



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 034**

51 Int. Cl.:
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03755551 .3**
96 Fecha de presentación : **29.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1545548**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Uso de la combinación de ciclesonida y antihistaminas para el tratamiento de la rinitis alérgica.**

30 Prioridad: **30.08.2002 EP 02019406**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2010

73 Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es: **Marx, Degenhard y**
Muller, Helgert

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 348 034 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).

**USO DE LA COMBINACIÓN DE CICLESONIDA Y ANTIHISTAMINAS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA**

5

DescripciónCampo Técnico de la Invención

La presente invención se refiere a una nueva combinación de ciclesonida y antihistaminas para aplicación a la mucosa para uso en farmacoterapia en el tratamiento de la rinitis alérgica. La nueva combinación se administra en la forma de una composición farmacéutica acuosa que contiene ciclesonida y antihistamina y tiene una presión osmótica inferior a 290 mOsm.

10

Técnica Anterior

La rinitis alérgica es un trastorno común y el número de pacientes está creciendo continuamente. La enfermedad está causada por alérgenos transportados por el aire ambiente, que causan una inflamación alérgica en el interior de la mucosa nasal, y va acompañada a menudo por conjuntivitis. Dependiendo del alérgeno, la rinitis alérgica se subdivide en rinitis alérgica estacional (alérgenos como el polen de gramíneas y el polen de cedro) y rinitis alérgica perenne (alérgenos interiores como moho, alérgenos de animales y ácaros del polvo doméstico). La rinitis alérgica produce un gran impacto sobre la calidad de vida. Los pacientes sufren de nariz irritada y fluente y obstrucción nasal, dolor de cabeza y fatiga. La conjuntivitis alérgica va ligada a menudo a la rinitis alérgica y requiere co-tratamiento. Los síntomas principales de la conjuntivitis son ojos ardientes e irritados y lagrimeo. Los mecanismos básicos implicados en la enfermedad son los mismos que en el caso de la rinitis alérgica.

15

20

25

El tratamiento actual de la rinitis alérgica está enfocado principalmente en alivio sintomático. Antihistaminas orales y en menor proporción tópicas son los remedios utilizados más generalmente. Las antihistaminas orales alivian únicamente los síntomas causados por la histamina. El contacto con el alérgeno causa desgranulación de los mastocitos mucosales y se libera la histamina. La histamina es responsable de la irritación y el estornudo, y del aumento en la secreción nasal. Las histaminas bloquean la fijación de la histamina al receptor H1 de histamina y con ello los síntomas mediados por la histamina. Además de este camino obvio, los alérgenos causan una inflamación eosinofílica de la mucosa nasal, que es principalmente responsable de síntomas como hiperreactividad nasal, obstrucción nasal y el peligro del denominado cambio de suelo, lo que significa que una rinitis alérgica sin tratar puede desarrollar sinusitis y asma bronquial.

30

35

El tratamiento con glucocorticoides es actualmente la única terapia que está dirigida a la inflamación alérgica subyacente. Para evitar los efectos secundarios sistémicos

típicos de los glucocorticoides, v.g. inmunosupresión, síntesis reducida de proteínas, crecimiento deteriorado en los niños, el tratamiento tópico con glucocorticoides es la vía de administración preferida.

Una desventaja de los esteroides nasales es el comienzo de acción lento y la necesidad de tratamiento continuo. Requiere 4-6 días de tratamiento continuo antes que pueda observarse un alivio de los síntomas. Por ello, se recomienda a los pacientes que comiencen a tomar glucocorticoides antes del inicio de la estación del polen. El lento comienzo de acción, la necesidad de tratamiento consiguiente y el peligro de los efectos secundarios inducidos por los esteroides tienen un impacto negativo sobre el uso de esteroides intranasales y la aceptación por el paciente.

Otras medicaciones disponibles para el tratamiento son simplemente para alivio sintomático, por ejemplo antagonistas muscarínicos intranasales (ipratropio para reducir la secreción nasal), agonistas adrenorreceptores (xilometazolina para reducir la congestión nasal).

WO 97/01337 describe una pulverización nasal o formulación de gotas nasales que comprende beclometasona, flunisolida, triamcinolona, dexametasona o budesonida en combinación con las antihistaminas levocabastina, azelastina o azatadina y agua estéril.

WO 97/46243 se refiere a una pulverización nasal que contiene un esteroide intranasal y una antihistamina.

