(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 722 926**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013** **PCT/EP2013/076486**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14095602**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013** **E 13803046 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2931249**

(54) Título: **Combinación de levocabastina y furoato de fluticasona para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o alérgicas**

(30) Prioridad:

17.12.2012 US 201261737927 P
20.08.2013 US 201361867794 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.08.2019

(73) Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

IGNAR, DIANE MICHELE y
LEVIN, DAREN SCOTT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 722 926 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

Combinación de levocabastina y furoato de fluticasona para el tratamiento de condiciones inflamatorias y/o alérgicas

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto glucocorticoide antiinflamatorio de la serie de androstano y levocabastina, un antagonista H_1/antialérgico. La presente invención también se refiere a usos terapéuticos de los mismos, particularmente para el tratamiento de condiciones inflamatorias y alérgicas, específicamente rinitis.

Muchos millones de individuos sufren de rinitis alérgica estacional y perenne en todo el mundo. Los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne incluyen comezón nasal, congestión, rinorrea, estornudos y ojos llorosos. La rinitis alérgica estacional se conoce comúnmente como "fiebre del heno". Es causada por los alérgenos que están presentes en el aire en épocas específicas del año, por ejemplo el polen de los árboles durante la primavera y el verano. La rinitis alérgica perenne es causada por alérgenos que están presentes en el medio ambiente durante todo el año, por ejemplo ácaros del polvo, mohos, mildiu y caspa de mascotas.

La mayoría de los enfermos de rinitis alérgica reportan síntomas nasales (congestión, estornudos, comezón y rinorrea) y síntomas oculares (enrojecimiento, ojos llorosos, comezón y ardor) que afectan la calidad de vida y también pueden asociarse con costes sanitarios sustanciales (por ejemplo, exacerbaciones de la sinusitis y asma, pólipos nasales, deficiencia auditiva, etcétera) y otros impactos económicos (por ejemplo, menos productividad del trabajo) si no se tratan adecuadamente.

El objeto del tratamiento de la rinitis alérgica es controlar las manifestaciones agudas y crónicas del trastorno minimizando los síntomas asociados y mejorar la calidad de vida. Para lograr esto, las recomendaciones actuales de tratamiento incluyen evitar los alérgenos, inmunoterapia y/o farmacoterapia. La evitación es difícil de lograr para los alérgenos más comunes (por ejemplo polen, ácaros del polvo). La inmunoterapia es un tratamiento crónico efectivo en algunos pacientes, pero requiere mucho tiempo, es inconveniente y tiene efectos adversos potencialmente graves (como reacciones locales grandes y anafilaxia). Las opciones de farmacoterapia actuales incluyen corticosteroides intranasales, antihistamínicos orales e intranasales (AH), medicamentos antiinflamatorios no esteroides y descongestivos.

Para formular una composición nasal farmacéutica efectiva, el medicamento debe administrarse fácilmente a todas las porciones de las fosas nasales (los tejidos diana) donde realiza su función farmacológica. Además, el medicamento debe permanecer en contacto con los tejidos diana durante período de tiempo relativamente largos. Cuanto más tiempo el medicamento permanece en contacto con los tejidos diana, mayor será la efectividad y, por lo tanto el medicamento debe ser capaz de resistir las fuerzas en las fosas nasales que funcionan para eliminar las partículas de la nariz. Dichas fuerzas, denominadas "depuración mucociliar", se reconocen como extremadamente efectivas para eliminar partículas de la nariz de manera rápida, por ejemplo, dentro de los 10 a 30 minutos a partir del momento en que las partículas ingresan a la nariz.

Otras características deseadas de una composición nasal son que no debe contener ingredientes que causen incomodidad al usuario, que tenga propiedades de estabilidad y vida útil satisfactorias, y que no incluya constituyentes que se consideran perjudiciales para el medio ambiente, por ejemplo los agotadores del ozono. En el caso de la administración de glucocorticoides, se debe minimizar preferentemente el potencial de cualesquiera efectos secundarios indeseables.

Los glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias son conocidos y se utilizan ampliamente para el tratamiento de desórdenes inflamatorios o trastornos como el asma y la rinitis.

Los corticosteroides inhalados incluyen ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster del 17,21-dipropionato), propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetónido de triamcinolona, rofleponida y ciclesonida. Los glucocorticoides inhalados también se divulgan en los documentos WO02/12265, WO02/12266, WO05/005452, WO05/005451 y WO02/088167.

El documento WO02/12265 divulga el éster 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotioico S-fluorometil éster, conocido por el nombre genérico furoato de fluticasona.

Los antagonistas H_1/antialérgicos (también conocidos como antihistamínicos) son conocidos y se pueden utilizar en aspersores nasales y gotas para los ojos para tratar condiciones relacionadas con la alergia, como la rinitis alérgica estacional y en el tratamiento de la comezón del ojo asociada con la conjuntivitis alérgica. Los antihistamínicos pueden ser derivados como antihistamínicos de primera, segunda o tercera generación.

Los antihistamínicos de primera generación h_1 incluyen piperoxano, etilendiaminas (por ejemplo, mepiramina, pirilamina, y antazolina), etanolaminas (por ejemplo, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, y dimenhidrinato), alquilaminas (por ejemplo, feniramina, clorenamina (clofeniramina), dexclofenamina, bromfeniramina y triprolidina), piperazinas (por ejemplo ciclizina, hidroxizina y meclizina), y tricíclicos (por ejemplo, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina y azatadina).

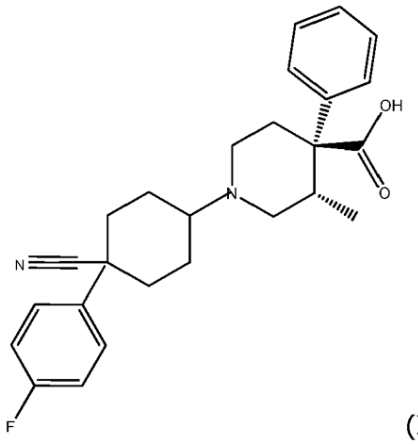
Los antihistamínicos de segunda generación incluyen medicamentos sistémicos (por ejemplo, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina y terfenadina) y medicamentos tópicos (por ejemplo, azelastina, levocabastina y olopatidina). Se sabe que la levocabastina, generalmente como la sal de hidrocloruro, por ejemplo, como se divulgó en el documento US 3.813.384, se puede administrar como un aspersor nasal para tratar condiciones como la rinitis. Las formulaciones comercialmente disponibles de levocabastina típicamente se dirigen a la administración dos veces al día.

Los antihistamínicos de tercera generación incluyen levocetirizina, desloratidina y fexofenadina.

Han Demin y otros (ORL, Journal of oto-rhino-laryngology and its related specialities, 2011,vol 73, nr.5, pg.260-265) divulga el estudio comparativo del aspersor nasal de azelastina de 0,1% versus el aspersor nasal de levocabastina de 0,05% en pacientes con rinitis alérgica. En el documento US 2002/0165211 se divulga una formulación farmacéutica nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica que comprende furoato de fluticasona y su uso potencial en combinación con un antihistamínico o un antialérgico.

Ahora se han identificado nuevas formulaciones que comprenden un corticosteroide y un antagonista del receptor H_1. Dichas formulaciones son adecuadas para la administración intranasal y pueden tener ventajas sobre las formulaciones ya conocidas.

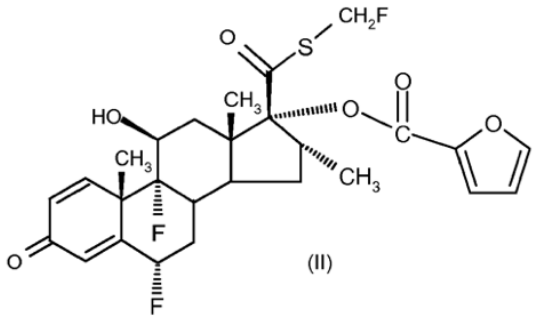
De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende levocabastina o una sal de la misma y furoato de fluticasona (FF). La levocabastina tiene la fórmula química (I)



(I)

y el nombre químico es ácido (3S,4R)-1-[4-ciano-4-(4-fluorofenil)ciclohexil]-3-metil-4-fenilpiperidina-4-carboxílico.

El furoato de fluticasona tiene la fórmula química (II)



(II)

y el nombre químico es ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-ácido carbotioico S-fluorometil éster.

Una formulación de acuerdo con la presente invención puede demostrar excelentes propiedades antiinflamatorias, antialérgicas y de tolerabilidad. La formulación también puede demostrar un inicio de acción rápido y una eficacia mejorada en comparación con la monoterapia de corticosteroides intranasales y puede ser susceptible de administración una vez al día. Además, la combinación puede permitir que se utilice una dosis diaria más baja de uno o de ambos de los componentes lo que conduce a un mejor perfil tolerabilidad/evento adverso. La formulación puede reducir o eliminar el perfil de sabor negativo asociado con otros antihistamínicos intranasales.

La levocabastina puede formar sales con ácidos, por ejemplo, un ácido inorgánico, como un ácido hidrohálico, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico y ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o un ácido orgánico, tal como por ejemplo, ácido propanoico, 2-hidroxiacético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, propanodioico,

butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxibutano-dioico, 2,3-dihidroxibutanodioico, 2-hidroxi-1,2,3propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, α-hidroxibencenoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilobencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, o 4-amino-2-acido hidroxibenzoico.

En una realización la levocabastina se emplea como clorhidrato.

En un aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica en la que tanto el furoato de fluticasona como la levocabastina o una sal de la misma (por ejemplo, el hidrocloruro) están presentes en forma de partículas en suspensión. En un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que es una formulación farmacéutica acuosa.

En un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica adecuada para administración intranasal.

En algunas realizaciones, la formulación contendrá uno o más agentes de suspensión.

En algunas realizaciones, la formulación contendrá uno o más conservantes.

En algunas realizaciones, la formulación contendrá uno o más agentes humectantes.

En algunas realizaciones, la formulación contendrá uno o más agentes ajustadores de isotonicidad. En algunas realizaciones la formulación contendrá un tampón.

En algunas realizaciones, la formulación contendrá uno o más agentes que enmascaran el sabor.

Se apreciará que las formulaciones de la invención pueden contener uno o más distintos tipos de excipientes.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

(i) una suspensión acuosa de levocabastina o una sal de la misma;

(ii) una suspensión acuosa de furoato de fluticasona;

(iii) uno o más agentes de suspensión;

(iv) uno o más conservantes;

(v) uno o más agentes humectantes;

(vi) un tampón;

(vii) uno o más agentes ajustadores de isotonicidad; y opcionalmente

(viii) uno o más agentes enmascaradores del sabor.

En otro aspecto de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que está libre de conservante.

Las formulaciones de la presente invención se pueden estabilizar mediante la selección apropiada de pH. Típicamente, el pH se ajustará de 3,0 a 8,0, en una realización de 6,0 a 8,0, por ejemplo alrededor de 7.

Ejemplos de materiales farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para ajustar el pH de la formulación, si se requieren, incluyen ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio. También es posible añadir a las formulaciones sustancias tampones tales como tampón de ácido cítrico/hidrogenosulfato borato de sodio, tampón de ácido cítrico/citrato, fosfatos, como fosfato disódico o fosfato monosódico, hidrogenoortofosfato de sodio, o hidrogenofosfato disódico, trometamol o tampones convencionales equivalentes con el fin de ajustar el valor de pH de la formulación. En una realización el tampón comprende un tampónde fosfato, por ejemplo fosfato disódico o fosfato monosódico.

El componente acuoso es deseablemente una calidad de agua de alto grado, por ejemplo agua purificada.

El furoato de fluticasona y los ingredientes farmacéuticos activos (API) de levocabastina tendrán cada uno adecuadamente el promedio del diámetro de masa (MMD) inferior a 20 µm, en una realización entre 0,5-10 µm, por ejemplo entre 1-5 µm. Si es necesaria la reducción del tamaño de partícula, esto puede lograrse por ejemplo mediante técnicas tales como micronización y/o microfluidización.

En una realización los MMD están entre 2-4 µm.

En algunas realizaciones, si es necesario, la reducción del tamaño de partícula se puede lograr mediante micronización.

En otras realizaciones, la reducción del tamaño de partícula se puede lograr mediante microfluidización.

En una realización, las partículas serán cristalinas, preparadas por ejemplo mediante un proceso que comprende mezclar en una celda de flujo continuo en presencia de radiación ultrasónica una solución fluida de furoato de fluticasona o levocabastina en un solvente líquido con un antidisolvente líquido fluyente para dicho medicamento (por ejemplo, como se describe en el documento WO00/38811).

En las formulaciones farmacéuticas de la invención, el furoato de fluticasona puede estar presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,005% a 1% (p/p), en una realización de 0,01% a 0,5% (p/p), por ejemplo de 0,05 a 0,1% (p/p) con base en el peso total de la formulación. Típicamente, 50 µl de la suspensión contendrán 27,5 µg de furoato de fluticasona.

