

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 858 573**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2018 PCT/EP2018/078034**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2019 WO19076798**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2018 E 18786334 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 3681475**

54 Título: **Composiciones acuosas que comprenden bilastina y mometasona**

30 Prioridad:

**16.10.2017 EP 17382686**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.09.2021**

73 Titular/es:

**FAES FARMA, S.A. (100.0%)  
Autonomía, 10  
48940 Leioa - Bizkaia, ES**

72 Inventor/es:

**HERNÁNDEZ HERRERO, GONZALO;  
GONZALO GOROSTIZA, ANA;  
GARCÍA DOMÍNGUEZ, NEFTALÍ;  
ZAZPE ARCE, ARTURO;  
MORÁN POLADURA, PABLO y  
GONZÁLEZ GARCÍA, TANIA**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 858 573 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 acuosas que comprenden bilastina y mometasona

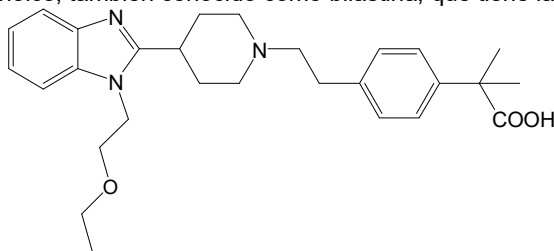
**5 CAMPO DE LA INVENCÓN**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas acuosas de bilastina y un esteroide, y a un método para preparar dichas composiciones farmacéuticas acuosas. La presente invención también se refiere a dichas composiciones para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o de una enfermedad que responde a los corticoesteroides, en el que dicha composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

**ANTECEDENTES**

15 Se ha sabido desde hace mucho tiempo que la histamina desempeña un papel muy importante en enfermedades de tipo alérgico, tales como rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria y asma alérgicas. Los compuestos antihistamínicos que actúan en el nivel del receptor de histamina H<sub>1</sub> son útiles para tratar tales estados. En este sentido, los documentos EP 0818454 A1 y EP 0580541 A1 así como la solicitud de patente EP14382576.8 dan a conocer compuestos de bencimidazol con actividad antihistamínica H<sub>1</sub> selectiva y desprovistos de efectos arritmogénicos.

Un compuesto particular con las propiedades anteriores es el ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil}etil)fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina, que tiene la fórmula:



25 y desarrollado por Faes Farma, España. La bilastina es un compuesto de bencimidazol antagonista H<sub>1</sub> sin efectos secundarios sedantes, sin efectos cardiotoxicos y sin metabolismo hepático. Además, se ha probado que la bilastina es eficaz para el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis y urticaria alérgicas. Los documentos EP 3 040 334 A1 y EP 3 170 816 A1 describen la bilastina y sus análogos como antagonistas del receptor de histamina H<sub>1</sub> y de utilidad para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad alérgica o condición, incluida rinitis, conjuntivitis, rinoconjuntivitis, dermatitis, urticaria o asma.

Por otro lado, los esteroides, particularmente los corticoesteroides se cree que son útiles en el alivio de trastornos respiratorios. En particular, se cree que los glucocorticoides bloquean muchas de las rutas inflamatorias activadas en los trastornos respiratorios. Además, los corticoesteroides reducen o impiden la inflamación de las vías respiratorias contribuyendo al tratamiento de los síntomas del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o tratando la inflamación de las fosas nasales en estados alérgicos tales como rinitis polínica. Los glucocorticoides para trastornos respiratorios tales como asma se administran preferiblemente por inhalación para reducir la incidencia de los efectos secundarios relacionados con esteroides unidos a la administración sistémica.

40 Se ha descrito de manera reciente una composición terapéutica en el documento CN103784462 que combina el efecto antihistamínico de la bilastina con el efecto antiinflamatorio de los esteroides para colirios o gotas nasales. Sin embargo, la baja solubilidad de la bilastina en agua impide la administración apropiada de las composiciones farmacéuticas dadas a conocer por vía nasal. El documento CN103736098 A describe la preparación de composiciones farmacéuticas acuosas para la administración intranasal que comprenden bilastina y furoato de mometasona.

El documento KR 2013 0030606 A se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un antihistamínico (que no es bilastina) y mometasona. El documento US 2006/045850 A1 se refiere al uso de una ciclodextrina en la mejora de la solubilidad de un esteroide en una composición antiinflamatoria. El documento EP 1 894 559 A1 aborda el problema de la mala solubilización de los corticoides solubles para terapia con aerosoles añadiendo una ciclodextrina. El documento US 2007/082870 A1 aborda el problema del aumento de solubilidad acuosa de un azol antifúngico usando ciclodextrinas. Estos documentos no dicen nada respecto a composiciones estables que comprenden tanto bilastina como mometasona.

Por tanto, existe la necesidad en la técnica de una composición farmacéutica con actividades antihistamínicas, que también puede usarse para tratar enfermedades que responden a los corticoesteroides de las vías respiratorias y/o los pulmones. Además, existe la necesidad en la técnica de una composición farmacéutica como la descrita anteriormente que puede administrarse de manera eficaz por vía nasal.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa que combina el efecto antihistamínico de derivados de bencimidazol con el tratamiento de enfermedades que responden a los corticoesteroides de las vías respiratorias y/o los pulmones.

10

Por tanto, en un primer aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que comprende:

15

- a) bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
- b) mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionado de un derivado de éster, éter y cetónido,
- c) un agente de suspensión,
- d) 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina;

20

en la que el pH de la composición farmacéutica acuosa es de entre 3,5 y 5,5, y en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es menos del 8,5% en peso.

25

Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que un contenido de menos del 8,5% en peso de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD) en la composición farmacéutica acuosa de la invención mejora la solubilidad de derivados de bencimidazol, y solubiliza una cantidad mínima del esteroide mometasona o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que impide la degradación del esteroide mometasona, manteniendo así la homogeneidad y estabilidad de la composición farmacéutica acuosa.

30

En un segundo aspecto la invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica acuosa que comprende:

35

- a) preparar una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina, en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso,
- b) añadir bilastina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a la disolución acuosa de la etapa a), y añadir un agente de tamponamiento para obtener una disolución acuosa de bilastina que tiene un pH de entre 3,5 y 5,5,
- c) preparar una dispersión de mometasona, o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionado de un derivado de éster, éter y cetónido con un tensioactivo en agua purificada,
- d) preparar una suspensión acuosa de un agente de suspensión,
- e) añadir la disolución acuosa de la etapa b) a la suspensión acuosa de la etapa d), y añadir posteriormente la dispersión de mometasona de la etapa c) y homogeneizar la mezcla con agitación, opcionalmente añadir un tampón para alcanzar un pH de entre 3,5 y 5,5.

40

45

En un tercer aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso como medicamento.

50

Otro aspecto de esta divulgación se refiere a una composición farmacéutica acuosa tal como se definió anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o de una enfermedad que responde a los corticoesteroides.

55

En otro aspecto la invención se refiere a un dispositivo de pulverizador nasal que comprende la composición farmacéutica acuosa descrita anteriormente.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen de manera adicional en las reivindicaciones.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

60

La figura 1A muestra el cambio en la solubilidad de la bilastina con el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina en el intervalo de pH de entre 4,3 y 4,9.

La figura 1B muestra el cambio en la solubilidad del furoato de mometasona con el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina.

La figura 2 muestra el cambio en la solubilidad de la bilastina con el contenido de  $\beta$ -ciclodextrina en un pH de 4,5.

La figura 3A muestra la influencia de Kolliphor RH40 en la solubilidad de la bilastina.

La figura 3B muestra la influencia de Kolliphor RH40 en la solubilidad del furoato de mometasona monohidratado.

5 La figura 4A muestra que existe un comportamiento lineal entre el porcentaje de mometasona disuelta y el porcentaje de impurezas de mometasona.

La figura 4B muestra que la ciclodextrina HPBCD minimiza la solubilización de mometasona cuando se usa a una concentración menor de 85 mg/ml.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa que contiene derivados de bencimidazol y mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma. En particular, la combinación de derivados de bencimidazol con mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma permite el tratamiento y/o la prevención de trastornos o enfermedades susceptibles de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub>, y de enfermedades que responden a los corticoesteroides a través de administración nasal. Además, la estabilidad y homogeneidad de la composición farmacéutica acuosa de la invención permite su administración eficaz mediante un pulverizador nasal.

20 En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que comprende:

- a) bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma
- b) mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionado de un derivado de éster, éter y cetónido,
- c) un agente de suspensión,
- d) 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina;

25 en la que el pH de la composición farmacéutica acuosa es de entre 3,5 y 5,5, y en la que el contenido de 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso.

30 “Composición farmacéutica” tal como se usa en el presente documento, se refiere a composiciones y entidades moleculares que son fisiológicamente tolerables y no producen normalmente una reacción alérgica o una reacción desfavorable similar como trastornos gástricos, mareo y semejantes, cuando se administran a un ser humano o un animal. Preferiblemente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por una agencia reguladora de un estado o gobierno federal o se incluye en la Farmacopea de los Estados Unidos u otras Farmacopeas generalmente reconocidas para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

35 La expresión “composición farmacéutica acuosa” se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende agua. En el contexto de la presente invención, el término “acuosa” significa que dicha composición comprende agua, preferible al menos el 1% en peso de agua con respecto al peso total de la composición, más preferiblemente al menos el 10% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 20% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 30% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 40% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 50% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 60% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 70% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 80% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 85% en peso de agua, más preferiblemente al menos el 90% en peso de agua. En una realización particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas acuosas de la presente invención comprenden al menos el 80% en peso de agua con respecto al peso total de la composición.

45 En una realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende entre el 0,2 y el 0,8% en peso de bilastina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, entre el 1 y el 8,5% en peso de 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina, entre el 0,02 y el 0,06% en peso de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, entre el 1,0 y el 2,5% en peso de un agente de suspensión, basándose en el peso total de la composición.

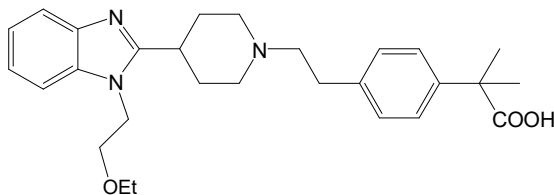
50 En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende entre el 0,2 y el 0,8% en peso de bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, entre el 1 y el 5% en peso de 2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina, entre el 0,02 y el 0,06% en peso de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma, entre el 1,0 y el 2,5% en peso de un agente de suspensión, basándose en el peso total de la composición.

