soluble en agua; de 0,01% a 0,1% (p/v) de edetato de disodio; de 0,001% a 0,5% (p/v) de cloruro de benzalconio; una cantidad suficiente de un tampón farmacéuticamente aceptable para mantener el pH de la composición dentro de un intervalo de 4,5 a 7,4; una cantidad suficiente de un agente de isotonicidad para producir una osmolalidad de 220 mosmol/kg a 350 msomol/kg; y agua QS.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que dicho polímero soluble en agua es hipromelosa, presente en dicha composición en una concentración de 0,1% a 0,3% (p/v).

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 y 8 en una cantidad eficaz para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno físico seleccionado del grupo que consiste en rinitis alérgica, rinitis vasomotora no alérgica y conjuntivitis alérgica en un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano que sufre o está predispuesto al mismo.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica es una composición farmacéutica líquida, de dosis unitaria, que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de azelastina presente en una concentración de 0,05% a 5,0% en peso, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, dicha sucralosa está presente en una concentración de 0,05% a 0,15% en peso, en donde dicha composición está libre, o sustancialmente libre de conservantes, y en donde dicha composición se proporciona en un recipiente de dosis única.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicha azelastina está presente en dicha composición a una concentración de 0,1% en peso y dicha sucralosa está presente en dicha composición a una concentración de 0,15% en peso.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicha azelastina está presente en dicha composición a una concentración de 0,125% a 0,15% en peso y dicha sucralosa está presente en dicha composición a una concentración de 0,05% a 0,15% en peso.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicha azelastina está presente en dicha composición a una concentración de 0,15% en peso y dicha sucralosa está presente en dicha composición a una concentración de 0,15% en peso.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho contenedor de dosis unitaria única comprende polietileno de alta densidad.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho recipiente de dosis unitaria única es un recipiente de polietileno de alta densidad de sellado por soplado-llenado con una capacidad de volumen de 1,0 ml.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicha composición está formulada como una formulación líquida en forma de un aerosol nasal o gotas nasales.