En las formulaciones farmacéuticas de la invención, la levocabastina (el compuesto de fórmula (I)), o una sal de la misma, puede estar presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,0005% a 2% (p/p), en una realización de 0,01% a 0,6% (p/p), por ejemplo de 0,1 a 0,3% (p/p) con base en el peso total de la formulación. Típicamente, 50 µl de suspensión contendrán 50 µg de levocabastina

Ejemplos de agentes de suspensión incluyen celulosa, carboximetilcelulosa, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa, hipromelosa y polietilenglicoles. En una realización, el agente de suspensión será celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, por ejemplo utilizado como el producto de marca Avicel RC591 (que típicamente contiene 87-91% de celulosa microcristalina y 9-13% de carboximetilcelulosa sódica) o Avicel CL611. En una realización la celulosa microcristalina en partículas tiene un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 100 µm. Se considera que Avicel RC591 actúa como un agente de suspensión al impartir propiedades tixotrópicas a la formulación, en la que la formulación puede convertirse en una suspensión estable al ser mezclada, agitada o alterada de otro modo.

En algunas realizaciones, la naturaleza tixotrópica del agente de suspensión asegurará que la formulación asuma una apariencia similar al gel en reposo, en la que el medicamento en partículas se dispersa y se suspende de manera uniforme sustancialmente, caracterizado por un alto valor de viscosidad. Una vez que la composición se someta a fuerzas transversales, como las causadas por la agitación antes de la pulverización, la viscosidad de la formulación disminuirá a tal nivel para permitir que fluya fácilmente a través del dispositivo del aspersor y salga como una aspersión de partículas finas en una niebla. Estas partículas serán capaces de infiltrarse en las superficies mucosas de las regiones anteriores de la nariz (fosas nasales frontales), el seno frontal, los senos maxilares y los cornetes que recubren las conchas de las fosas nasales. Una vez depositada, la viscosidad de la formulación aumentará a un nivel suficiente para asumir su apariencia similar al gel y resistirá la eliminación de las fosas nasales por las fuerzas mucocilares inherentes que están presentes en las fosas nasales.

Cuando la formulación de la presente invención comprende un agente de suspensión, se añadirá deseablemente en una cantidad adecuada para lograr esta función. En algunas realizaciones el agente de suspensión estará presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,1 a 5% (p/p), por ejemplo, 1,5% (p/p), con base en el peso total de la formulación.

Para propósitos de estabilidad, la formulación de la presente invención puede protegerse de contaminación y crecimiento microbianos mediante la inclusión de un conservante. Ejemplos de agentes farmacéuticamente aceptables antimicrobianos o conservantes que se pueden utilizar en la formulación incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio y cloruro de miristil picolinio), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, feniletil alcohol y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico), agentes quelantes como edetato disódico (EDTA) y otros agentes antimicrobianos como la clorhexidina (por ejemplo, en forma de acetato o gluconato), sorbato potásico, clorocresol, ácido sórbico y sus sales, polimixina, metilparabeno y propilparabeno.

En algunas realizaciones, el conservante puede comprender edetato disódico (EDTA), que puede estar presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,001 a 1 % (p/p), por ejemplo alrededor de 0,015 % (p/p), con base en el peso total de la formulación.

En algunas realizaciones, el conservante puede comprender cloruro de benzalconio (BKC), que puede estar presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,001 a 1% (p/p), por ejemplo alrededor de 0,015% (p/p), con base en el peso total de la formulación.

En algunas realizaciones, el conservante puede comprender edetato disódico y cloruro de benzalconio o edetato disódico y sorbato potásico, en una realización cloruro potásico y/o edetato disódico. En otra realización, el conservante comprende edetato disódico y cloruro de benzalconio.

Las formulaciones, por ejemplo las formulaciones nasales que contienen un medicamento suspendido pueden contener un agente humectante farmacéuticamente aceptable que funciona para humedecer las partículas del medicamento para facilitar la dispersión de la misma en la fase acuosa de la composición. Es deseable que la cantidad de agente humectante utilizado no cause la formación de espuma durante la mezcla.

Se apreciará que se puede utilizar cualquier agente que sea efectivo para humedecer las partículas y que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes humectantes que se pueden utilizar son alcoholes grasos, ésteres y éteres. En una realización el agente humectante es un surfactante no iónico hidrofílico, por ejemplo, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (suministrado como el producto de marca Polysorbate 80).

Cuando la formulación de la presente invención comprende un agente humectante, se añadirá deseablemente en una cantidad suficiente para lograr esta función. En una realización, el agente humectante puede estar presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,001 a 0,05 % (p/p), por ejemplo, 0,025 % (p/p), con base en el peso total de la formulación.

La presencia de un agente de regulación de isotonicidad es lograr la isotonicidad con los fluidos corporales, por ejemplo los fluidos de la fosa nasal, lo que resulta en niveles reducidos de irritación asociados con muchas formulaciones nasales. Ejemplos de agentes de regulación de isotonicidad adecuados son glucosa, glicerina, sorbitol, cloruro de sodio, dextrosa y cloruro de calcio. En una realización el agente de regulación de la isotonicidad puede ser dextrosa, por ejemplo dextrosa anhidra.

Cuando la formulación de la presente invención comprende un agente de regulación de isotonicidad, se añadirá deseablemente en una cantidad suficiente para lograr esta función, en una realización el agente de regulación de isotonicidad estará presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,1 a 10 % (p/p), por ejemplo 5,0 % p/p, con base en el peso total de la formulación.

Sustancias auxiliares adicionales que pueden utilizarse, por ejemplo, para las formulaciones de la invención son: polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos grasos de sorbitán como trioleato de sorbitán, éster de ácido graso de sorbitán polietoxilado (por ejemplo, trioleato de sorbitán polietoxilado), oleato de sorbimacrogol, anfotensidos sintéticos (tritones), éteres de óxido de etileno de productos de condensación de octilfenolformaldehído, fosfátidos tales como lecitina, grasas polietoxiladas, oleotriglicéridos polietoxilados y alcoholes grasos polietoxilados. En este contexto, polietoxilado significa que las sustancias relevantes contienen cadenas de polioxietileno, cuyo grado de polimerización es generalmente entre 2 a 40, en particular entre 10 a 20. Se usan estas sustancias generalmente para mejorar la solubilidad del componente levocabastina.

Las formulaciones de la presente invención también pueden contener otros excipientes y/o portadores que reducen la cantidad de goteo posnasal, y/o minimizan o enmascaran el sabor amargo.

Ejemplos de agentes enmascaradores del sabor incluyen sucralosa, sacarosa, sacarina o una sale de la misma, fructosa, dextrosa, jarabe de maíz, aspartamo, acesulfamo-K, xilitol, sorbitol, eritritol, glicirricinato de amonio, taumatina, neotame, manitol, mentol, aceite de eucalipto, alcanfor, un agente aromatizante natural, un agente aromatizante artificial y combinaciones del mismo. En una realización, el agente enmascarador del sabor es sucralosa y/o mentol.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender además uno o más excipientes. Por el término "excipiente", como se usa en el presente documento, se entiende que significa materiales sustancialmente inertes que no son tóxicos y no interactúan con otros componentes de una composición de manera perjudicial, incluyendo, entre otros, grados farmacéuticos de: carbohidratos, orgánicos y sales inorgánicas, polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes humectantes, emulsionantes, surfactantes, poloxámeros, plurónicos y resinas de intercambio iónico, y combinaciones de los mismos, una lista no exhaustiva de ejemplos de los cuales se proporciona a continuación:

Carbohidratos, que incluyen: monosacáridos, como, entre otros, fructosa; disacáridos, tales como, entre otros la lactosa, y combinaciones y derivados de las mismas; polisacáridos, tales como, entre otros, celulosa y combinaciones y derivados de los mismos; oligosacáridos, tales como, entre otros, dextrinos, y combinaciones y derivados de los mismos; polioles, tales como, entre otros el sorbitol, y combinaciones y derivados de los mismos;

Sales orgánicas e inorgánicas, que incluyen, entre otras, fosfatos de sodio o calcio, estearato de magnesio y combinaciones y derivados de los mismos;

Polímeros, que incluyen: polímeros naturales de proteínas biodegradables que incluyen, entre otros, gelatina y combinaciones y derivados de los mismos;

Polímeros naturales de polisacáridos biodegradables que incluyen, entre otros, quitina y almidón, almidón reticulado y combinaciones y derivados de los mismos;

Polímeros semisintéticos biodegradables que incluyen, entre otros, derivados de quitosano;

Polímeros sintéticos biodegradables que incluyen entre otros polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos que incluyen entre otros alcohol polivinílico y sus combinaciones y derivados de los mismos;

Aminoácidos que incluyen entre otros, aminoácidos no polares, tales como leucina y combinaciones y derivados de los mismos;

Fosfolípidos, incluyendo lecitinas y combinaciones y derivados de los mismos;

Agentes humectantes/surfactantes/emulsionantes, que incluyen, entre otros goma arábiga, colesterol, ácidos grasos que incluyen, combinaciones y derivados de los mismos;

Poloxámeros/Plurónicos: que incluyen entre otros, poloxámero 188, Pluronic® F-108, y combinaciones y derivados de los mismos;

Las resinas de intercambio iónico: que incluyen entre otras amberlita IR120 y combinaciones y derivados de las mismas;

y combinaciones de los excipientes señalados.

En la formulación farmacéutica de la invención, en una realización el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, el conservante es EDTA y sorbato potásico, el agente humectante es monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) y el agente de regulación de isotonicidad es dextrosa y/o glucosa. En otra realización, el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, el conservante es EDTA y cloruro de benzalconio, el agente humectante es monoleato de sorbitán polioxietilenado (20) y el agente de regulación de la isotonicidad es dextrosa.

Los medios preferibles para aplicar la formulación de la presente invención a los conductos nasales son mediante el uso de una bomba de pre-compresión, como VP3, VP7 o modificaciones, un modelo fabricado por Valois SA. Las ventajas de las bombas de este tipo son beneficiosas, ya que garantizarán que la formulación no se disperse ni se atomice hasta que se aplique una fuerza suficiente, de lo contrario se pueden aplicar dosis más pequeñas. Típicamente, estas bombas de precompresión se pueden utilizar con una botella (vidrio o plástico) capaz de contener 8-50 ml de una formulación. Cada aspersión administrará 50-100 µl de dicha formulación, por lo tanto, el dispositivo es capaz de proporcionar al menos 100 dosis medidas. Adecuadamente, la formulación se dispensará desde un recipiente equipado con una bomba de precompresión adecuada y un actuador nasal, adaptados para dispensar 50 o 100 µl por actuación, preferiblemente 50 µl. Por lo tanto se proporciona un dispositivo adaptado para el suministro intranasal de una formulación farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica de la presente invención.

Un régimen de dosificación adecuado para la formulación de la presente invención cuando se administra a la nariz sería que el paciente inhale lentamente a través de la nariz después de que la fosa nasal se aclare. Durante la inhalación, la formulación se aplicaría a una fosa nasal mientras que la otra se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría luego para la otra fosa nasal.

Típicamente, se administrarán una o dos inhalaciones por fosa nasal mediante el procedimiento anterior hasta tres veces al día, posiblemente dos veces al día, idealmente una vez al día. En una realización la formulación de la presente invención se administra a la nariz mediante una o dos inhalaciones en cada fosa nasal, una vez al día.

Se apreciará que el régimen de dosificación anterior debe ajustarse de acuerdo con la edad, el peso corporal y/o la gravedad de los síntomas del paciente.

Las formulaciones de la presente invención tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, particularmente sobre la administración tópica a la nariz. Por lo tanto, las formulaciones de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos de la nariz, especialmente en terapia de una vez al día.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar combinando los ingredientes en agua. Si es necesario, el pH se puede ajustar como un paso final. Las formulaciones preparadas así se pueden llenar en el recipiente.

Las formulaciones acuosas de la invención también pueden emplearse para administración rectal, auditiva, ótica, oral, administración tópica o parenteral o administración por inhalación para el tratamiento de otras condiciones inflamatorias locales (por ejemplo, dermatitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otros). Por ejemplo las formulaciones de la invención se pueden administrar al pulmón mediante nebulización. Tales formulaciones pueden emplear excipientes (por ejemplo, conservantes, tampones y otros) apropiados para la vía de administración.

Ejemplos de estados de trastorno en los que la formulación de la presente invención tiene utilidad incluyen condiciones inflamatorias y/o alérgicas de las fosas nasales tales como rinitis, por ejemplo rinitis estacional y perenne. Se apreciará por parte de las personas experimentadas en la técnica que la referencia en la presente invención se extiende al tratamiento de profilaxis, así como el tratamiento de condiciones establecidas.

Como se mencionó anteriormente, las formulaciones de la presente invención son útiles en medicina, en particular

como un agente antiinflamatorio y antialérgico.