60 Los componentes de la composición farmacéutica acuosa de la invención se describen adicionalmente a continuación.

### Bilastina

La composición farmacéutica acuosa de la invención comprende un compuesto de

fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto es el ácido 2-[4-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil]etil]fenil]-2-metilpropanoico, también conocido como bilastina. La síntesis de bilastina se ha descrito en los documentos EP 0818454 A1 y EP 0580541 A1, y la solicitud de patente EP14382576.8.

La bilastina puede estar en forma de sales o solvatos, preferiblemente sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento abarca cualquier sal sin limitación del tipo de sal que puede usarse, siempre que estas sean aceptables para la administración a un paciente, lo que significa que no inducen toxicidad, irritación, respuestas alérgicas indebidas, o similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. A modo de ilustración, las sales farmacéuticamente aceptables de bilastina pueden ser sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o sales de metales, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales sales se preparan generalmente, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas libres ácidas o básicas de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Se prefieren generalmente medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, acetona, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, etc., sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, alcanforsulfonato, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de bases incluyen sales de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina, sales básicas de aminoácidos, etc. Los ejemplos ilustrativos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

El término "solvato" según esta invención debe entenderse como que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención que tiene otra molécula (más probablemente un disolvente polar) unida a él a través de un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en el estado de la técnica.

La bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la invención también se pretende que incluya compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en <sup>15</sup>N están dentro del alcance de esta invención.

En una realización preferida, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la invención está comprendida entre el 0,2 y el 0,8% en peso, basándose en el peso total de la composición. Preferiblemente, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención está comprendida entre el 0,3 y el 0,7% en peso, más preferiblemente entre el 0,4 y el 0,6% en peso. En una realización más preferida, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la invención es del 0,4% en peso.

#### Mometasona

La composición farmacéutica acuosa aquí descrita contiene mometasona y/o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma. Generalmente, los esteroides, tales como mometasona, poseen funciones reguladoras en células, tejidos y organismos.

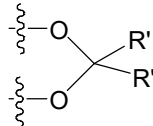
El término "derivados farmacéuticamente aceptables de la misma" se refiere a derivados o equivalentes funcionales no tóxicos de mometasona, que pueden obtenerse por sustitución de átomos o grupos moleculares o enlaces de mometasona, mediante lo cual la estructura básica no se cambia, y que difieren de la estructura de la mometasona en al menos una posición. Particularmente, los derivados farmacéuticamente aceptables de mometasona en el contexto de la presente invención se refieren a un éster, éter o cetónido de mometasona. Es

decir, a compuestos en los que al menos uno de los grupos hidroxilo de mometasona se funcionaliza como un éster, éter o cetónido. Por tanto, en una realización particular la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende un derivado farmacéuticamente aceptable de mometasona seleccionado de éster, éter y cetónido.

- 5 En una divulgación particular, un derivado de éster de mometasona se refiere a mometasona en la que al menos un grupo  $-OH$  se sustituye por un grupo  $-OC(O)R'$ , en el que  $R'$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_6$ , halo(alquilo  $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{12}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 3 a 10 miembros. En una realización particular,  $R'$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_6$ , y heteroarilo de 3 a 10 miembros, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, furilo, tiofenilo o piridinilo. En una realización particular, el derivado de éster es un furoato o un propionato, tal como furoato de mometasona y propionato de mometasona. En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene furoato de mometasona.

- 15 En una divulgación particular, un derivado de éter de mometasona se refiere a mometasona en la que al menos un grupo  $-OH$  se sustituye por un grupo  $-OR'$ , en el que  $R'$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_6$ , halo(alquilo  $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{12}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 3 a 10 miembros.

En una divulgación particular, un derivado de cetónido de mometasona se refiere a mometasona en la que dos grupos  $-OH$  dispuestos o bien en carbonos contiguos o bien en dos carbonos que tiene un carbono dispuesto entre



- 20 ellos, tomados juntos forman un grupo de fórmula  $\begin{matrix} \text{---O} \\ \text{---O} \end{matrix}$ , en la que cada  $R'$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_6$ , halo(alquilo  $C_1-C_6$ ), aril( $C_6-C_{12}$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo  $C_3-C_7$ , heterocíclico de 3 a 10 miembros, arilo  $C_6-C_{12}$  y heteroarilo de 3 a 10 miembros. En una realización particular, cada  $R'$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_6$ , tal como metilo, etilo, propilo o butilo. En una realización particular, el derivado de cetónido es un acetónido, es decir,  $R'$  es metilo, tal como acetónido de triamcinolona.

- 25 Los métodos para la preparación de estos derivados de mometasona se conocen bien en la técnica (por ejemplo, M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 5<sup>ª</sup> ed.). De manera similar, la mometasona y los derivados de mometasona pueden estar presentes en la composición farmacéutica acuosa tanto como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), incluyéndose ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Por tanto, por ejemplo, las formas adecuadas de furoato de mometasona en la composición farmacéutica acuosa de la invención incluyen la forma anhidra o la forma de hidrato, tal como forma de monohidrato. En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa de la invención contiene mometasona hidratada. Los métodos de solvatación se conocen bien en el estado de la técnica.

- 35 En una realización preferida, la cantidad de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición farmacéutica acuosa de la invención está comprendida entre el 0,02 y el 0,06% en peso basándose en el peso total de la composición, preferiblemente 0,05% en peso.

#### 40 Agente de suspensión

El término "agente de suspensión" se refiere a un agente que supera la aglomeración de partículas dispersadas en un medio líquido, y aumenta la viscosidad del medio de manera que las partículas sedimentan más lentamente (*Remington, The Science and practice of pharmacy, 21ª edición, pág.1072, 2005*).

- 45 En una divulgación particular, el agente de suspensión en la composición farmacéutica acuosa de la invención se selecciona de celulosa y/o derivados de celulosa en los que los grupos hidroxilo de la celulosa se han sustituido parcial o totalmente para proporcionar éteres de celulosa ( $-OR$ ). En una realización preferida, el agente de suspensión en la composición farmacéutica acuosa de la invención es un derivado de éter de celulosa seleccionado de celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) o mezclas de las mismas. Los agentes de suspensión adecuados para la composición farmacéutica de la presente invención están disponibles comercialmente con el nombre comercial Vivapur® MCG (JRS Pharma), Avicel® RC591 (FMC Biopolymer) y Avicel® RC581 (JRS Pharma).

- 55 Particularmente, cuando la composición farmacéutica acuosa de la invención se aplica en dispositivos de administración nasal, se usan preferiblemente Avicel RC591 y Vivapur MCG debido a sus propiedades tixotrópicas. Ambos compuestos forman una red de gel que mantiene las partículas de fármaco suspendidas en dispositivos de administración nasal. Durante la agitación y el bombeo, el gel se vuelve fluido y permite una pulverización facilitada que da como resultado un patrón de atomización y deposición eficiente, estandarizado y óptimo. Después de la agitación, el fluido recupera su viscosidad que impide el goteo desde la nariz o el flujo de salida en el área de la garganta, que prolonga el tiempo de retención del principio activo en las fosas nasales. Preferiblemente, se usa

Avicel RC-591 a 20 mg/ml (2,0% en peso), mientras que una concentración de 18 mg/ml (1,8% en peso) de Vivapur MCG 811P se recomienda en la composición farmacéutica acuosa de la invención.

5 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene entre el 1,0 y el 2,5% en peso del agente de suspensión basándose en el peso total de la composición, preferiblemente entre el 1,3 y el 2% en peso, incluso más preferiblemente entre el 1,6 y el 1,9% en peso, incluso más preferiblemente el 1,8% en peso. Los inventores han encontrado que un contenido menor del 1% en peso produce dispersiones demasiado fluidas, mientras que un contenido por encima de este valor produce geles tixotrópicos.

10 2-Hidroxipropil-β-ciclodextrina

La composición farmacéutica acuosa de la presente invención también comprende 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) en la que el contenido de dicha ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso.

15 Tal como se describe en todo el texto, y a menos que se indique lo contrario, un contenido de menos del 8,5% en peso debe entenderse como un contenido de menos de 85 mg/ml de formulación.

20 En una realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene entre el 1 y el 8,5% en peso de HPBCD. En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene entre el 2 y el 8,5% en peso de HPBCD.

En aún otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene menos del 5 % en peso de HPBCD.

25 En una realización particular la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene entre el 1 y el 5 % en peso de HPBCD. En una realización preferida el contenido de HPBCD está comprendido entre el 2 y el 4% en peso, más preferiblemente el contenido de HPBCD es del 3 % en peso.

30 La bilastina es ligeramente soluble en agua, y su solubilidad depende del pH, volviéndose más hidrófila a pH<3,6 y pH>8,5 y más hidrófoba a pH en el intervalo de 3,8-8,5. Por tanto, en el intervalo de pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención de entre 3,5 y 5,5, se requiere un solubilizador de bilastina.

35 Los inventores han encontrado sorprendentemente que existe una relación lineal entre el porcentaje de mometasona solubilizada y el porcentaje de las impurezas resultantes. Además, los inventores encontraron que la presencia de ciclodextrina HPBCD en la presente composición farmacéutica permite la provisión de una formulación que comprende bilastina y mometasona que es estable en el sentido de que minimiza la degradación del esteroide por debajo de niveles farmacéuticamente aceptables mientras que asegura que se solubiliza la cantidad apropiada de bilastina. En este sentido, mientras que la HPBCD produce la solubilización de bilastina en el intervalo de pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención, otras ciclodextrinas, tales como β-ciclodextrina (β-CD), no conducen a la solubilidad requerida. La figura 1A muestra el cambio de la solubilidad de bilastina con el contenido de hidroxipropil-β-ciclodextrina en un intervalo de pH de entre 4,3 y 4,9. En particular, la figura 1A muestra que para un contenido de 25 mg/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (2,5% en peso) la solubilidad de la bilastina es de alrededor de 10 mg/ml a un valor de pH de 4,6. En cambio, cuando se usa el 5% en peso de β-ciclodextrina (β-CD) en lugar de HPBCD, la solubilidad de la bilastina no alcanza 1 mg/ml, como muestra la figura 2 a un pH de 4,5.

45 Además, la figura 1B muestra que la solubilidad del furoato de mometasona permanece alrededor de 4 mg/ml cuando el contenido de HPBCD es de 75 mg/ml (7,5% en peso). En este sentido, los inventores también han encontrado que un contenido de HPBCD de menos del 8,5% en peso en la composición farmacéutica acuosa de la invención, produce la disolución completa de bilastina mientras que, al mismo tiempo, se disuelve una cantidad mínima de mometasona, minimizando así la degradación no deseada del esteroide por debajo de niveles farmacéuticamente aceptables.

50 Además, la HPBCD en la composición farmacéutica de la invención también enmascara los sabores desagradables de la composición, favoreciendo la administración de la composición farmacéutica al paciente.

55 En el contexto de la presente invención, la HPBCD puede tener diferentes grados de sustitución. Por ejemplo, Cavasol W7 HP™ y Cavasol W7 HP5™ (Ashland) que tienen un grado de sustitución de entre 4,1 y 5,1, Cavitron W7 HP7™(Ashland), Kleptose HPB™ (Roquette's) que tienen un grado de sustitución de 4,5, Kleptose HP™ (Roquette's) que tiene un grado de sustitución de 5,6 (HP8BCD) y Trappsol que tiene grado de sustitución de 3,5 y 60 6,5 (CTD) están disponibles comercialmente.

pH

El pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención es de entre 3,5 y 5,5.

5 En una realización particular, el pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención está comprendido entre 4,0 y 5,0. En otra realización particular, el pH de la composición farmacéutica acuosa es de entre 4,3 y 4,9

10 En una realización preferida, el pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención es de 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 ó 5,5. Preferiblemente, el pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención es de 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 ó 5,0. Más preferiblemente, el pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención es de 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8 ó 4,9.

15 La composición farmacéutica acuosa de la invención se ha desarrollado para administración nasal. El pH fisiológico de las fosas nasales, particularmente de las fosas nasales humanas, es de entre aproximadamente 5,5-6,5, y aumenta en la rinitis hasta aproximadamente 7,2-8,3.

20 En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa comprende además un agente de tamponamiento. Tal como se usa en el presente documento, el término "agente de tamponamiento" se refiere a un agente que confiere características de pH adecuadas a la composición farmacéutica acuosa proporcionada en el presente documento. Dichos agentes de tamponamiento se usan para ajustar el pH de las composiciones de la invención a un pH de desde 3,5 hasta 5,5, más preferiblemente a un pH de desde 4,0 hasta 5,0, incluso más preferiblemente a un pH de entre 4,3 y 4,9, incluso más preferiblemente 4,6.

25 Los valores de pH mencionados en la presente solicitud se han medido a temperatura ambiente con un medidor de pH, particularmente mediante lectura directa del medidor de pH Crison Microph 2000. En el contexto de la presente invención, el pH de la composición farmacéutica de la invención puede medirse mediante cualquier otro dispositivo adecuado para medir el pH en la composición.

30 En una realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende un agente de tamponamiento seleccionado de tampón acetado, tampón citrato, tampón fosfato, tampón borato, o una combinación de los mismos. En una realización preferida, el agente de tamponamiento se selecciona de citrato de sodio hemihidratado, ácido cítrico anhidro y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el agente de tamponamiento se selecciona de ácido cítrico monohidratado y citrato de trisodio dihidratado.

35 En una realización particular, la composición farmacéutica acuosa contiene entre el 0,15 y el 0,20% en peso de un agente de tamponamiento. En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa contiene entre el 0,17 y el 0,19% en peso de un agente de tamponamiento. Más preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa de la invención contiene 2,0 mg/ml de ácido cítrico monohidratado.

40 El intervalo de pH de la composición farmacéutica acuosa de la invención mantiene la estabilidad química, física y/o fisiológica de la composición farmacéutica acuosa y es bien tolerada por las fosas nasales.

#### Excipientes adicionales

45 La composición farmacéutica acuosa de la invención puede comprender además excipientes adicionales. En una realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende un agente humectante, un tensioactivo, un conservante, un agente de tonicidad, y/o combinaciones de los mismos.

50 Preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa comprende entre el 0,005% y el 0,03% en peso de un tensioactivo, entre el 1 y el 3% en peso de un agente humectante, entre el 0,010 y el 0,026% en peso de un conservante.

55 En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende además un agente humectante seleccionado de glicerina, glicerol y propilenglicol anhidros. Preferiblemente, el agente humectante en la composición farmacéutica acuosa de la invención es glicerina anhidra.

60 En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención contiene un agente tensioactivo. Se cree que el agente tensioactivo puede reducir la tensión superficial de la composición, facilitando el procedimiento de fabricación. Los ejemplos de agentes tensioactivos adecuados pueden seleccionarse de, pero no se limitan a derivados de sorbitano polietoxilados tales como polisorbatos, sus etoxilatos de éter, producidos por reacción de ésteres de sorbitano con óxido de etileno, polioxietilentalquil fenol, polioxietilencetil éter, polioxietilentalquil-aryl éter, monolaurato de polioxietileno, aceite vegetal de polioxietileno, monolaurato de polioxietilensorbitano, ésteres de polioxietileno o ácidos grasos y de resina mixtos, derivado de lanolina de polioxietilensorbitol, polioxietilentrídecil éter, ésteres de polioxietilensorbitano de ácidos grasos y de resina mixtos,



derivados de sorbitano polietoxilados o ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, polisorbato), monoestearato de polioxietilensorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietileno, polioxietileneostearil éter, polioxietilenoil éter, polioxietilendecil éter, alcohol graso de polioxietileno, polioxietilenoalquilamina, monopalmitato de polioxietilenglicol, monopalmitato de polioxietilensorbitano, polioxietilencetil éter, estearato de polioxietilenoisopropileno, polioxietilenoauril éter, derivado de lanolina de polioxietileno, oleato de sodio, derivado de amonio cuaternario, oleato de potasio, etosulfato de N-cetilo y N-etilmorfolinio, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos. Son particularmente preferidos los tensioactivos polisorbato 80, polisorbato 40, polisorbato 60, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40 (Cremophor RH 40), polioxietilenoalquil éter (-BO-10V, Cremophor A20, Cremophor A25), poloxámeros, fosfolípidos y propilenglicol. En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende entre el 0,005 y el 0,03% en peso de tensioactivo. Preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende polisorbato 80 como agente tensioactivo. El polisorbato 80 puede reducir la tensión superficial de la composición, facilitando el procedimiento de fabricación. En una realización preferida, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende entre el 0,005 y el 0,03% en peso de polisorbato 80.

En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa de la invención comprende además un conservante seleccionado de cloruro de benzalconio, benzoato de sodio, alcohol fenilético, clorobutanol, parabenos, EDTA y alcohol benzoílico y fenoxietanol.

En otra realización particular, la composición farmacéutica acuosa comprende un agente de tonicidad. En particular, cuando la composición farmacéutica acuosa de la invención se usa como suspensión de pulverización nasal, el agente de tonicidad puede ayudar a mantener la osmolaridad de la composición farmacéutica acuosa lo más cerca posible de los valores fisiológicos. En una realización preferida, el agente de tonicidad en la composición farmacéutica acuosa de la invención es glicerina anhidra, sorbitol, manitol o propilenglicol. En una realización más preferida, el agente de tonicidad es glicerina anhidra. Más preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa de la invención contiene 21 mg/ml (2,1% en peso) de glicerina anhidra.

#### Procedimiento para preparar la composición farmacéutica acuosa de la invención

En un aspecto, la invención se refiere al procedimiento para preparar la composición farmacéutica acuosa de la invención. El procedimiento de la invención comprende:

- a) preparar una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina, en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso,
- b) añadir bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a la disolución acuosa de la etapa a), y añadir un agente de tamponamiento para obtener una disolución acuosa de bilastina que tiene un pH de entre 3,5 y 5,5,
- c) preparar una dispersión de mometasona, o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma con un tensioactivo en agua purificada,
- d) preparar una suspensión acuosa de un agente de suspensión,
- e) añadir la disolución acuosa de la etapa b) a la suspensión acuosa de la etapa d), y añadir posteriormente la dispersión de mometasona de la etapa c), y homogeneizar la mezcla, añadir opcionalmente un tampón para alcanzar un pH de entre 3,5 y 5,5.

Según la etapa a) del procedimiento de la invención, se prepara una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina que contiene menos del 8,5% en peso de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina.

Los inventores han encontrado que un contenido de HPBCD de menos del 8,5% en peso en la composición farmacéutica acuosa de la invención produce la disolución completa de la bilastina mientras que, al mismo tiempo, se disuelve una cantidad mínima de mometasona, impidiendo así la degradación no deseada del esteroide por debajo de niveles farmacéuticamente aceptables.

En una realización particular, la disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina contiene entre el 1 y el 8,5% en peso de HPBCD. En otra realización particular, la disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina contiene entre el 2 y el 8,5% en peso de HPBCD.

En aún otra realización particular, la disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina contiene menos del 5 % en peso de HPBCD.

En una realización particular, la disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina contiene entre el 1 y el 5% en peso de HPBCD, preferiblemente contiene entre el 2 y el 4% en peso de HPBCD. En una realización preferida el contenido de HPBCD es del 3% en peso.

La HPBCD adecuada en el contexto de la presente invención incluye HPBCD que tiene diferentes grados de sustitución. Por ejemplo, Cavasol W7 HP™ y Cavasol W7 HP5™ (Ashland) que tienen un grado de sustitución de entre 4,1 y 5,1, Cavitron W7 HP7™(Ashland), Kleptose HPB™ (Roquette's) que tienen un grado de sustitución de 4,5, Kleptose HP™ (Roquette's) que tiene un grado de sustitución de 5,6 (HP8BCD) y Trappsol que tiene un grado de sustitución de 3,5 y 6,5 (CTD) están disponibles comercialmente.

En una realización preferida, se añade un agente de tamponamiento a la disolución acuosa de HPBCD para alcanzar un pH de entre 3,5 y 5,5, preferiblemente entre 4 y 5, más preferiblemente entre 4,3 y 4,9, incluso más preferiblemente entre 4,4 y 4,6, incluso más preferiblemente 4,45. Preferiblemente, el agente de tamponamiento se selecciona de ácido cítrico monohidratado o citrato de trisodio dihidratado.