Se proporciona así como un aspecto adicional de la invención una formulación farmacéutica que comprende levocabastina o una sal de la misma y furoato de fluticasona para uso en medicina, particularmente en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica. En una realización, el tratamiento es una vez al día.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende levocabastina o una sal de la misma y furoato de fluticasona para uso en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica, por ejemplo rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne. En una realización, el tratamiento es una vez al día.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación que comprende levocabastina o una sal de la misma y furoato de fluticasona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica. En una realización, el tratamiento es una vez al día.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación que comprende levocabastina o una sal de la misma y furoato de fluticasona para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica, por ejemplo rinitis alérgica estacional, o rinitis alérgica perenne. En una realización, el tratamiento es una vez al día.

Las formulaciones de la presente invención pueden ser de acción prolongada, por lo tanto la formulación puede administrarse una vez al día y la dosis puede seleccionarse de modo que los compuestos tengan un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (por ejemplo, rinitis) durante 24 horas o más.

La levocabastina y una sal de la misma, en particular el clorhidrato y el furoato de fluticasona son compuestos conocidos comercialmente disponibles. Los procedimientos para preparar estos compuestos son bien conocidos en la técnica, por ejemplo en los documentos EP034415 y WO 02/12265.

A lo largo de la especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros pero no a la exclusión de cualquier otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

Ejemplos

Ejemplo 1: Formulación nasal que contiene furoato de fluticasona y clorhidrato de levocabastina

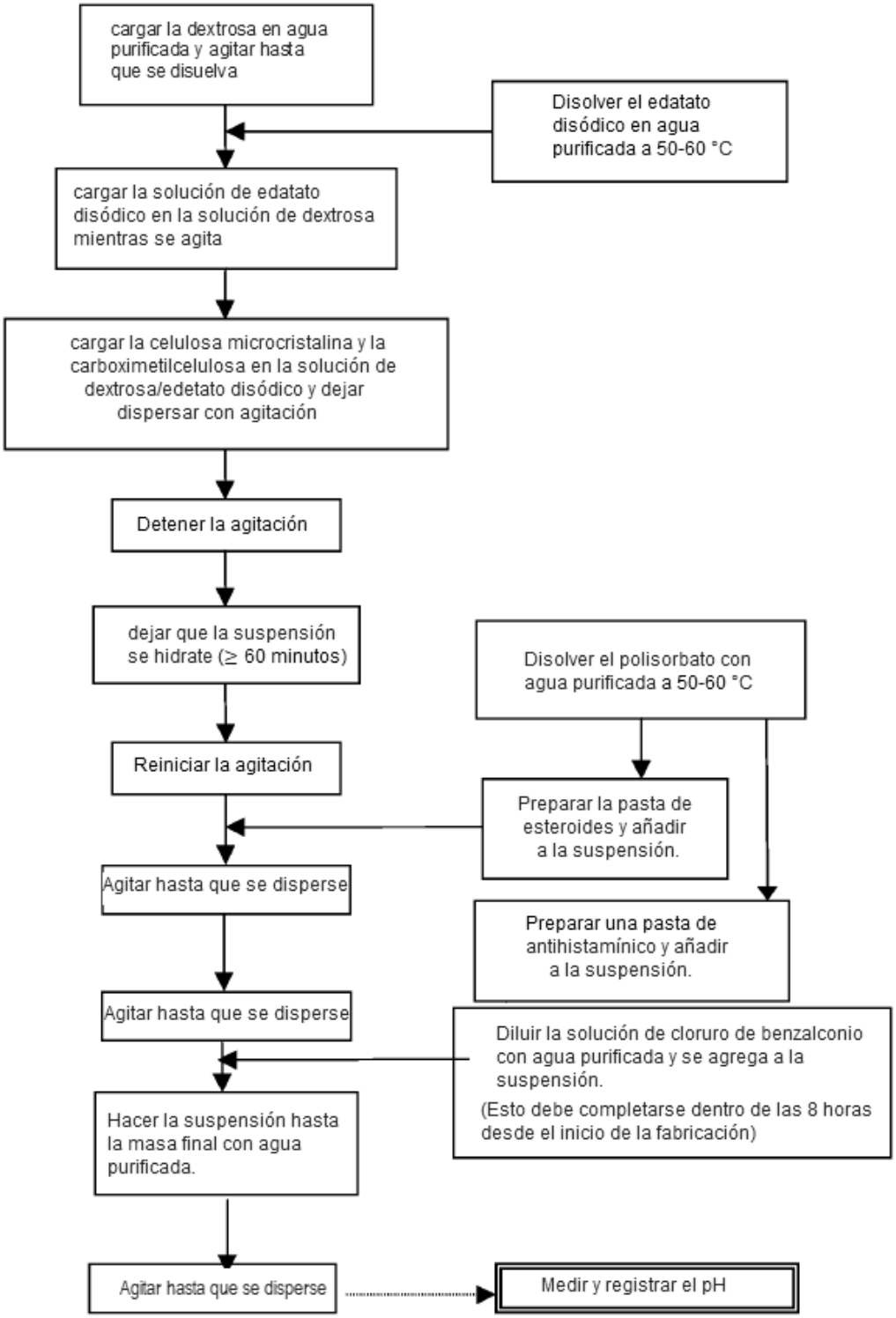
Se puede preparar una formulación de administración intranasal con los siguientes ingredientes:

ingredientes	**Cantidad (% p/p)**	**Cantidad (g por 50L/ aspersor)**
Furoato de Fluticasona	0,055	27,5
Clorhidrato de levocabastina	0,1	50
Dextrosa anhidra	5,5	2.750
Celulosa dispersable	1,65	825
Polisorbato 80	0,0275	13,75
Solución de cloruro de benzalconio	0, 0165	8,25
Edetato disódico	0,0165	8,25
Agua purificada	hasta 100	c.s.

Se puede añadir ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6-8, si es necesario.

Ejemplo 2: Procedimiento de preparación de la formulación del Ejemplo 1

La formulación se puede preparar siguiendo el siguiente diagrama de flujo:



Se ha observado que la sal de HCl de levocabastina se convierte durante la preparación de las formulaciones de la invención (por ejemplo, como se divulga en los ejemplos 1 y 2) en una base libre de levocabastina. Se observaron las formas 1 y 2 de la base libre de levocabastina durante la formación de la sal de HCl y durante los estudios de solubilidad con el pH. Los experimentos competitivos de maduración realizados sugieren que la Forma 1 de

levocabastina es la forma más estable de la base libre. Sorprendentemente, la forma de la base libre en la formulación final fue confirmada por ^{19}F ssRMN para ser la Forma 3.

Acontinuación se proporciona información sobre las formas observadas de la base libre de levocabastina.

Preparación de formas polimórficas de la base libre de levocabastina

Forma 1 de la base libre de levocabastina

Se añadió una suspensión de levocabastina HCl (1,0 g) a un reactor y se mezcló con 100 ml de tampón de fosfato sódico 4 mM (pH 7,5). La suspensión se valoró con NaOH 1,0N para llevar el pH a ~7. La suspensión luego se calentó a 60 ºC y se agitó durante la noche. Se aislaron los sólidos por filtración al vacío.

Forma 2 de la base libre de levocabastina

Se añadió una suspensión de levocabastina HCl (1,0 g) a un reactor y se mezcló con 100 ml de tampón de fosfato sódico 4 mM (pH 7,5). La suspensión se valoró con de NaOH 1,0N para llevar el pH a ~7. Se aislaron los sólidos a 20 ºC por filtración al vacío.

Forma 3 de la base libre de levocabastina

La Forma 3 se preparó de dos maneras.

Preparación 1: Se disolvió levocabastina HCl sin siembra (100 mg) en 5 ml de metanol a ~40 °C. Se añadieron 2,2 ml de 0,1 M de NaOH a la solución a ~30 °C. Se observó la cristalización después de la adición de ~1 ml de solución de NaOH. Se añadió lentamente la solución resultante hasta que se completó la cristalización. Se filtró el material y se colocó en un vial para caracterización.

Preparación 2: Se añadieron levocabastina HCl sembrada (2,5 g, 5,47 mmol) y metanol (125 ml) a un reactor y se calentaron a 60 ºC para disolver todos los sólidos. Se añadió la semilla de la Preparación 1 a la mezcla y se observaron sólidos. Se añadió de NaOH 0,1N restante mediante un embudo de adición durante 30 minutos a 60 °C. Se enfrió a 20 ºC durante 4 horas y se mantiene durante la noche. Se aislaron los sólidos por filtración al vacío y se secaron en el embudo durante 2 horas. Se secó adicionalmente el lote por filtración al vacío a 40 ºC en vacío durante 4 horas. Se aisló el material como sólidos secos (2,1 g).

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Se adquirieron los datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de las formas polimórficas de levocabastina en un difractómetro de polvo PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040 Pro, utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición fueron: radiación: Cu Kα, tensión del generador: 45 kV, corriente del generador: 40 mA; tamaño del paso: 0.017 °2θ; tiempo por paso: 500 segundos; óptica de haz incidente: óptica de espejos - Cu W/Si (Enfoque de MPD), ½ grado de ranura de divergencia fija, ranuras soller de 0,02 radianes; óptica de haz difractado: ensamblaje de ranura antidispersión (módulo X'celerator) configurado en ¼ grado de ranura asoller de utodispersión fija, de 0,02 radianes, lmedición de temperatura: 20-25 °C. Se preparó la muestra empaquetando la muestra en un capilar de 1,0 mm. Se obtuvieron las posiciones máximas utilizando el software PANalytical X'Pert Highscore Plus. El margen de error es aproximadamente 2θ° ± 0,1 para cada una de las asignaciones de picos.

La Figura 4 representa la XRPD de la Forma 1 anhidra cristalina de levocabastina. En una realización, la formulación de la presente invención en la Forma 1 proporciona levocabastina polimorfa que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos característicos, expresados en grados 2θ, aproximadamente a 5,6, 14,0, 16,3, 16,4, 17,4, 18,0, 18,3, 21,7, 23,2 ° ± 0,1.

La Figura 5 representa la XRPD de la Forma 2 anhidra cristalina de levocabastina. En una realización, la formulación de la presente invención en la Forma 2 proporciona levocabastina polimórfica que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos característicos, expresados en grados 2θ, aproximadamente a 6,7, 7,1, 9,6, 10,0, 14,2, 15,2, 16,0, 16,7, 19,8, 21,1, 28,4 ° ± 0,1.

La Figura 6 representa la XRPD de la Forma 3 de anhidra cristalina de levocabastina. En una realización, la formulación de la presente invención en la Forma 3 proporciona levocabastina polimórfica que presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos característicos, expresados en grados 2θ, aproximadamente 5,6, 8,6, 9,9, 11,7, 14,7, 16,1, 16,3, 16,5, 16,8, 17,2, 18,0, 21,3, 21,5, 22,0, 27,3 ° ± 0,1

RMN de estado sólido (SSRMN)

Los datos de RMN en estado sólido ^{13}C y ^{19}F de la **Figuras 7-13** fueron adquiridos utilizando un espectrómetro de triple resonancia Bruker Avance 500 que funciona a una frecuencia H^1 de 499,98 MHz. Se obtuvieron los espectros de ^{13}C SSRMN mostrados utilizando una secuencia de polarización de impulsos cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor de 8 kHz. Se utilizó una rampa de potencia lineal de 75 a 90 kHz en el canal ^{1}H para mejorar la eficiencia de polarización cruzada. Se eliminaron las

bandas laterales de rotación mediante una secuencia de cinco pulsos de supresión de banda de pulsos lateral. Se obtuvo el desacoplamiento de ^{1}H utilizando la secuencia de Spinal-64. Se obtuvieron los espectros ^{19}F SSRMN mostrados utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia de rotor de 12,5 o 13,0 kHz. Se informan las de las posiciones de los picos característicos ^{13}C y ^{19}F de RMN en relación con el tetrametilsilano a 0 ppm (partes por millón) y se citan con una precisión de +/- 0,2 ppm, debido a la instrumental y calibración variabilidad.

La Figura 7 representa el espectro de RMN en estado sólido ^{13}C (SSRMN) de Forma 1 de levocabastina anhidra cristalina. Se obtuvo el espectro de RMN en estado sólido en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C y una velocidad de rotación de 8 kHz, según el procedimiento divulgado en el presente documento. Los picos de baja intensidad son el resultado de una pequeña cantidad de Forma 3 presente en el lote probado.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 1 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C (SSRMN) como la **Figura 7**, en el que se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor de 8 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 1 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada por un espectro SSRMN ^{13}C que comprende desplazamientos químicos a 178,9 ± 0,2, 164,6 ± 0,2, 162,2 ± 0,2, 143,8 ± 0,2, 135,7 ± 0,2, 130,7 ± 0,2, 127,9 ± 0,2, 126,7 ± 0,2, 124,0 ± 0,2, 122,4 ± 0,2, 119,4 ± 0,2 , 115,8 ± 0,2, 61,6 ± 0,2, 55,4 ± 0,2, 53,1 ± 0,2, 43,1 ± 0,2, 39,6 ± 0,2, 36,6 ± 0,2, 34,8 ± 0,2, 33,9 ± 0,2, 25,8 ± 0,2, 20,6 ± 0,2, y 15,3 ± 0,2 ppm.