Según la etapa b) se añade bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma a la disolución acuosa de la etapa a), y se añade un agente de tamponamiento para obtener una disolución acuosa que tiene un pH de entre 3,5 y 5,5.

En una realización preferida, el agente de tamponamiento se añade para obtener una disolución acuosa que tiene un pH de entre 4 y 5, más preferiblemente entre 4,3 y 4,9, incluso más preferiblemente entre 4,4 y 4,6, incluso más preferiblemente 4,45. Los valores de pH mencionados en la presente solicitud se han medido con un medidor de pH, particularmente mediante lectura directa de un medidor de pH Crison Microph 2000. El agente de tamponamiento se añade preferiblemente a la disolución acuosa en condiciones de agitación. En una realización preferida, el agente de tamponamiento se selecciona de ácido cítrico monohidratado o citrato de trisodio dihidratado.

Los inventores han encontrado que la presencia de bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma aumenta el pH de la disolución acuosa, de ese modo un agente de tamponamiento es necesario habitualmente para mantener el pH entre 3,5 y 5,5.

En una realización particular, se añade un agente de tamponamiento a la disolución acuosa en las etapas a) y/o b).

En una realización preferida, la cantidad bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la invención está comprendida entre el 0,2 y el 0,8% en peso, basándose en el peso total de la composición. Preferiblemente, la cantidad de bilastina en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención está comprendida entre el 0,3 y el 0,7% en peso, más preferiblemente entre el 0,4 y el 0,6% en peso. En una realización más preferida, la composición farmacéutica acuosa de la invención es del 0,4% en peso.

Además, opcionalmente, puede añadirse un conservante a la disolución acuosa en condiciones de agitación. En una realización particular, se añade un conservante a la disolución acuosa una vez que se disuelve la bilastina en la etapa b).

Según la etapa c), se forma una dispersión dispersando mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma con un tensioactivo en agua purificada. Los tensioactivos reducen la tensión superficial de la dispersión aumentando la homogeneidad y estabilidad. Además, el tensioactivo facilita la humectación y dispersión de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma en agua, facilitando así el procedimiento de fabricación. Los tensioactivos adecuados en esta etapa incluyen polisorbato 80. En una realización preferida se forma una dispersión dispersando mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma junto con entre el 0,005 y el 0,03% en peso de polisorbato 80.

La mometasona y los derivados de mometasona que van a dispersarse en la etapa c) puede estar en forma libre o como solvatos (por ejemplo, hidratos, alcoholatos, etc.), incluyéndose ambas formas dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en el estado de la técnica. Preferiblemente, el solvato es un hidrato.

En una realización preferida, se forma una dispersión dispersando furoato de mometasona con un tensioactivo en agua purificada. Más preferiblemente, el furoato de mometasona está en forma anhidra o en una forma de hidrato, tal como forma de monohidrato.

En una realización particular, la cantidad de mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable en la dispersión está comprendida entre el 0,02 y el 0,06% en peso basándose en el peso total de la composición, preferiblemente el 0,05% en peso.

Según la etapa d) del procedimiento de la invención, se prepara una suspensión acuosa de un agente de suspensión. En una realización particular, el agente de suspensión se selecciona de celulosa, derivados de

celulosa y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente de suspensión en la suspensión acuosa se selecciona de celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) y mezclas de las mismas. Más preferiblemente, el agente de suspensión en la suspensión acuosa se selecciona de celulosa microcristalina (MCC) o carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC). Los agentes de suspensión preferidos están disponibles comercialmente con los nombres comerciales Vivapur® MCG (JRS Pharma), Avicel® RC591 (FMC Biopolymer) y Avicel® RC581 (JRS Pharma).

La suspensión acuosa de un agente de suspensión en la etapa d) puede contener entre el 1,0 y el 2,5% en peso del agente de suspensión basándose en el peso total de la composición, preferiblemente entre el 1,3 y el 2% en peso, incluso más preferiblemente entre el 1,6 y el 1,8% en peso.

La suspensión acuosa de la etapa d) puede prepararse disolviendo el agente de suspensión en agua desionizada en condiciones de agitación. La suspensión acuosa puede homogeneizarse adicionalmente mediante agitación. Preferiblemente, la suspensión acuosa se homogeneiza mediante agitación para obtener una fase en suspensión. La evaluación de la homogeneidad se lleva a cabo observando la muestra para detectar la ausencia de separación de fases o aglomerados.

Particularmente, la celulosa microcristalina (MCC) y/o la carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC) requieren una etapa de activación para funcionar como agente de suspensión en la composición farmacéutica acuosa de la invención. En una realización particular, el agente de suspensión seleccionado de celulosa microcristalina (MCC), carboximetilcelulosa de sodio (Na-CMC) y mezclas de las mismas se activan mediante dispersión en agua y aplicando altas fuerzas de cizalladura. Las altas fuerzas de cizalladura rompen las partículas y permiten la formación de la red de gel.

En una realización preferida, el agente de suspensión se activa preparando en primer lugar una disolución acuosa del agente de suspensión que contiene un volumen de agua comprendido entre el 30% y el 40% con respecto al volumen total, preferiblemente entre el 33% y el 37%, incluso más preferiblemente entre el 34% y el 36% de volumen de agua, incluso más preferiblemente el 35% de volumen de agua. El agente de suspensión se añade a agua con agitación. La suspensión acuosa resultante se homogeneiza aplicando altas fuerzas de cizalladura. La evaluación de la homogeneidad se lleva a cabo observando la muestra para detectar la ausencia de separación de fases o aglomerados.

En una realización preferida, en la etapa d) se prepara una suspensión acuosa de un agente de suspensión que comprende además un agente de tonicidad. Particularmente, cuando se usa la composición farmacéutica acuosa de la invención como suspensión de pulverización nasal, el agente de tonicidad ayuda a mantener la osmolaridad de la composición farmacéutica acuosa lo más cerca posible de los valores fisiológicos. Preferiblemente, el agente de tonicidad en la composición farmacéutica acuosa de la invención es glicerina anhidra o glicerol, más preferiblemente glicerina anhidra. Más preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa de la invención contiene 21 mg/ml (2,1% en peso) de glicerina anhidra.

Además, opcionalmente, pueden añadirse agentes humectantes a la suspensión acuosa del agente de suspensión en condiciones de agitación. En una realización particular, en la etapa d) se prepara una suspensión acuosa de un agente de suspensión que contiene además un agente humectante. En otra realización preferida, en la etapa d) se prepara una suspensión acuosa de un agente de suspensión, que contiene además un agente humectante y un agente de tonicidad.

En la etapa e) del procedimiento de la invención la disolución acuosa de la etapa b) se añade a la suspensión acuosa de la etapa d), y también se añade posteriormente la dispersión de mometasona de la etapa c). La mezcla resultante se homogeneiza mediante agitación.

Opcionalmente, puede añadirse un agente de tamponamiento a la mezcla homogeneizada que contiene el esteroide para obtener la formulación final con un pH de entre 3,5 y 5,5. En una realización preferida, el pH de la formulación final es de entre 4,0 y 5,0, más preferiblemente de entre 4,3 y 4,9. En una realización más preferida el pH de la formulación final es de aproximadamente 4,6. Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen tampón acetado, un tampón citrato, un tampón fosfato, un tampón borato, o una combinación de los mismos. Preferiblemente, el agente de tamponamiento se selecciona de citrato de sodio hemihidratado, ácido cítrico anhidro y mezclas de los mismos.

#### Usos

Se ha encontrado que la bilastina es un antagonista del receptor de histamina H<sub>1</sub> y, por tanto, sería útil en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub>. El experto identifica fácilmente qué enfermedades se sabe que son susceptibles de mejora

por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub>. Como ejemplo, tales enfermedades son rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, urticaria, enfermedades del SNC (Simons, F. Estelle R., y Keith J. Simons. "Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128.6 (2011): 1139-1150) o rojez, prurito e hinchazón, rinorrea, broncoconstricción, anafilaxis, urticaria así como regulación de la ingesta de alimentos y sueño, convulsión y atención (Kalpaklioglu, Fusun, y Ayse Baccioglu. "Efficacy and safety of H<sub>1</sub>-antihistamines: an update." *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (antes Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)* 11.3 (2012): 230-237).

Además, la mometasona o derivados farmacéuticamente aceptables de la misma en la composición farmacéutica acuosa de la invención reduce o previene la inflamación de las vías respiratorias contribuyendo a aliviar los trastornos respiratorios.

Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica acuosa de la invención para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o de una enfermedad que responde a los corticoesteroides. Una realización preferida se refiere a la composición farmacéutica acuosa de la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o de una enfermedad que responde a los corticoesteroides, en la que dicha composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

La invención también se refiere al método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o una enfermedad que responde a los corticoesteroides que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica acuosa de la invención. Una realización preferida se refiere al método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o una enfermedad que responde a los corticoesteroides que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica acuosa de la invención, en la que dicha composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

La invención también se refiere al uso de la composición farmacéutica acuosa de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o una enfermedad que responde a los corticoesteroides. Una realización preferida, se refiere al uso de la composición farmacéutica acuosa de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> y/o una enfermedad que responde a los corticoesteroides, en la que dicha composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

La invención proporciona una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub>. Por tanto, en una realización particular la invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno o una enfermedad susceptible de mejora por antagonismo del receptor de histamina H<sub>1</sub> en la que dicho trastorno o enfermedad se selecciona de rinitis, conjuntivitis y rinoconjuntivitis. Preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

La invención también proporciona una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a los corticoesteroides. En una realización particular, la invención también proporciona una composición farmacéutica acuosa para su uso en el tratamiento de una enfermedad que responde a los corticoesteroides seleccionada de asma, rinitis alérgica y no alérgica, enfermedades inflamatorias y proliferativas no malignas. Preferiblemente, la composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.

El término "tratamiento" o "tratar" en el contexto de esta memoria descriptiva significa administración de la composición farmacéutica acuosa según la invención para mitigar o eliminar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad. "Tratamiento" también abarca mitigar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad.

El término "mitigar" en el contexto de esta invención se entiende que significa cualquier mejora de la situación del paciente tratado.