La **Figura 8** representa la región isotrópica de la Forma 1 del espectro RMN de estado sólido ^{19}F (SSRMN) de levocabastina anhidra cristalina. También se proporciona todo el espectro de rotación del ángulo mágico (recuadro). Se obtuvo el espectro de RMN de estado sólido en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 470,40 MHz para observación de ^{19}F y una velocidad de rotación de 12,5 kHz, según el procedimiento divulgado en el presente documento. La resonancia de ^{19}F en -116.5 ppm es una pequeña cantidad de la Forma 3 presente en el lote probado.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 1 proporciona levocabastinina anhidra cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{19}F (SSRMN) como la **Figura 8**, en la que se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 470,40 MHz para observación de ^{19}F utilizando una secuencia de una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor de 12,5 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 1 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada por el espectro de SSRMN ^{19}F compuesto por desplazamientos químicos isotrópicos en -110,7 ± 0,2 ppm.

La **Figura 9** representa la Forma 2 del espectro de RMN de estado sólido ^{13}C (SSRMN) de levocabastina anhidra cristalina. Se obtuvo el espectro de RMN de estado sólido en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C y una velocidad de rotación de 8 kHz, según el procedimiento divulgado en el presente documento.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 2 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C (SSRMN) como la **Figura 9**, en la que el espectro de SSRMN se obtuvo en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor de 8 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 2 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada por el espectro de SSRMN ^{13}C que comprende desplazamientos químicos a 175,5 ± 0,2, 163,8 ± 0,2, 161,4 ± 0,2, 145,9 ± 0,2, 132,2 ± 0,2, 129,5 ± 0,2, 128,5 ± 0,2, 127,7 ± 0,2, 126,9 ± 0,2, 125,1 ± 0,2, 114,6 ± 0,2 , 113,0 ± 0,2, 69,2 ± 0,2, 56,4 ± 0,2, 52,8 ± 0,2, 51,9 ± 0,2, 39,6 ± 0,2, 37,3 ± 0,2, 31,4 ± 0,2, 27,0 ± 0,2, 25,9 ± 0,2, 25,4 ± 0,2 y 14,7 ± 0,2 ppm.

La **Figura 10** representa la región isotrópica de la Forma 2 del espectro de estado sólido RMN ^{19}F (SSRMN) de levocabastina anhidra cristalina. También se proporciona todo el espectro de rotación del ángulo mágico (recuadro). Se obtuvo el espectro de RMN de estado sólido en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 470,40 MHz para la observación de ^{19}F y una velocidad de rotación de 12,5 kHz, de acuerdo con los procedimientos divulgado en el presente documento.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 2 proporciona levocabastina anhidra

cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{19}F (SSRMN) como en la **Figura 10**, en la que se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 470,40 MHz para observación de ^{19}F utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor de 12,5 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 2 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada por el espectro ^{19}F SSRMN que comprende desplazamientos químicos isotrópicos a -111,6 ± 0,2 ppm.

La **Figura 11** representa la Forma 3 del espectro de RMN en estado sólido ^{13}C (SSRMN) de levocabastina anhidra cristalina. Se obtuvo el espectro de estado sólido de RMN en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C y una velocidad de rotación de 8 kHz, según el procedimiento divulgado en el presente documento. Los picos de baja intensidad son el resultado de una pequeña cantidad de Forma 1 presente en el lote probado.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 3 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{13}C (SSRMN) como en la **Figura 11**, en el que se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que opera a una frecuencia de 125,73 MHz para observación de ^{13}C utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor 8 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 3 proporciona levocabstina anhidra cristalina caracterizada por el espectro SSRMN ^{13}C que comprende desplazamientos químicos a 177,3 ± 0,2, 164,2 ± 0,2, 161,9 ± 0,2, 143,7 ± 0,2, 137,8 ± 0,2, 127,7 ± 0,2, 125,4 ± 0,2, 116,3 ± 0,2, 69,7 ± 0,2, 55,8 ± 0,2, 52,3 ± 0,2 , 50,8 ± 0,2, 43,3 ± 0,2, 42,3 ± 0,2, 37,1 ± 0,2, 31,2 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 26,1 ± 0,2, 24,8 ± 0,2, y 16,4 ± 0,2 ppm.

La **Figura 12** representa la región isotrópica de la Forma 3 del espectro de estado sólido RMN ^{19}F (SSRMN) de levocabastina anhidra cristalina de acuerdo con la presente invención. Se obtuvo el espectro de estado sólido de NRM en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 470,40 MHz para observación de ^{19}F y velocidad de rotación de 12,5 kHz, según el procedimiento divulgado en el presente documento. La resonancia de ^{19}F a -110,7 ppm es una pequeña cantidad de la Forma 1 presente en el lote probado.

En una realización, la formulación de la presente invención de la Forma 3 proporciona levocabastina anhidra cristalina caracterizada sustancialmente por el mismo espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido ^{19}F(SSRMN) como en la **Figura 12**, en la que se obtuvo el espectro de SSRMN en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 470,0 MHz para observación de ^{19}F utilizando una secuencia de pulsos de polarización cruzada con una sonda de rotación de triple resonancia de ángulo mágico de Bruker de 4 mm a una frecuencia del rotor 12,5 kHz.

En una realización adicional, la formulación de la presente invención de la Forma 3 proporciona levocabstina anhidra cristalina caracterizada por el espectro ^{19}F SSRMN que comprende desplazamientos químicos isotrópicos a -116,5 ± 0,2 ppm.

La **Figura 13** representa la Forma 3 del espectro de estado sólido RMN ^{19}F (SSRMN) que comprende levocabastina anhidra cristalina y furoato de fluticasona de acuerdo con la presente invención. Se obtuvo el espectro de estado sólido de RMN en un espectrómetro que funciona a una frecuencia de 470,40 MHz para observación de ^{19}F y una velocidad de rotación de 13,0 kHz, de acuerdo con los procedimientos divulgado el presente documento.

En una realización, la formulación de la presente invención proporciona el espectro ^{19}F SSRMN que comprende desplazamientos químicos isotrópicos a -116,5 ± 0,2 ppm y -161,9 ± 0,2, -184,6 ± 0,2, - 191,2 ± 0,2 ppm. Estos desplazamientos químicos son consistentes con los de la Forma 3 de base libre de levocabastina y la Forma 1 de furoato de fluticasona.

Estudios clínicos

El efecto de una combinación que comprende furoato de fluticasona (FF) y clorhidrato de levocabastina en sujetos humanos se determina de acuerdo con los estudios divulgados a continuación.

Estudio 1

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, 4 partes, 3 vías, cruzado de bloques incompletos para evaluar el efecto de dosis únicas y repetidas de levocabastina, furoato de fluticasona, placebo y una combinación de dosis fija de furoato de fluticasona/administración de levocabastina en sujetos (AR) de la rinitis alérgica.

Objetivos y puntos finales

Primario: El efecto del tratamiento de 8 días con FF intranasal/levocabastina sobre los síntomas nasales provocados

por una tolerancia de la cámara de alérgenos en sujetos con rinitis alérgica cuando se administra una vez al día en comparación con solamente FF y levocabastina.

Punto final: TNSS y TOSS (puntuación total de síntomas oculares) en el día 8 después de 8 días de repetir FF/levocabastina en comparación con 8 días de repetir FF solo,

TNSS y TOSS en el día 8 después de 8 días de repetir FF/levocabastina en comparación con 8 días de repetir la levocabastina sola,

Secundario: Para determinar el tiempo hasta el inicio del alivio de los síntomas después de la primera dosis de FF/levocabastina relativa a FF solo en los síntomas nasales provocados por una tolerancia de la cámara de alérgenos en sujetos con rinitis alérgica.

Punto final: El inicio y magnitud del alivio de los síntomas en TNSS y TOSS después de una dosis única de FF/levocabastina en comparación con FF solo.

El inicio y la magnitud del alivio de los síntomas en TNSSy TOSS después de una dosis única de FF/levocabastina en comparación con levocabastina sola.

Diseño del estudio

Todos los sujetos completarán el estudio como se detalla en la Figura 1. La duración total prevista del estudio para cada individuo que participe en el estudio será de un máximo de 20 semanas (incluida la evaluación y el seguimiento).

Se inscribirán aproximadamente 72 sujetos, de manera que aproximadamente 64 sujetos completen la dosificación y las evaluaciones críticas.

Tratamiento de estudio

	Tratamiento de estudio			
Nombre del producto:	furoato de fluticasona/ levocabastina	furoato de fluticasona	levocabastina	placebo
Descripción de la formulación:	0,05 % p/p de furoato de fluticasona y 0,10 % p/p de levocabastina en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).	0,05 % p/p de furoato de fluticasona en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).	0,10 % p/p de levocabastina en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).	Una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).
Forma de dosificación:	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal
Concentración de unidad de dosificación/Niveles de dosificación:	25 µg/50 µg	25 µg	50 µg	N / A
Ruta/ Administración/ Duración:	intranasal	intranasal	intranasal	intranasal
Instrucciones de dosificación:	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.

Descripción física:	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.
Dispositivo:	Una botella de vidrio de color ámbar con un tapón de rosca con un tornillo VP7 blanco de 50 mcl en la bomba con actuador, tapa y pinza	Una botella de vidrio de color ámbar con un tapón de rosca con un tornillo VP7 blanco de 50 mcl en la bomba con actuador, tapa y pinza	Una botella de vidrio de color ámbar con un tapón de rosca con un tornillo VP7 blanco de 50 mcl en la bomba con actuador, tapa y pinza	Una botella de vidrio de color ámbar con un tapón de rosca con un tornillo VP7 blanco de 50 mcl en la bomba con actuador, tapa y pinza
Procedimiento para individualizar la dosificación:	Bomba de pulverización atomizada medida	Bomba de pulverización atomizada medida	Bomba de pulverización atomizada medida	Bomba de pulverización atomizada medida

Los sujetos serán asignados a una secuencia de tres tratamientos (por ejemplo, ABC, BCD, ACD) de acuerdo con el programa de aleatorización generado por Quantitative Sciences, antes del inicio del estudio, utilizando un software interno validado.

Se proporciona a continuación una descripción de cada régimen:

A = Dos aspersiones de 50 µl por fosa nasal de FF dosis total 100 µg

B = Dos aspersiones de 50 µl por fosa nasal de levocabastina dosis total 200 µg

C = Dos aspersiones de 50 µL por fosa nasal de FF/levocabastina FDC. Dosis diaria total 110 µg FF y 200 µg de levocabastina

D = Dos aspersiones de 50 µL por fosa nasal de placebo.

Se le asignará a cada sujeto un número de aleatorización antes de recibir su primera dosis de la medicación del estudio. Se asignarán los números de aleatorización en orden secuencial comenzando con el número más bajo primero. Una vez que se asigna un número de aleatorización a un sujeto no se puede reasignar a otro sujeto.

Se llevará a cabo la tolerancia de alérgenos en una cámara sellada como se emplea en la Vienna Challenge Chamber (VCC). Se ha utilizado la VCC para evaluar terapias de rinitis establecidas (incluidos los antihistamínicos y los corticosteroides tópicos) y tiene el potencial de discriminar no solo la efectividad sino también el inicio y la duración de la acción, según la relación de la dosificación con la exposición al alérgeno [Zieglmayer, 2008].

Los agentes de tolerancia que se utilizan en la cámara son suministrados por Allergon en Suecia y son una mezcla de 4 tipos de hierbas (fleo, hierba de Orchard, hierba de centeno perenne y hierba dulce vernal).

Análisis farmacodinámicos

Se reclutarán 72 sujetos. Se incluirán en el análisis todos los sujetos con al menos un período de datos. No se realizará ninguna imputación por los datos faltantes. Se calificarán los síntomas nasales (congestión nasal/bloqueo, comezón, estornudos y rinorrea) en una escala rotunda de 0 a 3. Para cada sujeto y punto temporal, se calculará la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) como la suma de la respuesta para la congestión nasal, comezón

nasal, estornudos y rinorrea. Producirá el perfil de la media de TNSS (y sus componentes individuales) a lo largo del tiempo (incluidos todos los puntos de tiempo anteriores a la dosis).

El análisis primario será la comparación entre FDC y FF solo y la comparación entre FDC y levocabastina sola de la media ponderada de TNSS (0-3) horas después del inicio de la cámara de prueba al día 8 (es decir, 1-4 horas después de la dosis). Se realizarán estos dos análisis por separado de la misma manera que se detalla a continuación.

Se analizará el parámetro derivado mediante un análisis de efectos mixtos del modelo de varianza que se ajusta a los términos debidos a la línea base (antes de la prueba al día 8), el período, el tratamiento y el tratamiento según el término de interacción de la línea base ajustado como efectos fijos, con el sujeto ajustado como efecto aleatorio. Se calculará una estimación de las comparaciones de tratamiento (FDC versus FF o FDC versus levocabastina) entre las medias ajustadas (medios LS) junto con el intervalo asociado de confianza de 95 %. Se analizarán los componentes individuales de la puntuación TNSS de manera similar. Si es necesario, se puede ajustar un término para la transferencia. Se realizarán análisis secundarios en las siguientes comparaciones: FF versus levocabastina, levocabastina versus Placebo, FF versus Placebo y FDC versus Placebo.

Estudio 2

Un estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 vías en sujetos con rinitis alérgica para evaluar el efecto de las dosis repetidas de levocabastina intranasales cuando se administran una vez al día o dos veces al día sobre los síntomas de la rinitis en una tolerancia en la cámara de alérgeno.

Objetivos y puntos finales

Primario

Investigar la no inferioridad del efecto de 7 días de tratamiento con levocabastina sobre los síntomas nasales provocados por una tolerancia en la cámara de alérgenos (Cámara de exposición ambiental) en sujetos con rinitis alérgica cuando se administra una vez al día en comparación con dos veces al día.

Punto final: Cuando se administró TNSS después de 7 días de tratamiento una vez al día en comparación con dos veces al día medidos a niveles mínimos de PK (es decir, aproximadamente 24 horas y 12 horas respectivamente) después de la última dosis activa en el Día 7.

Investigar la superioridad del efecto de 7 días de tratamiento con levocabastina (una y dos veces al día) sobre los síntomas nasales provocados por una tolerancia en la cámara de alérgenos (Cámara de exposición ambiental) en sujetos con rinitis alérgica en comparación con placebo.

Punto final: Puntuación total de síntomas nasales (TNSS) después de 7 días de levocabastina en comparación con el placebo medido en los niveles mínimos de PK después de la última dosis en el día 7.

Secundario

Investigar la tolerabilidad a las dosis intranasales en estado estable de levocabastina sola en sujetos sanos de sexo masculino y femenino.

Punto final: Componentes individuales (congestión nasal, rinorrea, comezón nasal y estornudo);

Tolerabilidad a levocabastina intranasal una y dos veces al día.

Diseño del estudio

El diseño del estudio se muestra en la Figura 2.

Se someterán todos los individuos a una visita exploratoria inicial para evaluar su elegibilidad para participar en el estudio. Todos los sujetos recibirán tratamientos en los tres períodos y se determinará la secuencia mediante el uso de un código de aleatorización de acuerdo con el programa de aleatorización.

Todos los sujetos recibirán tratamientos en los tres períodos y se determinará la secuencia mediante el uso de un código de aleatorización. Se asignarán aleatoriamente a los sujetos a una de las seis secuencias de tratamiento (ABC, BCA, CAB, ACB, BAC, CBA) de acuerdo con el programa de aleatorización.

Los sujetos deberán administrarse el medicamento a intervalos de 12 horas (dos veces al día) en los tres regímenes de tratamiento. Se les darán a los sujetos dos botellas: una botella "de la mañana" y una botella "de la noche" (etiquetadas apropiadamente). Cuando se asigna aleatoriamente a OD, la botella "de la mañana" contiene activo y la de la "noche" contiene placebo. Cuando se asigna aleatoriamente a BD ambas botellas contendrán ingrediente activo. Cuando se asigna aleatoriamente a placebo ambas botellas contendrán placebo. En los tres regímenes, la primera dosis comenzará con la dosis de la mañana, si es posible. La primera y última dosis serán administradas en

la clínica. Todas las dosis restantes se harán en casa. Habrá un lavado de 14 a 20 días entre cada régimen de período de tratamiento. Se requiere que los sujetos pasen la noche en la clínica el día 7 de cada período con una tolerancia de alérgeno realizado 12 horas después de la dosis (el día 8, es decir, aproximadamente 24 horas después de la dosis para OD y 12 horas después de la dosis activa para BD). Hágase referencia a la tabla de abajo.

Visita de tolerancia de alérgeno	**Dosificación[1]**	**Punto de tiempo de tolerancia de alérgenos**
Visita exploratoria	N / A	-35 a -2 días antes de la dosificación
Periodo 1, día 8	Tratamiento A: Levo (2 inhalaciones por fosa nasal) en la mañana y 2 inhalaciones placebo en la noche. Dosis total: 200 µg al día	Aproximadamente 12 horas después de la administración (es decir, 24 horas después de la administración activa)
Periodo 2, día 8	Tratamiento B: Levo (2 inhalaciones por fosa nasal) en la mañana y 2 inhalaciones Levo en la noche. Dosis total: 400 µg al día	Aproximadamente 12 horas después de la dosificación
Periodo 3, día 8	Tratamiento C: placebo (2 inhalaciones por fosa nasal) en la mañana y 2 inhalaciones placebo en la noche.	Aproximadamente 12 horas después de la dosificación

El orden de los tratamientos A, B y C se aleatorizará entre los períodos 1, 2 y 3.

Se realizará la administración de las dosis por la mañana y por las tardes. Se debe intentar dosificar lo más cerca posible de cada sujeto a lo largo del estudio y se debe instruir a los sujetos sobre los tiempos de dosificación. Las tolerancias de alérgenos deben realizarse de la manera más consistente posible para cada sujeto en cada período del día 8 por el sitio de acuerdo con la tabla y los horarios anteriores. Se ingresarán la hora y la fecha de las últimas 2 dosis en las notas fuente del sujeto. Todos los sujetos regresarán para una visita de seguimiento 7-14 días después de la última dosis después del Período 3.

Seguimiento:

Los sujetos deberán asistir a la unidad para una visita de seguimiento de 7 a 14 días después de la última dosis de la medicación del estudio después del Período 3. La duración total esperada del estudio para cada individuo participante será de un máximo de 13 semanas, incluidas las pruebas de detección y el seguimiento.

Tratamiento del estudio

Producto en investigación y otro tratamiento de estudio

Nombre del producto:	Placebo	Levocabastina
Descripción de la formulación:	Suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).	0,10 % p/p de levocabastina en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).
Forma de dosificación:	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal

(continuación)

Nombre del producto:	Placebo	Levocabastina
Concentraciones de unidad de dosificación/Niveles de dosificación:	0 µg	50 µg
Ruta/ Administración /Duración:	Intranasal	Intranasal
Instrucciones de dosificación:	“En la mañana": dos aspersiones en cada fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	“En la mañana": dos aspersiones en cada fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.
	“En la noche": dos aspersiones en cada fosa nasal por la noche en estado de ayuno.	"Noche" dos aspersiones en cada fosa nasal por la noche en estado de ayuno.
Descripción física:	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme. suspension de color blanco uniforme	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.
Fabricante/ fuente de suministro:	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline

Agentes de tolerancia

El polen utilizado para la tolerancia de alérgeno en la CEE será polen corto de ambrosía. (Ambrosia artemisiifolia, procedente de Greer Laboratories, Inc., Lenoir, Carolina). La exposición de la ambrosía en el aire está dentro de 3500 ± 500 granos de polen/m^3 en la CEE.

Análisis farmacodinámicos

Se calificarán los síntomas nasales (congestión/bloqueo nasal, comezón, estornudos y rinorrea) en una escala de categorías de 0 a 3. Para cada sujeto y punto temporal, se calculará la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) como la suma de la respuesta para la congestión nasal, comezón nasal, estornudos y rinorrea. El perfil medio de TNSS (y sus componentes individuales) gráficas con el tiempo (incluidos todos los puntos de tiempo anteriores a la dosis) será producido por el grupo de tratamiento.

El análisis primario será la comparación entre los tratamientos en el promedio ponderado de TNSS (0-4) horas después del inicio del cámara de tolerancia el día 8 (es decir, aproximadamente 24 o 12 horas después de la dosis activa). Se analizará el parámetro derivado mediante un análisis de efectos mixtos del modelo de varianza que se ajusta a los términos debidos a la línea base (antes de la prueba el día 8), el período, el tratamiento y el tratamiento según el término de interacción de la línea base ajustado como efectos fijos, con el sujeto ajustado como efecto aleatorio. Las estimaciones de las tres diferencias de tratamiento por pares se calcularán (Levo BD versus placebo, Levo OD versus placebo y Levo OD versus Levo BD B) entre las medias ajustadas (medias LS) junto con los intervalos de confianza del 95 % asociados. Se realizará este análisis tanto en poblaciones de ITT como de PP.

Se analizarán los componentes individuales de la puntuación TNSS de manera similar. Si es necesario, se puede ajustar un término para la transferencia. También se producirán gráficos de perfil medio que muestran el valor medio del intervalo de confianza del 95 % por tratamiento de cada punto final en cada punto de tiempo en el Día 8. Para obtener las estimaciones de las gráficas de perfil durante 0-4 horas en la cámara de tolerancia de alérgeno se utilizará un modelo de análisis de varianza de efectos mixtos, período de ajuste, tiempo, interacción tratamiento* tiempo de tratamiento como efectos fijos, con el sujeto como efecto y tiempo como efecto repetido. La línea base (TNSS antes de la tolerancia en el día 8) y la interacción línea base*tiempo se pueden incluir en el modelo como covariable.

Las puntuaciones de los síntomas individuales de TNSS (congestión nasal/ bloqueo, picor de rinorrea y estornudos) también se analizarán y presentarán como se indicó anteriormente.

Estudio 3

Un estudio de biodisponibilidad relativa para comparar la farmacocinética de una combinación de dosis fija de furoato de fluticasona y levocabastina con levocabastina y furoato de fluticasona solo.

Este estudio tiene como el objeto determinar la biodisponibilidad de una combinación de dosis fija de furoato de fluticasona y levocabastina con levocabastina y furoato de fluticasona solo en voluntarios sanos de sexo masculino y femenino. Eso será un estudio abierto, aleatorizado, de dosis repetidas, cruzado de tres vías. Recibirán tratamiento los sujetos cada mañana durante 7 días consecutivos por cada uno de los tres períodos de tratamiento, separados por un período mínimo de lavado de 14 días. Se tomarán las muestras de sangre para el análisis farmacocinético a intervalos regulares después de la dosificación en el día 7 de cada período de tratamiento. Se realizará una visita de seguimiento de 7 a 14 días después de la última dosis. Se inscribirá a un mínimo de 30 pacientes, incluidos 12 pacientes de herencia coreana.

Objetivos	**Puntos finales**
Primario	
Determinar la biodisponibilidad relativa de FF y LEV cuando se administra como FDC en comparación con cada uno de los componentes administrados solos en sujetos sanos masculinos y femeninos	• concentración plasmática de FF y LEV.
	• parámetros PK (AUC, Cmax,) para FF y LEV.
Secundario	
Investigar la farmacocinética de FF y LEV en sujetos sanos masculinos y femeninos coreanos.	• parámetros PK (AUC, Cmax, tmax) para FF y LEV solos y en combinación
Investigar la farmacocinética de las dosis intranasales de FF y LEV en estado estable cuando se administran como FDC en comparación con cada uno de los componentes administrados solos en sujetos sanos de sexo masculino y femenino.	• Tmax

Asignación de tratamiento

Se asignarán los sujetos a una de las seis secuencias de tratamiento (ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA) de acuerdo con el programa de aleatorización generado por las estadísticas clínicas, antes del inicio del estudio, utilizando un software interno validado.

A continuación se proporciona una descripción de cada régimen:

A = Dos aspersiones de 50 ul por fosa nasal (4 aerosoles en total) de FF/LEV FDC. Dosis diaria total 110 ug FF y LEV 200 ug.

B = Dos aspersiones de 50 ul por fosa nasal (4 aerosoles en total) de FF. Dosis total 110 ug.

C = Dos aspersiones de 50 ul por fosa nasal (4 aerosoles en total) de LEV. Dosis total 200 ug

Se le asignará a cada sujeto un número de asignación aleatorización antes de recibir su primera dosis de la medicación del estudio. Se asignarán los números de aleatorización en orden secuencial comenzando con el número más bajo primero. Una vez que se asigna un número de asignación aleatoria a un sujeto, no se puede reasignar a otro sujeto.

Biodisponibilidad

Este estudio está diseñado para estimar la biodisponibilidad relativa de cada uno de los componentes FF y LEV cuando se administra como FDC en relación con FF y LEV cuando se administra solo. No se probará ninguna hipótesis formal. Para cada punto final farmacocinético primario, se construirán estimaciones puntuales e intervalos de confianza del 90 % correspondientes para la relación de la media geométrica del tratamiento de prueba con la media geométrica del tratamiento de referencia, μ(prueba)/μ(referencia).