El término "prevención" o "prevenir" en el contexto de esta memoria descriptiva significa la administración de un compuesto o una formulación según la invención para reducir el riesgo de adquirir o desarrollar la enfermedad o uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad.

Formas farmacéuticas

5 Puede lograrse la administración tópica de la composición farmacéutica acuosa de la invención a las fosas nasales utilizando dispositivos de pulverizador nasal tales como una bomba de pulverizador dosificador o dispositivos de pulverizador de una dosis o de dos dosis. Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a un dispositivo de pulverizador nasal que comprende la composición farmacéutica acuosa de la invención. En una realización preferida, el pulverizador nasal que comprende la composición farmacéutica acuosa de la invención es una bomba de pulverizador dosificador.

10 Las disoluciones pueden administrarse por vía intranasal insertando un dispositivo apropiado (tal como un actuador y frasco de pulverizador nasal) en cada orificio nasal. El principio activo se expulsa entonces del dispositivo de pulverizador nasal.

15 El siguiente ejemplo es meramente ilustrativo de determinadas realizaciones de la invención y no puede considerarse como restrictivo en modo alguno.

**EJEMPLOS**20 **Materiales y métodos**Materiales

25 La bilastina se proporcionó por Neuland Laboratories limited, el furoato de mometasona monohidratado se proporcionó por Sterling, la hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina se proporcionó por Roquette, polisorbato 80 por Seppic, MCC y Na-CMC por JRS Pharma, ácido cítrico monohidratado por Brenntag, glicerina anhidra se suministró por KLK Oleo, y cloruro de benzalconio y citrato de trisodio dihidratado se suministraron ambos por Merck.

30 Se llevaron a cabo mediciones HPLC usando un sistema cromatográfico HPLC-HCLASS con detector PDA o UV-VIS equipado con una columna Xbridge Shield RP18 3,5  $\mu$ m 4,6  $\mu$ m x 250 mm. Las fases móviles fueron bicarbonato de amonio (10 mM pH 9, FLUKA), acetonitrilo (FISCHER) y metanol (SCHARLAU). Las muestras se sometieron a filtros de jeringa Acrodisc de 32 mm con membrana Supor de 1,2  $\mu$ m, lote: 18-1077 (PALL).

35 Técnica de fabricación de la formulación

Se prepararon composiciones farmacéuticas acuosas que pertenecen a la invención siguiendo el procedimiento:

40 Etapa I: preparación de una disolución acuosa de bilastina

Se preparó una disolución acuosa de bilastina que contenía 4 mg/ml de bilastina y un volumen de agua purificada.

45 Se añade ácido cítrico monohidratado a agua purificada para alcanzar un pH de 4,45 y se agitó la disolución para obtener una disolución uniforme y homogénea. Entonces, se añadió 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (25 mg/ml) a la disolución acuosa y se agitó la mezcla para obtener una disolución homogénea.

50 Se añadió entonces (ácido 2-[4-(2-[4-[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-1-piperidinil)etil]fenil]-2-metilpropanoico) o bilastina y se agitó la disolución para obtener una disolución homogénea. Se añadió posteriormente cloruro de benzalconio (conservante) a la disolución acuosa de bilastina manteniendo las condiciones de agitación. Además, se añadió un agente de tamponamiento (citrato de trisodio dihidratado) manteniendo las condiciones de agitación para alcanzar un pH de 4,45 en la disolución acuosa de bilastina.

55 Etapa II: preparación de una dispersión de mometasona

Se añadió polisorbato 80 a agua purificada con agitación. Entonces, se añadió furoato de mometasona monohidratado a la disolución de polisorbato 80 manteniendo las condiciones de agitación durante aproximadamente 20 min.

60 Etapa III: preparación de una suspensión acuosa de un agente de suspensión

Se prepara una suspensión acuosa de un agente de suspensión añadiendo Vivapur MCG 811P a agua purificada con agitación. Se homogeneiza entonces la suspensión acuosa resultante con altas fuerzas de cizalladura. Se deja en reposo la suspensión acuosa resultante durante aproximadamente 15 min.

- 5 Se añade glicerina anhidra a la suspensión acuosa mientras se agita.

Etapa IV: combinar la fase de disolución y la fase de suspensión para obtener la formulación final.

Formulación final:

- 10 Se añadió la fase de disolución de bilastina en la fase de suspensión y se homogeneizó mediante agitación. Entonces, se añadió la dispersión de furoato de mometasona manteniendo las condiciones de agitación durante alrededor de 10 min adicionales. Se añadió agua purificada hasta el peso total manteniendo las condiciones de agitación.

- 15 Se midió el pH de la composición con un medidor de pH Crison Microph 2000 a temperatura ambiente, y cuando fue necesario, se añadió citrato de trisodio dihidratado para alcanzar un pH de 4,6.

- 20 Se realizó la evaluación de la homogeneidad observando la muestra y confirmando la ausencia de separación de fases o la presencia de aglomerados.

- 25 Se han usado los siguientes materiales: bilastina (proporcionada por FAES Farma), furoato de mometasona (proporcionada por Sterling), ácido cítrico monohidratado (Brenntag), citrato de trisodio dihidratado (Merck chemicals & life science), glicerina anhidra (Brenntag), Tween 80 (Croda), Vivapur® MCG (JRS PHARMA), cloruro de benzalconio (Merk Millipore) y 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (Roquette).

El agua usada en los siguientes ejemplos era agua purificada obtenida usando un sistema de purificación de agua Elix® de Merck-Millipore.

- 30 **Ejemplo 1 – Evaluación de visu de la homogeneidad usando HPBCD como agente de solubilización**

Se preparó la formulación de este ejemplo tal como se explicó anteriormente. La tabla a continuación muestra el contenido de los componentes en la formulación final de este ejemplo de la invención:

Componente	mg/ml
Bilastina	4
Furoato de mometasona monohidratado	0,517
Ácido cítrico monohidratado	2
Citrato de trisodio dihidratado	c.s.p. pH 4,6
Glicerina anhidra	21
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,1
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Vivapur MCG)	18
Cloruro de benzalconio	0,2
Hidroxipropil-β-ciclodextrina	25
Agua purificada	c.s.p. 1 ml

- 35 \*0,517 mg/ml de furoato de mometasona monohidratado son equivalentes a 0,5 mg/ml de furoato de mometasona en forma anhidra.

Se prepararon dos composiciones farmacéuticas acuosas adicionales de la invención que tenían las mismas composiciones que en la composición anterior pero cambiando el contenido de bilastina a 2 mg/ml y a 8 mg/ml.

- 40 Determinación del pH: 4,6  
Evaluación de visu de la homogeneidad: la formulación era homogénea.

**Ejemplo 2 – comparativo. Evaluación de visu de la homogeneidad usando agentes solubilizadores alternativos de bilastina y mometasona**

- 45 Se prepararon cinco formulaciones en las que la ciclodextrina se sustituyó con agentes solubilizadores alternativos de bilastina y mometasona y se realizó su evaluación de visu de la homogeneidad. Se prepararon fórmulas del presente ejemplo de manera similar tal como se explicó anteriormente pero esta vez se sustituyó ciclodextrina con Labrasol® (8 g), Brij® 35 (8 g) (Fagron), Myrj® 40 (8 g) (Fagron), Tween® 80 (8 g) (BASF) o poloxámero 188 (10 g)

(BASF) respectivamente, debido a sus propiedades tensioactivas. En las formulaciones del presente ejemplo, Span 80 actúa como agente antiespumante.

### 2.1 Evaluación de visu de la homogeneidad usando Labrasol®.

5 La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo usando Labrasol® como agente solubilizador de bilastina y mometasona:

Componente	%
Bilastina	0,36
Furoato de mometasona	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Labrasol®	3,6
Citrato de sodio hemihidratado	c.s.p. pH 4,4
Ácido cítrico anhidro	0,18
Agua desionizada	c.s.p. 100 g
Tween 80	0,0075
Glicerol	1,8
Cloruro de benzalconio	0,015
Span 80	0,30

10 Evaluación de visu de la homogeneidad: hubo una separación de fases, por tanto, la formulación no era homogénea.

### 2.2 Evaluación de visu de la homogeneidad usando Myrj® 40.

15 La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo usando Myrj® 40 como agente solubilizador de bilastina y mometasona:

Componente	%
Bilastina	0,36
Furoato de mometasona	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Myrj 40	3,6
Citrato de sodio hemihidratado	c.s.p. pH 4,4
Ácido cítrico anhidro	0,18
Agua desionizada	c.s.p. 100 g
Tween 80	0,0075
Glicerol	1,8
Cloruro de benzalconio	0,015
Span 80	0,30

Evaluación de visu de la homogeneidad: se formó una masa coagulada en el fondo del recipiente, por tanto, la formulación no era homogénea.

20 **2.3 Evaluación de visu de la homogeneidad usando Brij® 35.**  
La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo usando Brij® 35 como agente solubilizador de bilastina y mometasona:

Componente	%
Bilastina	0,36
Furoato de mometasona	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Brij 35	3,6
Citrato de sodio hemihidratado	c.s.p. pH 4,4
Ácido cítrico anhidro	0,18

Agua desionizada	c.s.p. 100 g
Tween 80	0,0075
Glicerol	1,8
Cloruro de benzalconio	0,015
Span 80	0,30

Evaluación *de visu* de la homogeneidad: hubo una cantidad significativa de espuma, por tanto, la formulación no era homogénea.