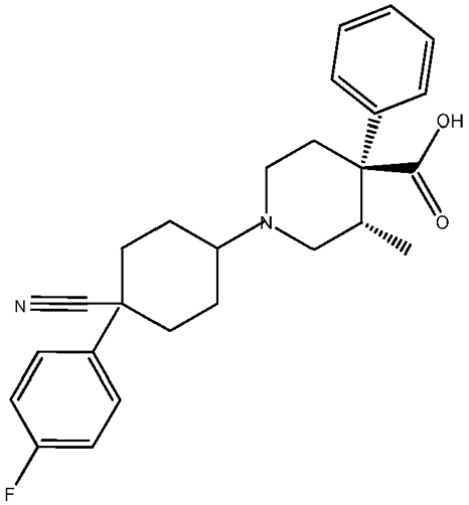
Tratamiento de estudio

Producto de investigación y otro tratamiento de estudio

	Estudio de tratamiento		
Nombre del producto:	furoato de fluticasona/ levocabastina (FDC)	furoato de fluticasona (producto comercial Avamys)	levocabastina (producto comercial Livostin)
Descripción de la formulación:	0,05 % p/p de furoato de fluticasona y 0,10 % p/p de levocabastina en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015% p/p) y cloruro de benzalconio (0,015 % p/p).	0,05 % p/p de furoato de fluticasona en una suspensión acuosa conservada con EDTA (0,015 % p/p) y cloruro de benzalconio (0,015% p/p).	0.05% p/p Levocabastina en una suspensión acuosa conservada con EDTA y cloruro de benzalconio.
Forma de dosificación	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal	Microsuspensión acuosa intranasal
Concentraciones de unidad de dosificación/Niveles de dosificación:	27,5 µg/50 µg	27,5 µg	50 µg
Ruta/ Administración/ Duración:	intranasal	Intranasal	Intranasal
Instrucciones de dosificación:	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.	Dos aspersiones por fosa nasal por la mañana en estado de ayuno.
Descripción física:	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.	Una botella de vidrio color ámbar equipada con una bomba de aspersión atomizadora para dosificación accionada, plástica de cabeza blanca llena con una suspensión blanca uniforme.
Dispositivo:	Botella con tapa de rosca de vidrio de color ámbar con un tornillo VP7 blanco de 50 mcl en la bomba con accionador, tapa y pinza	Dispositivo comercial Mistpro. Un dispositivo de plástico blanco y azul de accionamiento lateral que rodea una botella de vidrio de color ámbar equipado con una bomba de plástico de aerosol de 50 mcl, con una tapa azul	Una botella de plástico blanco equipada con una cabeza blanca accionada una bomba de plástico de aspersión de 100 mcl, con una tapa
Fabricante/ fuente de suministro:	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	Johnson & Johnson, Pacífico
Procedimiento para individualizar la dosificación:	Bomba de aspersión accionada	Bomba de aspersión accionada	Bomba de aspersión accionada

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende levocabastina



o una sal de la misma

y furoato de fluticasona.

2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende clorhidrato de levocabastina y furoato de fluticasona.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el furoato de fluticasona y la levocabastina o una sal de la misma están presentes en forma de partículas en suspensión.

4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que es una formulación farmacéutica acuosa.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes adecuada para administración intranasal.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además uno o más agentes de suspensión.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende uno o más conservantes.

8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende uno o más agentes humectantes.

9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende uno o más agentes de regulación de isotonicidad.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes caracterizada porque es isotónica con fluidos de la fosa nasal.

11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un tampón.

12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un pH ajustado entre 6 y 8.

13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende uno o más agentes enmascaradores del sabor.

14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que

el furoato de fluticasona está presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,005 % a 1 % (p/p), con base en el peso total de la formulación.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que levocabastina o una sal de la misma está presente dentro de la formulación en una cantidad de 0,0005 % a 2 % (p/p), con base en el peso total de la formulación.

16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende

(i) una suspensión acuosa de levocabastina o una sal de la misma;

(ii) una suspensión acuosa de furoato de fluticasona;

(iii) uno o más agentes de suspensión;

(iv) uno o más conservantes;

(v) uno o más agentes humectantes;

(vi) un tampón;

(vii) uno o más agentes de regulación de isotonicidad; y opcionalmente

(viii) uno o más agentes enmascaradores del sabor.

17. Un dispositivo adaptado para la administración intranasal de una formulación farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

18. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el uso en medicina en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.

19. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la afección inflamatoria y/o alérgica es rinitis, rinitis estacional, rinitis perenne.

Figura 1

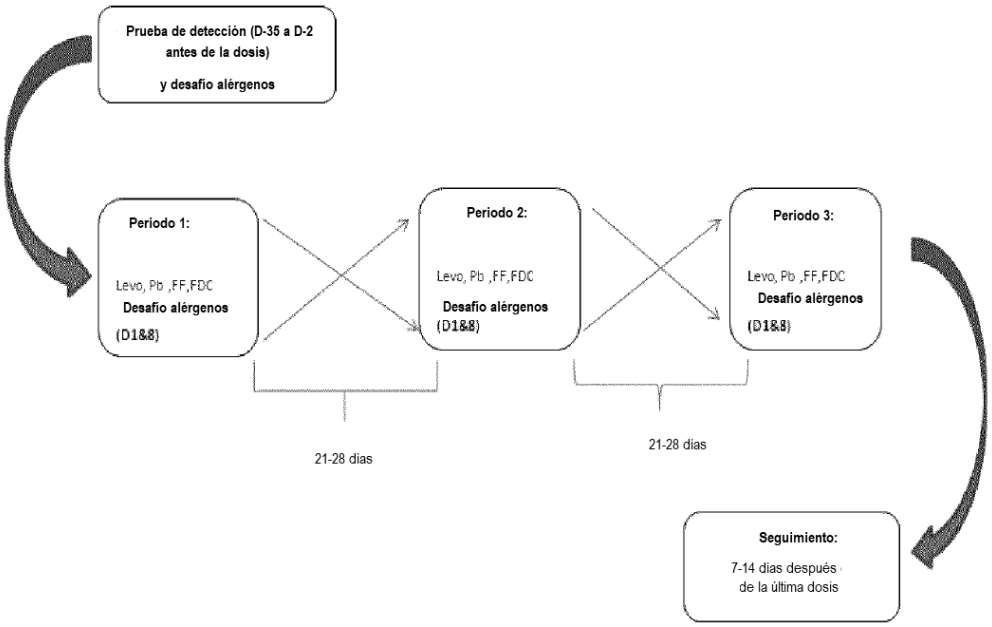

Prueba de detección (D-35 a D-2 antes de la dosis)
y desafío alérgenos
Periodo 1:
Levo, Pb ,FF,FDC
Desafío alérgenos
(D1&8)
Periodo 2:
Levo, Pb ,FF,FDC
Desafío alérgenos
(D1&8)
Periodo 3:
Levo, Pb ,FF,FDC
Desafío alérgenos
(D1&8)
21-28 días
21-28 días
Seguimiento:
7-14 días después
de la última dosis

Figura 2

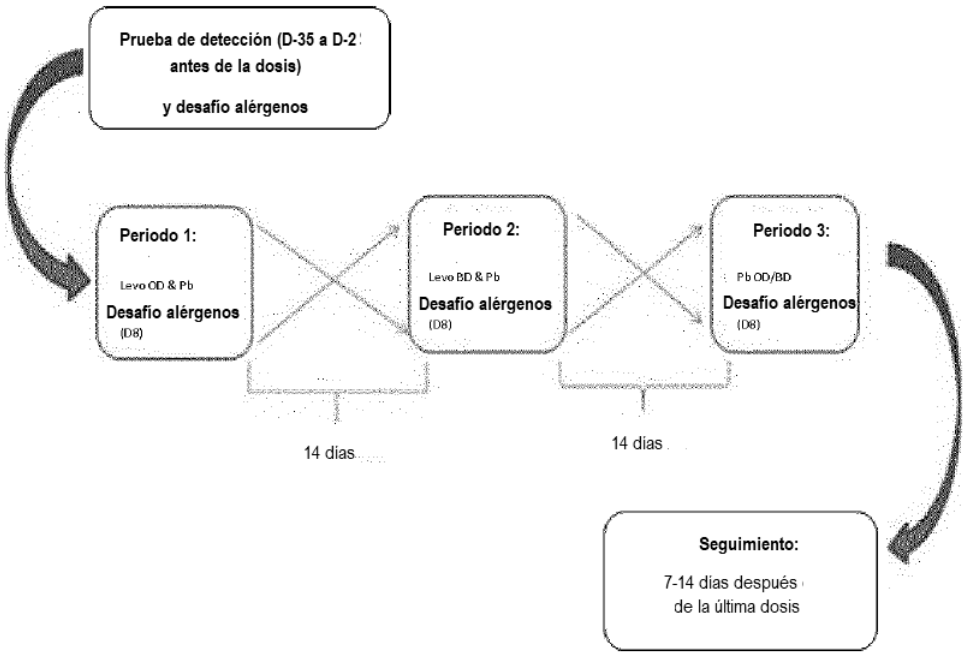

Prueba de detección (D-35 a D-2
antes de la dosis)
y desafío alérgenos
Periodo 1:
Levo OD & Pb
Desafío alérgenos
(D8)
Periodo 2:
Levo BD & Pb
Desafío alérgenos
(D8)
Periodo 3:
Pb OD/BD
Desafío alérgenos
(D8)
14 dias
14 dias
Seguimiento:
7-14 dias después
de la última dosis

Figura 3

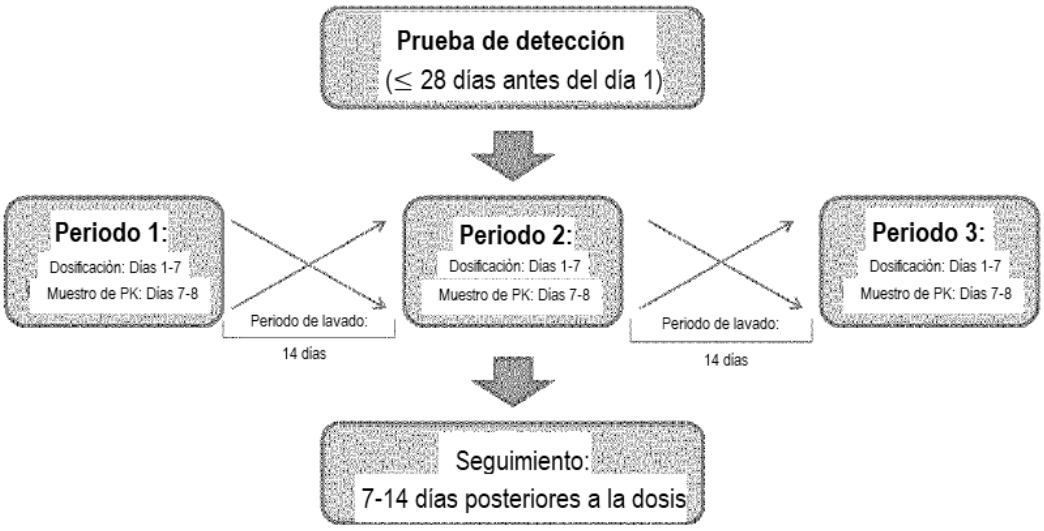

Prueba de detección
(≤ 28 días antes del día 1)
Periodo 1:
Dosificación: Días 1-7
Muestro de PK: Días 7-8
Periodo de lavado:
14 días
Periodo 2:
Dosificación: Días 1-7
Muestro de PK: Días 7-8
Periodo de lavado:
14 días
Periodo 3:
Dosificación: Días 1-7
Muestro de PK: Días 7-8
Seguimiento:
7-14 días posteriores a la dosis

Figura 4

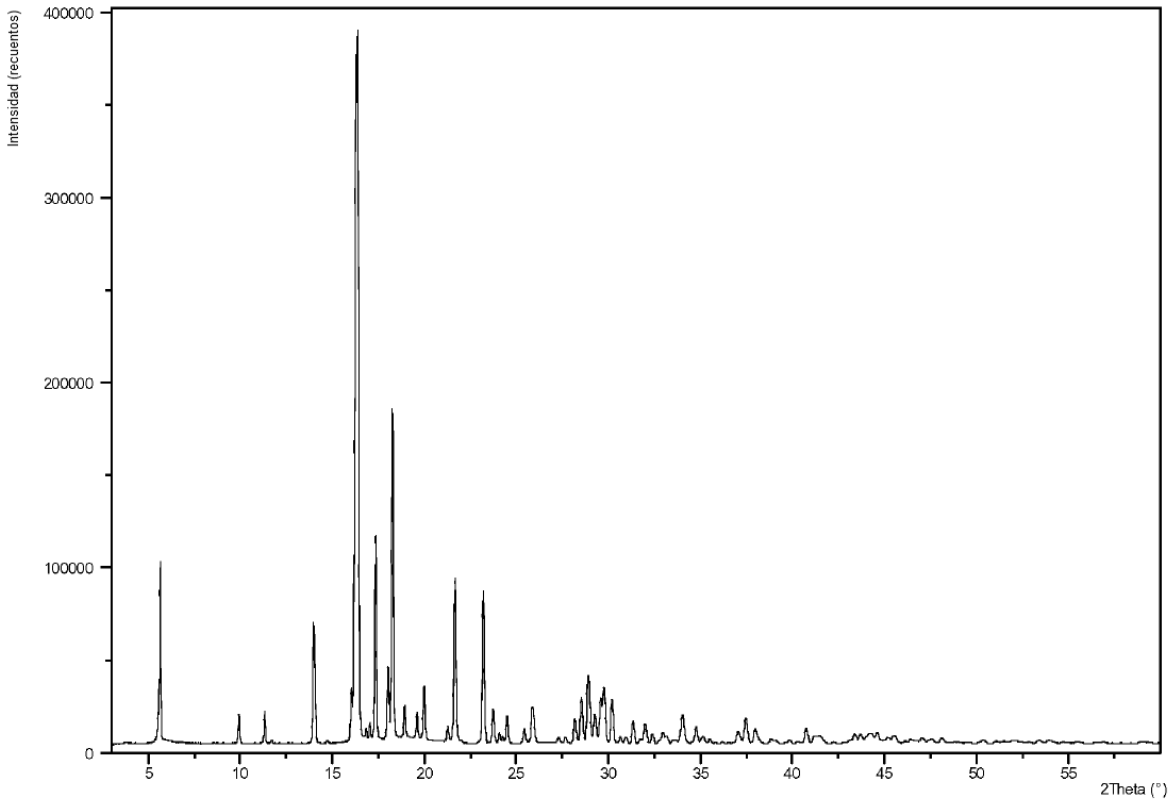

Intensidad (recuentos)
400000
300000
200000
100000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
2Theta (°)

Figura 5

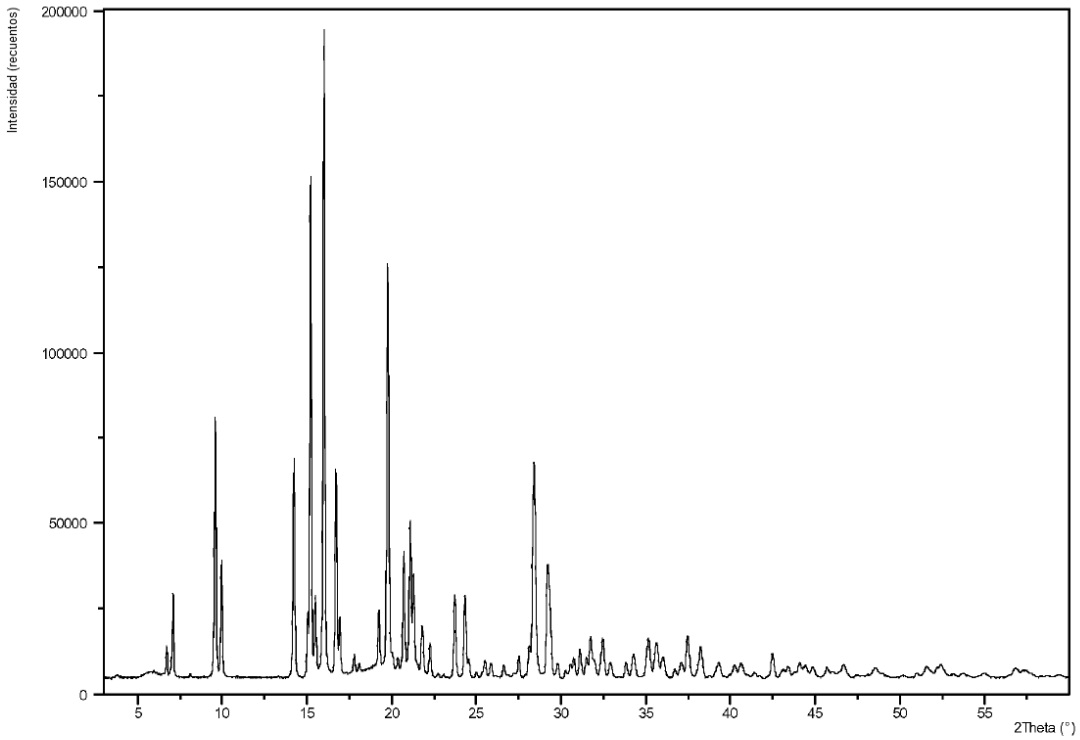

Intensidad (recuentos)
200000
150000
100000
50000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
2Theta (°)

Figura 6

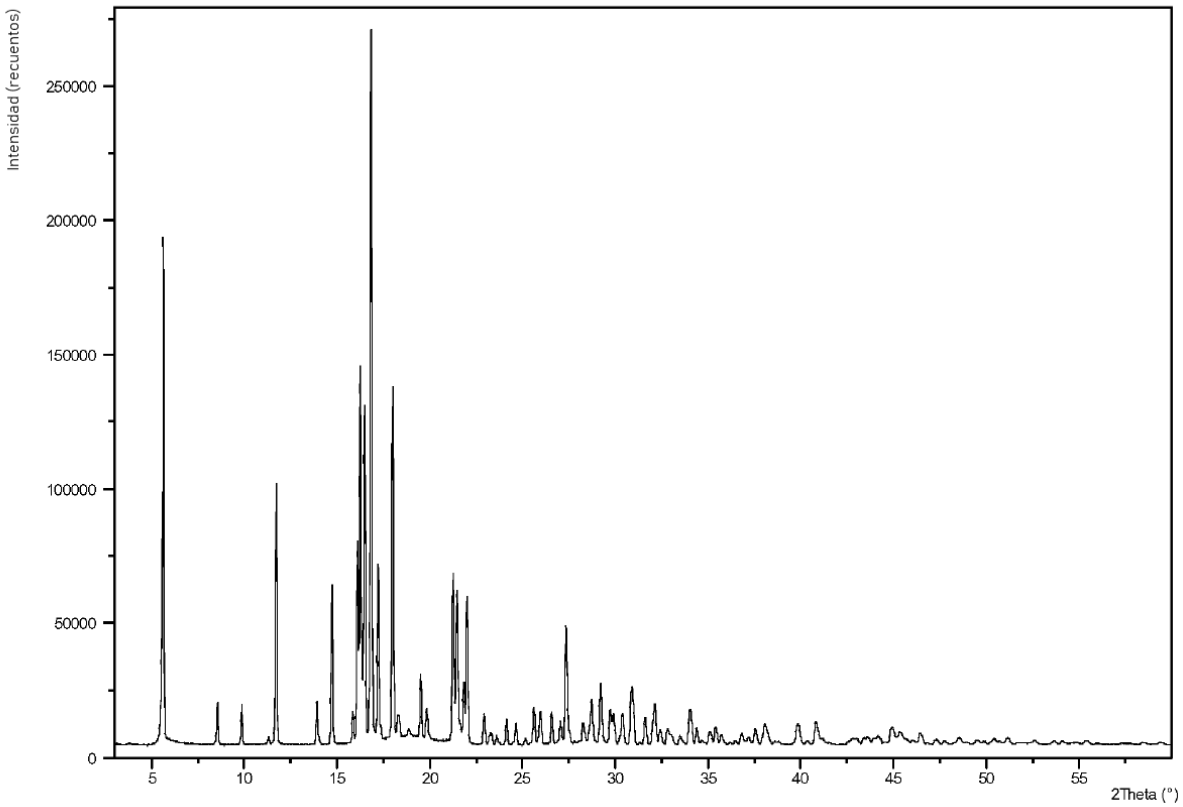

Intensidad (recuentos)
250000
200000
150000
100000
50000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
2Theta (°)

Figura 7

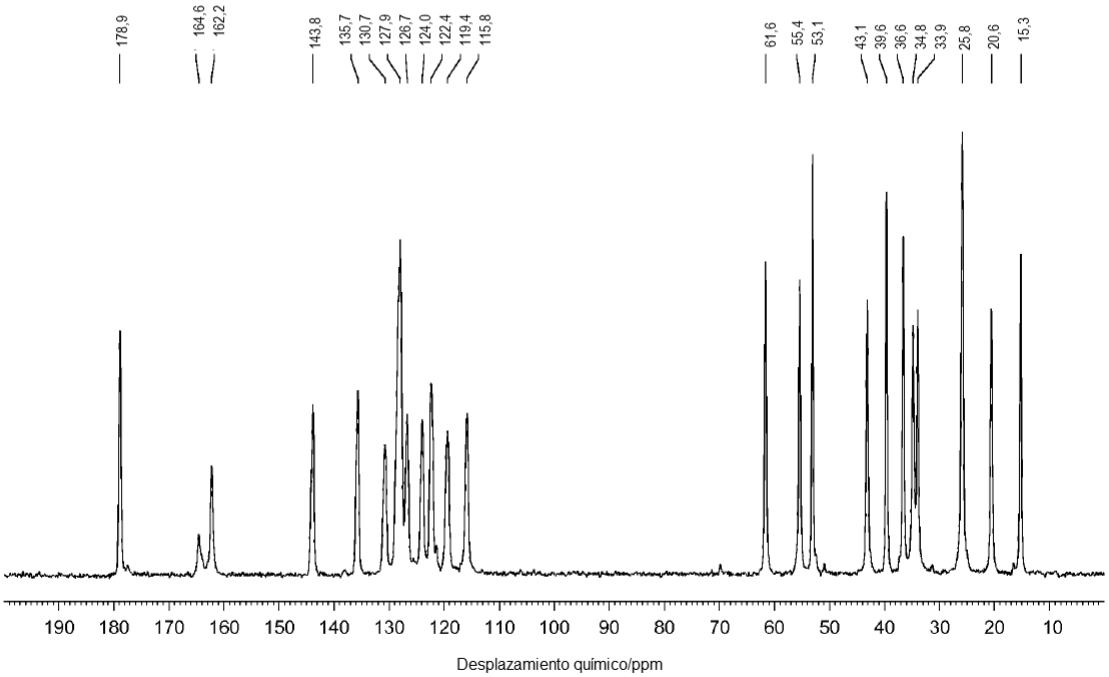

178,9
164,6
162,2
143,8
135,7
130,7
127,9
126,7
124,0
122,4
119,4
115,8
61,6
55,4
53,1
43,1
39,6
36,6
34,8
33,9
25,8
20,6
15,3
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
Desplazamiento químico/ppm