5 **2.4 Evaluación *de visu* de la homogeneidad usando Tween 80.**

La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo usando Tween 80 como agente solubilizador de bilastina y mometasona:

Componente	%
Bilastina	0,36
Furoato de mometasona	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Tween 80	0,0075
Citrato de sodio hemihidratado	c.s.p. pH 4,4
Ácido cítrico anhidro	0,18
Agua desionizada	c.s.p. 100 g
Glicerol	1,8
Cloruro de benzalconio	0,015
Span 80	0,30

10 Evaluación *de visu* de la homogeneidad: hubo una separación de fases, por tanto, la formulación no era homogénea.

**2.5 Evaluación *de visu* de la homogeneidad usando poloxámero 188.**

La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo usando poloxámero 188 como agente solubilizador de bilastina y mometasona:

Componente	%
Bilastina	0,36
Furoato de mometasona	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Poloxámero 188	4,5
Citrato de sodio hemihidratado	c.s.p. pH 4,4
Ácido cítrico anhidro	0,18
Agua desionizada	c.s.p. 100 g
Tween 80	0,0075
Glicerol	1,8
Cloruro de benzalconio	0,015
Span 80	0,30

15 Evaluación *de visu* de la homogeneidad: hubo una separación de fases, por tanto, la formulación no era homogénea.

**Ejemplo 3. Solubilidad de las formulaciones de bilastina y furoato de mometasona monohidratado usando cantidades de HPBCD de desde 12,5 hasta 100 mg/ml a valores de pH de 4,3, 4,6 y 4,9**

20 Se prepararon seis formulaciones diferentes (con furoato de mometasona monohidratado y el resto de excipientes tal como se define en el ejemplo 2) (véase la tabla a continuación). Las seis formulaciones tenían cantidades de HPBCD de desde 12,5 hasta 100 mg/ml. Entonces, se añadió una cantidad de bilastina en exceso en cada una de ellas y se sometió a prueba la solubilidad máxima. Además, también se sometió a prueba el porcentaje del furoato de mometasona disuelto. Todas las mediciones se llevaron a cabo en el momento 0.

25



Formulación (concentración de HPBCD)	pH	Solubilidad Mometasona (mg/ml)	% de mometasona disuelto en el producto terminado	Solubilidad Bilastina (mg/ml)
1 (12,5 mg/ml)	4,3	0,003	0,6%	4,3
		0,003	0,6%	4,3
	4,6	0,003	0,6%	4,5
		0,003	0,6%	4,6
	4,9	0,003	0,6%	4,8
		0,003	0,6%	4,8
2 (18,75 mg/ml)	4,3	0,005	1,0%	4,3
		0,005	1,0%	4,3
	4,6	0,005	1,0%	4,6
		0,005	1,0%	4,6
	4,9	0,005	1,0%	4,8
		0,005	1,0%	4,9
3 (25 mg/ml)	4,3	0,006	1,2%	12,0
		0,006	1,2%	11,9
	4,6	0,007	1,4%	9,6
		0,006	1,2%	9,8
	4,9	0,006	1,2%	8,0
		0,007	1,4%	8,1
4 (50 mg/ml)	4,3	0,016	3,2%	16,1
		0,013	2,6%	16,0
	4,6	0,015	3,0%	13,1
		0,016	3,2%	13,6
	4,9	0,017	3,4%	12,4
		0,015	3,0%	6,2(*)
5 (75 mg/ml)	4,3	0,019	3,8%	19,4
		0,020	4,0%	19,7
	4,6	0,021	4,2%	17,2
		0,020	4,0%	17,4
	4,9	0,023	4,6%	15,1
		0,022	4,4%	15,2
6 (100,25 mg/ml)	4,3	0,030	6,0%	22,9
		0,029	5,8%	20,9
	4,6	0,032	6,4%	13,7(*)
		0,031	6,2%	20,8
	4,9	0,032	6,4%	18,2
		0,032	6,4%	18,1

55 (\*) Pudo observarse una diferencia entre los gramos necesarios para alcanzar la saturación en la muestra con respecto a su correspondiente duplicado.

60 Los resultados se representan en la figura 1A y 1B. Los resultados muestran que la solubilidad deseada para la dosificación de bilastina de 8 mg/ml en el intervalo de pH sometido a prueba de 4,3 – 4,9 se alcanza cuando se usa al menos 25 mg/ml de HPBCD en el momento 0. Los resultados también muestran que cuando se aumenta el contenido de HPBCD en el intervalo de pH sometido a prueba de 4,3 – 4,9, el contenido de esteroide solubilizado también se aumenta (véase la tabla anterior y la figura 1B).

**Ejemplo 4 – comparativo. Solubilidad de las formulaciones de bilastina y furoato de mometasona monohidratado usando cantidades de Kolliphor RH40 de desde 0 hasta 50 mg/ml a valores de pH de 3,7, 4,0, 4,3 y 4,6**

Se evaluó Kolliphor RH40 (hidroxiestearato de macroglicérol), un agente emulsionante y solubilización de aceite en agua no iónico, derivado de aceite de ricino hidrogenado y óxido de etileno, como agente solubilizante de bilastina y mometasona.

Para este fin, se prepararon formulaciones acuosas de Kolliphor RH40 a concentraciones de 0, 5, 15, 25 y 50 mg/ml y a valores de pH de 3,7, 4,0, 4,3 y 4,6.

A cada una de las formulaciones de solubilizador, se añadió bilastina hasta que se observó saturación con el fin de determinar la concentración máxima de bilastina.

Además, se añadieron 0,5 mg/ml de furoato de mometasona monohidratado a cada formulación. La influencia de Kolliphor RH40 en la solubilidad de bilastina se representa en las figuras 3A y 3B. Se demuestra que, a valores de pH por encima de 4,3, Kolliphor RH40 a una concentración de 50 mg/ml es insuficiente para solubilizar 8 mg/ml de bilastina (figura 3A). Además, a la concentración de 50 mg/ml y pH de 4,3, Kolliphor RH40 solubiliza más del 10% del furoato de mometasona monohidratado añadido (figura 3B).

Los resultados demuestran que Kolliphor RH40 es un solubilizador inadecuado en el contexto de la presente invención dado que no solubiliza adecuadamente la cantidad deseada de bilastina mientras que solubiliza simultáneamente una cantidad significativa de furoato de mometasona monohidratado.

**Ejemplo 5 – comparativo. Estabilidad usando Kolliphor RH40**

Se preparó una formulación comparativa en la que se sustituye la ciclodextrina con Kolliphor RH40 como agente solubilizante.

Se preparó la formulación del presente ejemplo de manera similar tal como se explicó anteriormente pero esta vez la ciclodextrina se sustituyó con hidroxiestearato de macroglicérol (Kolliphor RH40) y las cantidades de los componentes se adaptaron ligeramente. La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en la formulación final del presente ejemplo:

Componente	mg/ml
Bilastina	4
Furoato de mometasona monohidratado	0,517
Ácido cítrico monohidratado	2,19
Citrato de trisodio dihidratado	c.s.p. pH 5
Glicerina anhidra	20
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,1
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Vivapur MCG)	13,1
Cloruro de benzalconio	0,3
Hidroxiestearato de macroglicérol (Kolliphor RH40)	50
Monooleato de sorbitano (Span 80)	6
Agua purificada	c.s.p. 1 ml

\*0,517 mg/ml de furoato de mometasona monohidratado son equivalentes a 0,5 mg/ml de furoato de mometasona en forma anhidra.

En la formulación del presente ejemplo, el monooleato de sorbitano actúa como agente antiespumante. Se preparó un lote fabricado según la tabla anterior, se envasó y se colocó en cámaras de estabilidad en las que las condiciones eran de 25°C/el 40% de HR y 40°C/el 25% de HR durante la duración de 3 meses.

Productos de degradación totales % p/p	T0	25°C 40% de HR	40°C 25% de HR
Furoato de mometasona monohidratado	0,15%	0,31%	0,33%

Los resultados muestran que el nivel de productos de degradación totales de mometasona está por encima de los niveles farmacéuticos aceptables. Además, el contenido de productos de degradación totales de mometasona aumenta a lo largo del tiempo, dado que su valor se duplica desde el momento 0 hasta 3 meses a ambas condiciones de estabilidad, 25°C/el 40% de HR y 40°C/el 25% de HR. La estabilidad de la fórmula con Kolliphor RH40 como agente solubilizante se considera insatisfactoria. Por tanto, se concluye que Kolliphor RH40 no es adecuado para solubilizar bilastina dado que no sólo no solubiliza suficiente bilastina (véase el ejemplo anterior) sino que tiene el efecto secundario no deseado de conducir a la degradación de mometasona por encima de niveles farmacéuticos aceptables.

#### Ejemplo 6 – Estabilidad usando ciclodextrina

Se prepararon tres fórmulas de bilastina diferentes con 2, 4 y 8 mg/ml de manera similar tal como se explicó anteriormente y se colocaron en cámaras de estabilidad. La tabla a continuación muestra el contenido exacto de los componentes en las tres fórmulas del presente ejemplo:

Componente	mg/ml		
	2	4	8
Furoato de mometasona monohidratado	0,517 <sup>(1)</sup>	0,517 <sup>(1)</sup>	0,517 <sup>(1)</sup>
Ácido cítrico monohidratado	2,0	2,0	2,0
HPBCD	25	25	25
Glicerina anhidra	21	21	21
Polisorbato 80 (Tween 80)	0,1	0,1	0,1
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Vivapur MCG)	18	18	18
Cloruro de benzalconio	0,2	0,2	0,2
Citrato de trisodio dihidratado	1,65 c.s.p. pH 4,6	1,65 c.s.p. pH 4,6	1,65 c.s.p. pH 4,6
Agua purificada	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 1 ml

<sup>(1)</sup> 0,517 mg/ml de furoato de mometasona monohidratado son equivalentes a 0,5 mg/ml de mometasona en su forma anhidra.

Las tres fórmulas (bilastina a una concentración de 2, 4 y 8 mg/ml) se colocaron en cámaras de estabilidad en las que las condiciones eran de 25°C/el 40% de HR y 40°C/el 25% de HR durante la duración de 6 ó 12 meses.

#### Bilastina 2 mg/ml

Productos de degradación totales % p/p	T0	40°C 25% de HR 3 meses	40°C 25% de HR 6 meses	25°C 40% de HR 9 meses	25°C 40% de HR 12 meses
Furoato de mometasona	0,05%	0,15%	0,20%	0,05%	0,05%

#### Bilastina 4 mg/ml

Productos de degradación totales % p/p	T0	40°C 25% de HR 3 meses	40°C 25% de HR 6 meses	25°C 40% de HR 9 meses	25°C 40% de HR 12 meses
Furoato de mometasona	0,05%	0,14%	0,18%	0,05%	0,05%

#### Bilastina 8 mg/ml

Productos de degradación totales % p/p	T0	40°C 25% de HR 3 meses	40°C 25% de HR 6 meses	25°C 40% de HR 9 meses	25°C 40% de HR 12 meses
Furoato de mometasona	0,05%	0,14%	0,17%	0,05%	0,05%

Tal como puede observarse en las tablas anteriores, se encuentra un ligero aumento en el nivel de productos de degradación totales de mometasona después de 6 meses a 40°C/el 25% de HR. Este aumento es casi el mismo

para las tres fórmulas del ejemplo. Este aumento no se observa después de 12 meses a 25°C/el 40% de HR. Por tanto, la estabilidad de las tres fórmulas se considera satisfactoria y farmacéuticamente aceptable.