Figura 8

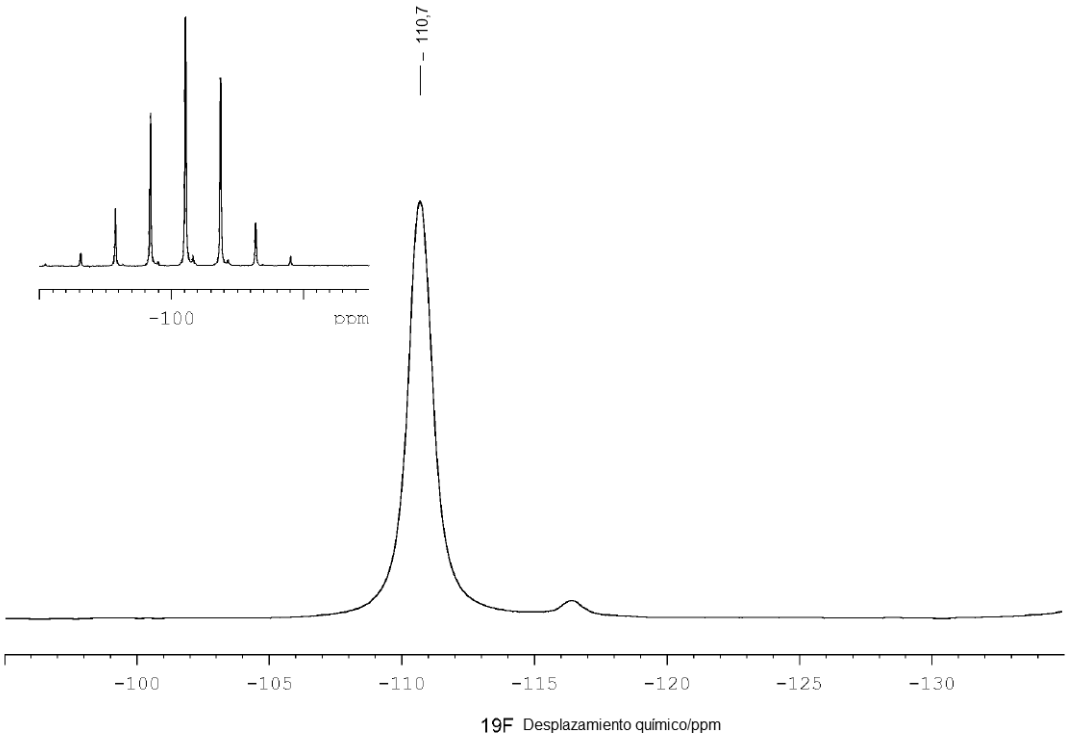

110,7
-100
ppm
-100
-105
-110
-115
-120
-125
-130
19F Desplazamiento químico/ppm

Figura 9

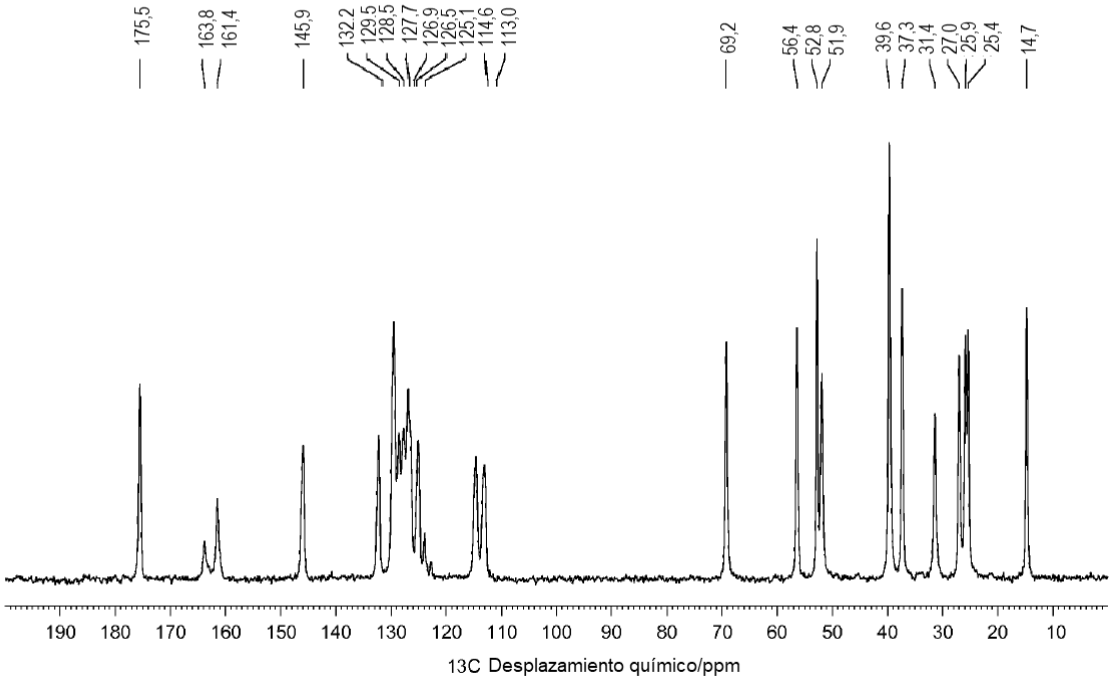

175,5
163,8
161,4
145,9
132,2
129,5
128,5
127,7
126,9
126,5
125,1
114,6
113,0
69,2
56,4
52,8
51,9
39,6
37,3
31,4
27,0
25,9
25,4
14,7
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
13C Desplazamiento químico/ppm

Figura 10

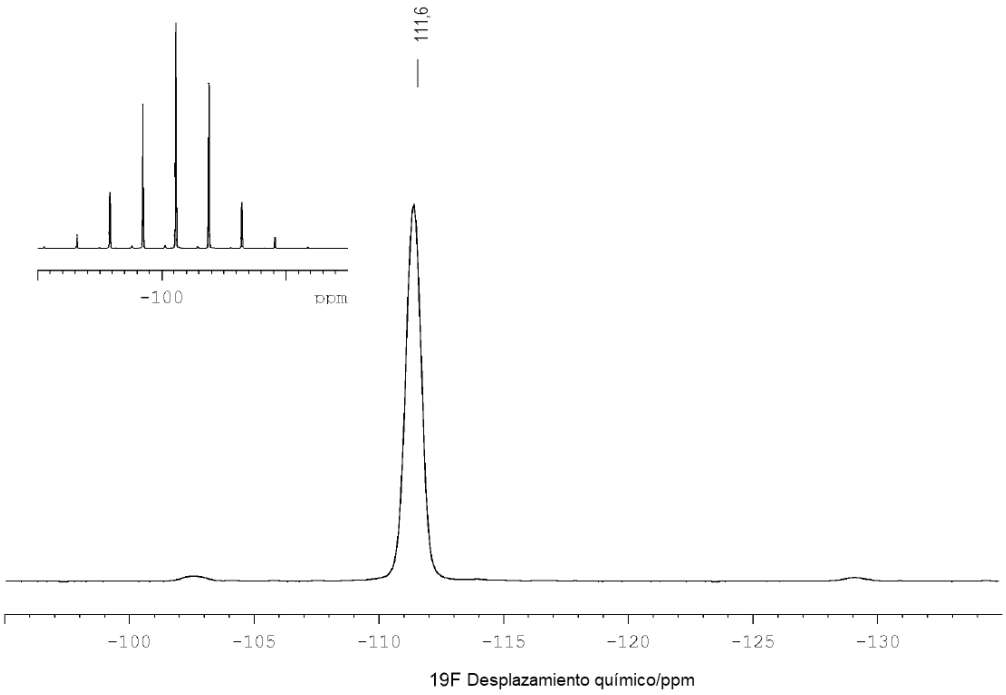

111,6
-100
ppm
-100
-105
-110
-115
-120
-125
-130
19F Desplazamiento químico/ppm

Figura 11

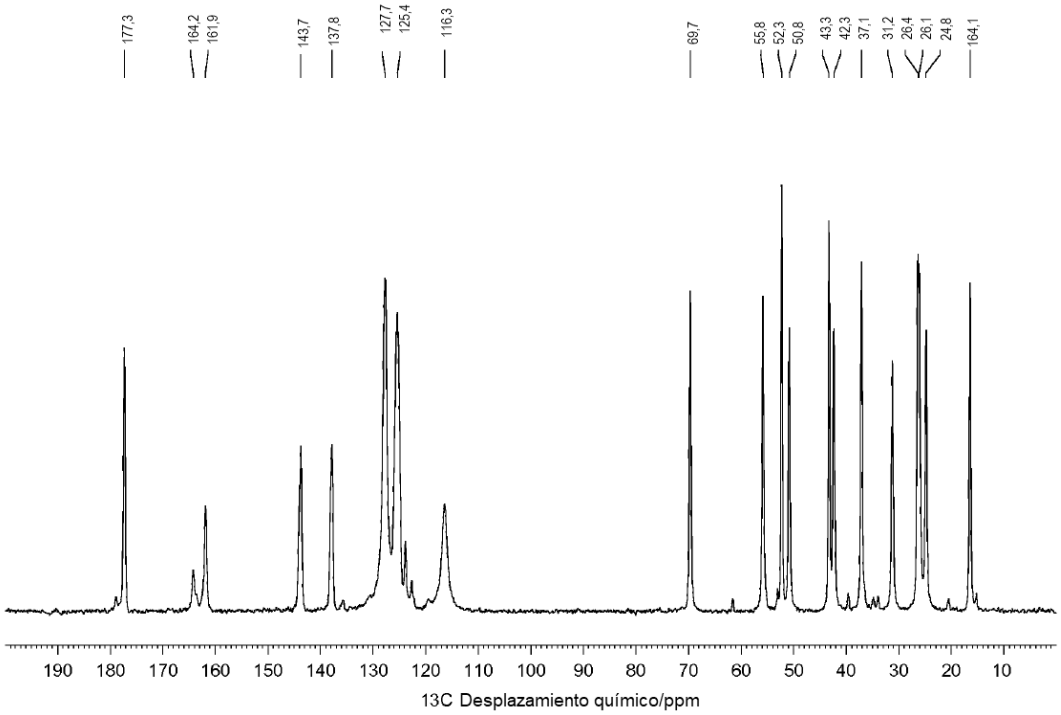

177,3
164,2
161,9
143,7
137,8
127,7
125,4
116,3
69,7
55,8
52,3
50,8
43,3
42,3
37,1
31,2
26,4
26,1
24,8
164,1
190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10
13C Desplazamiento químico/ppm

Figura 12

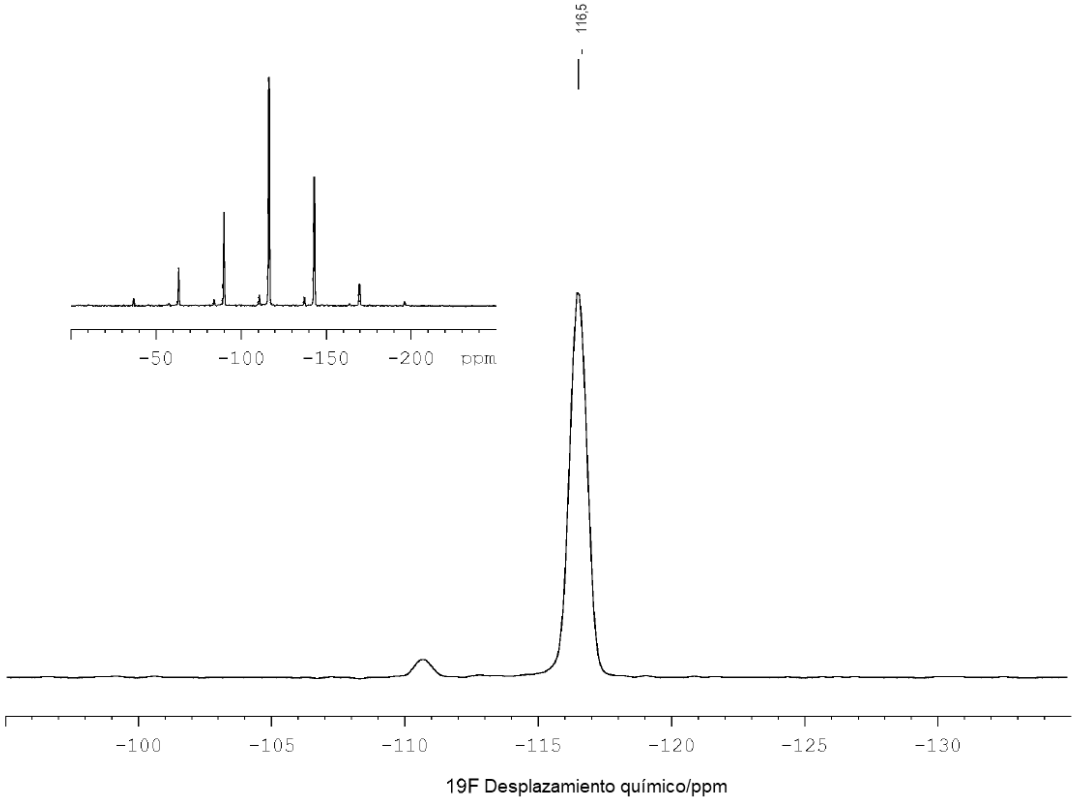
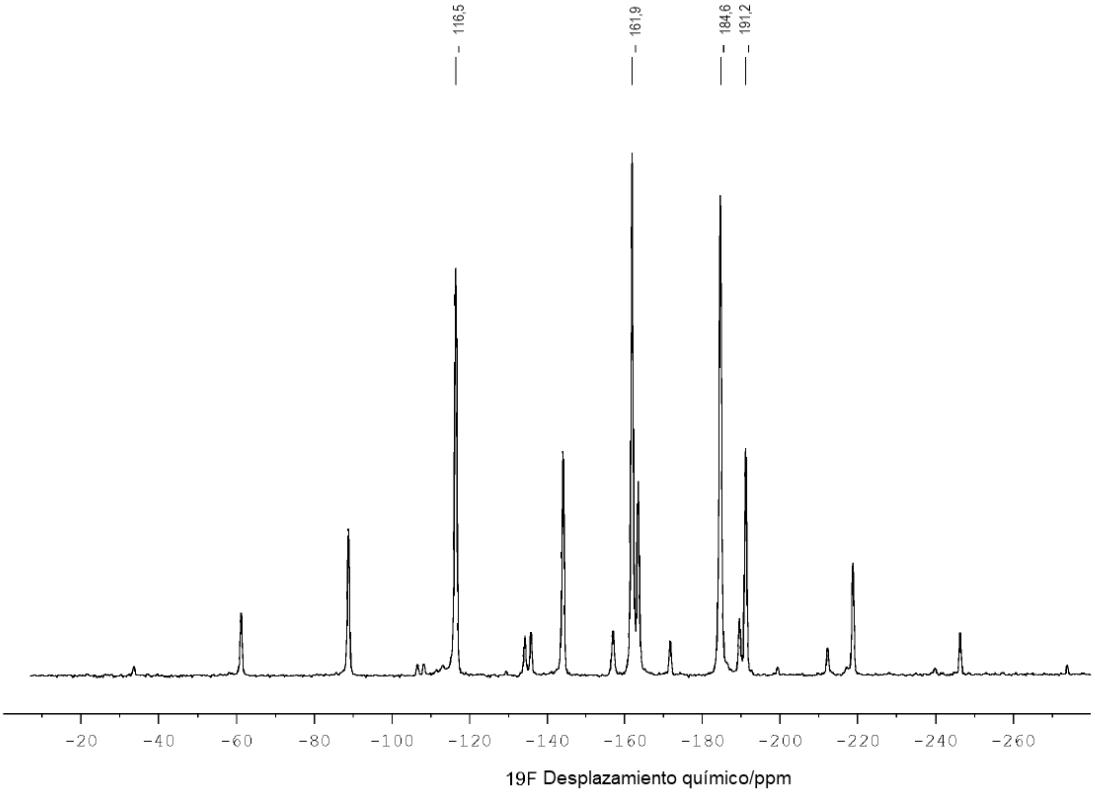

116,5
-50
-100
-150
-200
ppm
-100
-105
-110
-115
-120
-125
-130
19F Desplazamiento químico/ppm

Figura 13


116,5
161,9
184,6
191,2
-20
-40
-60
-80
-100
-120
-140
-160
-180
-200
-220
-240
-260
19F Desplazamiento químico/ppm