Estos resultados, cuando se comparan con los obtenidos en el ejemplo comparativo 4 muestran que al contrario que Kolliphor RH40, la ciclodextrina HPBCD es suficiente para solubilizar 8 mg/ml de bilastina sin los efectos secundarios no deseados de degradación de mometasona sobre los niveles farmacéuticos aceptables.

**Ejemplo 7 – Impurezas de mometasona**

Este ejemplo muestra los datos producidos por los inventores tras el sorprendente hallazgo de que existen impurezas de mometasona que se originan de la presencia de HPBCD como solubilizador.

El porcentaje de mometasona se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de mometasona} = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T} \times 100$$

en la que:

- Am: área máxima de mometasona en la disolución de muestra.
- 15 Astd: media de las áreas máximas de mometasona (n=5) en disolución A STD1
- Pstd: peso de mometasona en la disolución convencional (mg)
- Pm: peso de la muestra (g)
- Dstd: dilución de la mometasona en la disolución convencional (ml)
- 20 Dm: dilución de la disolución de muestra (ml)
- F: potencia del patrón de referencia o de trabajo de mometasona (cantidad por uno)
- T: cantidad teórica de mometasona en suspensión (mg/ml) (0,517 mg/ml)
- d: densidad de la muestra (g/ml)

El porcentaje de productos de degradación de mometasona se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de impureza} = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T \times RRF} \times 100$$

en la que:

- Am: área máxima de mometasona en la disolución de muestra.
- Astd: media de las áreas máximas de mometasona (n=5) en disolución B STD1
- 30 Pstd: peso de mometasona en la disolución convencional (mg)
- Pm: peso de la muestra (g)
- Dstd: dilución de la mometasona en la disolución convencional (ml)
- Dm: dilución de la disolución de muestra (ml)
- F: potencia del patrón de referencia o de trabajo de mometasona (cantidad por uno)
- T: cantidad teórica de mometasona en suspensión (mg/ml) (0,517 mg/ml)
- 35 d: densidad de la muestra (g/ml)
- RRF: factor de respuesta relativa del producto de degradación de mometasona (considerado como 1).

Para evaluar la influencia que la ciclodextrina HPBCD tuvo sobre las impurezas de mometasona, se estudiaron formulaciones similares a la descrita en el ejemplo 1 (véase la tabla en el mismo) a pH 4,6 para aumentar las concentraciones de ciclodextrina de desde 25 hasta 95 mg/ml. Las formulaciones se sometieron a condiciones de estabilidad forzadas a 50°C durante un periodo de 3 meses. Los resultados se obtuvieron a partir de mediciones de HPLC.

Concentración de HPBCD	Mometasona disuelta (%)	Impurezas de mometasona (%)
25 mg/ml	0,7	0,2
50 mg/ml	3,0	0,7
65 mg/ml	5,2	1,0
85 mg/ml	7,2	1,3
95 mg/ml	10,5	1,9

El gráfico de impurezas de mometasona frente a mometasona solubilizada revela que no existe una relación lineal directa entre estos dos parámetros, tal como se muestra en la figura 4A.

El gráfico de impurezas de mometasona frente a la concentración de ciclodextrina se representa en la figura 4B. Se observa un aumento constante en el porcentaje de impurezas de mometasona con el aumento de la concentración de HPBCD, en el intervalo de 25-85 mg/ml de ciclodextrina. Cuando la concentración de ciclodextrina se aumenta hasta 95 mg/ml, la tendencia ya no es lineal y se observa un aumento significativo en las impurezas de mometasona.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica acuosa que comprende:
  - a) bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma,
  - b) mometasona o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionado de un derivado de éster, éter y cetónido,
  - c) un agente de suspensión,
  - d) 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina;
 en la que el pH de la composición farmacéutica acuosa es de entre 3,5 y 5,5, y en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso.
2. Composición farmacéutica acuosa según la reivindicación 1, en la que el contenido de bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma está comprendido entre el 0,2% en peso y 0,8% en peso.
3. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que el componente b) es furoato de mometasona.
4. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 5% en peso.
5. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina está comprendido entre el 1 y el 5% en peso.
6. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el pH en la composición farmacéutica acuosa es de entre 4,0 y 5,0, preferiblemente entre 4,3 y 4,9.
7. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el agente de suspensión se selecciona de celulosa y/o derivados de celulosa seleccionados de derivados de éter de celulosa en la que los grupos hidroxilo de la celulosa se han sustituido parcial o totalmente para proporcionar éteres de celulosa.
8. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:
  - a) preparar una disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina, en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 8,5% en peso,
  - b) añadir bilastina o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, a la disolución acuosa de la etapa a), y añadir un agente de tamponamiento para obtener una disolución acuosa de bilastina que tiene un pH de entre 3,5 y 5,5,
  - c) preparar una dispersión de mometasona, o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma seleccionado de un derivado de éster, éter y cetónido con un tensioactivo en agua purificada,
  - d) preparar una suspensión acuosa de un agente de suspensión,
  - e) añadir la disolución acuosa de la etapa b) a la suspensión acuosa de la etapa d), y añadir posteriormente la dispersión de mometasona de la etapa c), y homogeneizar la mezcla con agitación, añadir opcionalmente un tampón para alcanzar un pH de entre 3,5 y 5,5.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además añadir un agente de tamponamiento en la disolución acuosa de la etapa a) y/o en la etapa b).
10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la disolución acuosa de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es una disolución acuosa en la que el contenido de 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina es de menos del 5% en peso.
11. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.
12. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno alérgico seleccionado de rinitis, conjuntivitis y rinoconjuntivitis.

13. Composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de asma, rinitis alérgica y no alérgica, enfermedades inflamatorias y proliferativas no malignas.
- 5 14. Composición farmacéutica acuosa para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la composición farmacéutica acuosa se administra por vía intranasal.
- 10 15. Dispositivo de pulverizador nasal que comprende la composición farmacéutica acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

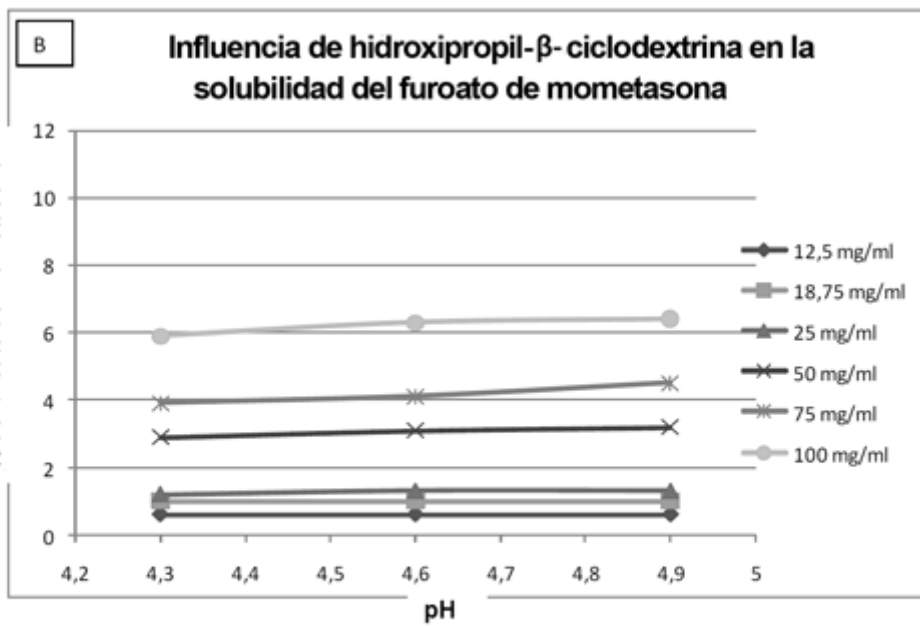
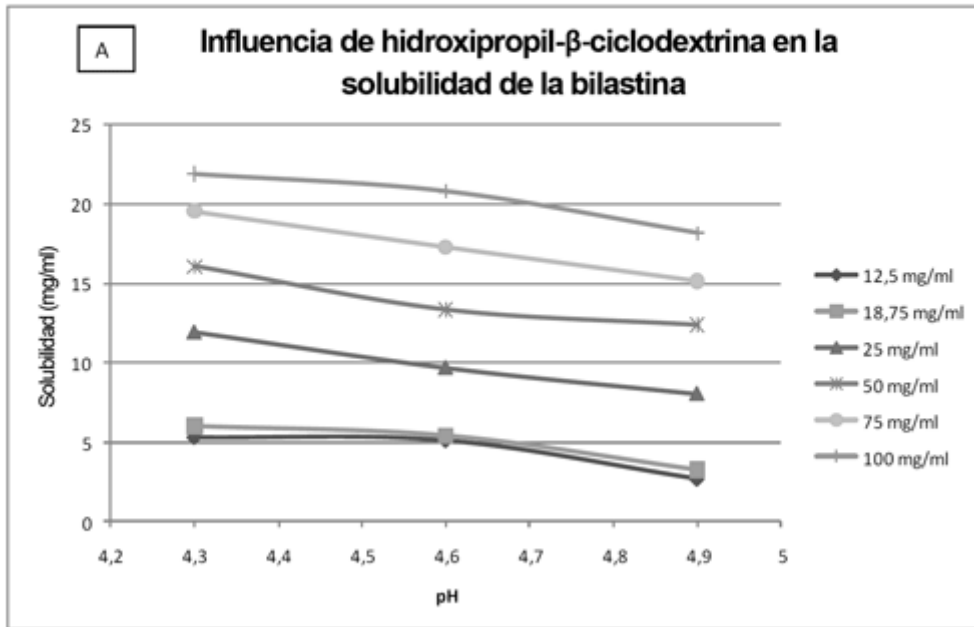


Figura 1

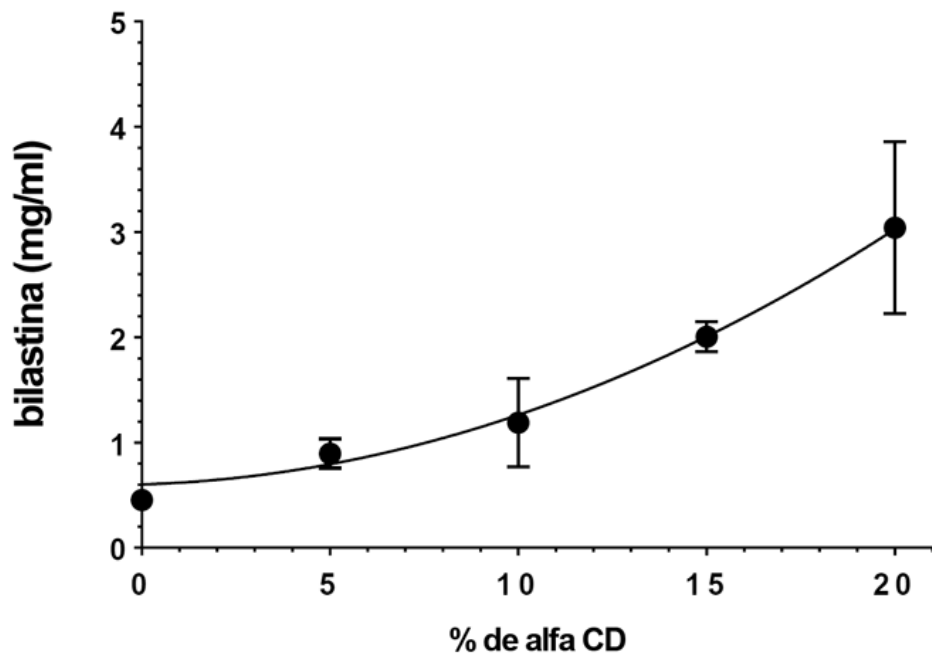


Figura 2



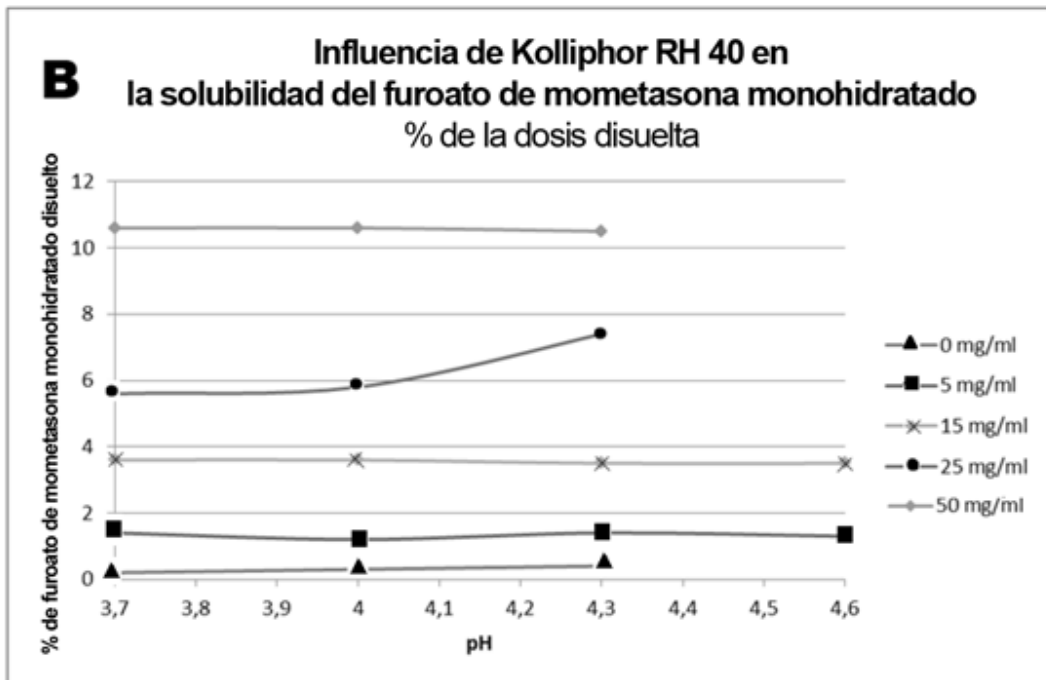
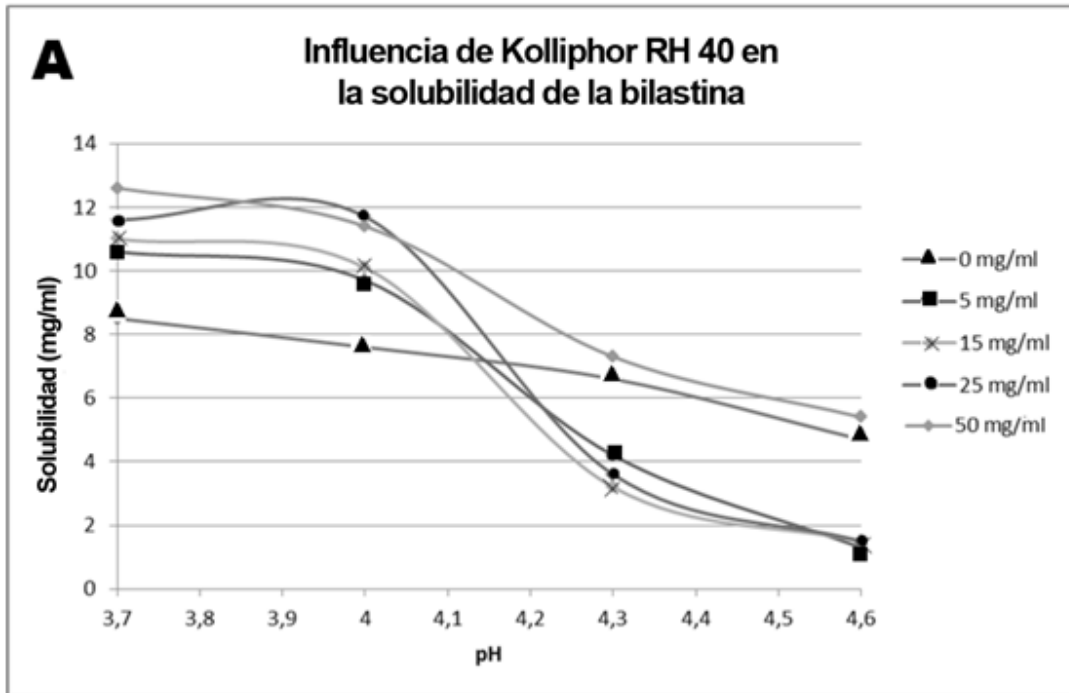


Figura 3

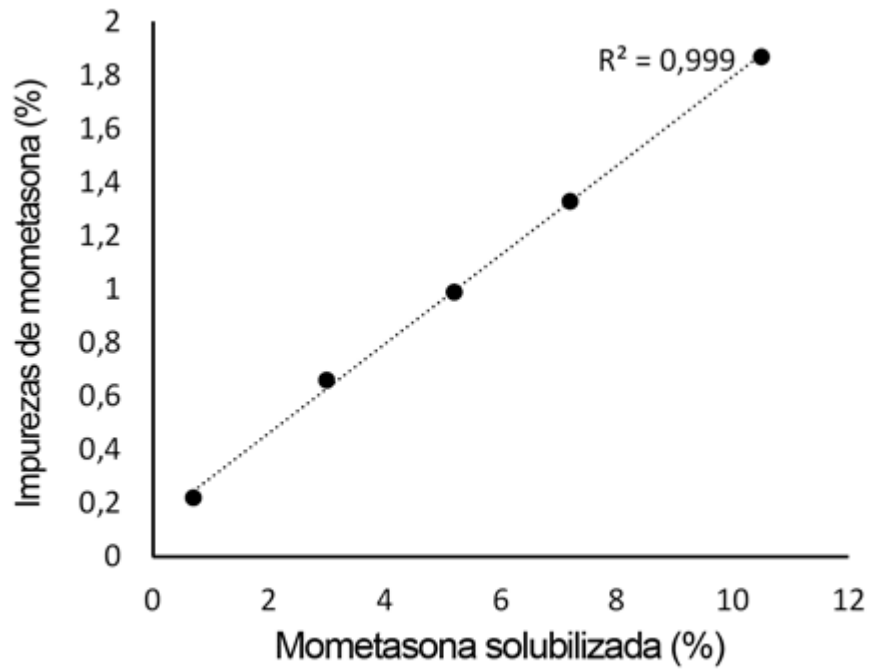


Figura 4A

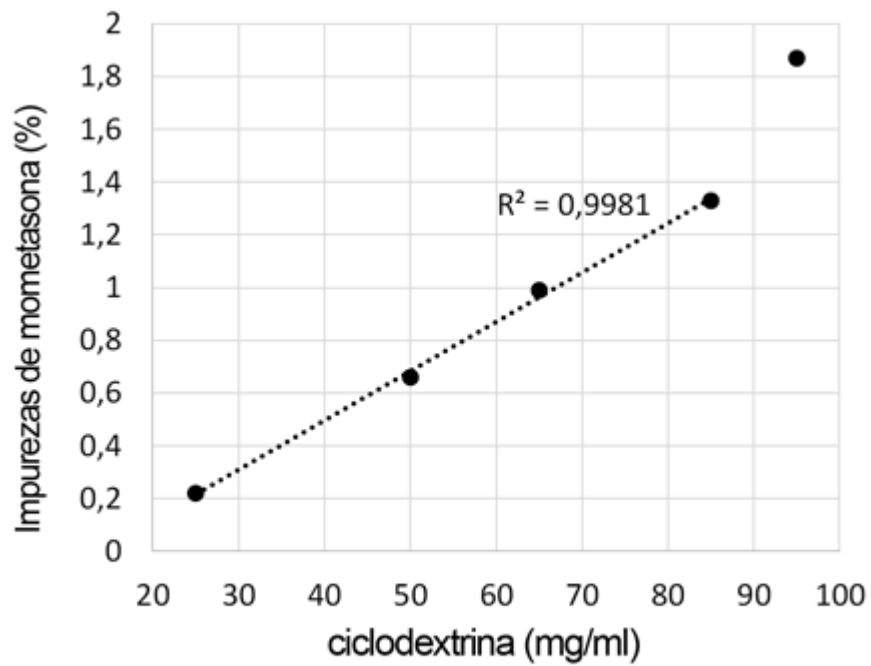


Figura 4B