WO 98/48839 se refiere a composiciones nasales aplicables tópicamente que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente seleccionado del grupo constituido por un vasoconstrictor, un inhibidor de neuraminidasa, un inhibidor de leucotrienos, una antihistamina, un agente antialérgico, un agente anticolinérgico, un anestésico y un agente mucolítico.

WO 01/22955 se refiere a una nueva combinación de loteprednol, un denominado esteroide blando con antihistaminas.

WO 03/049770 describe composiciones y métodos para el tratamiento de la rinitis con antagonistas H1/antialérgicos y esteroides seguros.

US 5.164.194 se refiere a formulaciones nasales para azelastina.

WO 02/12235A se refiere a compuestos de 1,4-dihidropiridina útiles como antagonistas de la bradiquinina, y son por tanto útiles en el tratamiento de inflamación, asma, rinitis alérgica, dolor o análogos en mamíferos, con inclusión de humanos.

US 2002/115680 se refiere a nuevos anticolinérgicos que tienen un perfil de liberación mejorado.

WO 01/28562 proporciona una composición farmacéutica para aplicación a la mucosa a utilizar en farmacoterapia que comprende una sustancia insoluble en agua y/o poco solu-

ble en agua, ciclesonida, y un medio acuoso, y que tiene una presión osmótica inferior a 290 mOsm.

Schmidt Bernhardt M.W. et al., Journal of clinical pharmacology, vol. 39, no. 10, octubre 1999 (1999-10), páginas 1062-1069 se refiere a un estudio que demuestra la eficacia de ciclesonida en el tratamiento de la rinitis alérgica.

EP-A-0 903151 A se refiere a una combinación de materia farmacéutica para uso en el tratamiento de la rinitis alérgica y/o vasomotriz, conjuntivitis, resfriado, síntomas semejantes a resfriado y/o gripe, y adaptada para administración tópica de dosis unitarias, comprendiendo dicha combinación a) una cantidad eficaz de una antihistamina no sedante o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, b) una cantidad eficaz de un agonista alfa-adrenérgico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y c) vehículos convencionales fisiológicamente aceptables y/o agentes diluyentes o sustancias adyuvantes.

Mattila Mauri J et al, European Journal of Clinical Pharmacology, vol. 55, no. 2, abril 1999, páginas 85-93, es un artículo de revisión dirigido a anti-histaminas no sedantes.

WO 03/105856, que es un documento publicado posteriormente, relevante sólo con respecto a novedad, describe el uso de la combinación de azelastina con esteroides, tales como ciclesonida, para uso en el tratamiento de afecciones alérgicas y síntomas relacionados con rinovirus.

Portmann D. et al. describe un estudio conducido en pacientes con rinitis alérgica en donde se administró por vía nasal la combinación de azelastina y beclometasona.

Descripción Detallada de la Invención

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la administración combinada de ciclesonida y al menos una antihistamina da como resultado un tratamiento muy eficaz y seguro de los síntomas acompañados con rinitis alérgica y/o conjuntivitis alérgica. En particular, por administración combinada de la ciclesonida y la antihistamina como formulación farmacéutica acuosa hipotónica se observa un comienzo de acción rápido y alivio expeditivo de los síntomas sin el peligro de efectos secundarios semejantes a los de los glucocorticoides. Por administración de tal composición farmacéutica acuosa hipotónica de acuerdo con la invención a la mucosa nasal, los ingredientes activos penetran rápidamente en la mucosa nasal y tienen un tiempo de retención muy largo. Por esta razón, dosis muy bajas de ciclesonida y tratamiento una sola vez al día o como máximo dos veces al día es necesario para conseguir un tratamiento eficaz.

En un aspecto, la presente invención se refiere por tanto a una composición farmacéutica para el tratamiento de la rinitis alérgica por aplicación a la mucosa que comprende como ingredientes activos una combinación de al menos una antihistamina, una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato o estereoisómero de la misma y ciclesonida, sales farmacéuticamente aceptables de ciclesonida, epímeros de ciclesonida en cualquier relación

de mezcla con ciclesonida, solvatos de ciclesonida, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más excipientes de acuerdo con la reivindicación 1.

5 Se apreciará que los compuestos de la combinación pueden administrarse simultáneamente, en la misma formulación farmacéutica (a lo que se hace referencia también en lo sucesivo como combinación fija) o en formulaciones farmacéuticas diferentes (a lo que se hace referencia también en lo sucesivo como combinación libre) o secuencialmente en cualquier orden. En el caso de la administración secuencial, el retardo en la administración del segundo compuesto no debería ser tal que se pierda el efecto terapéutico beneficioso de la combinación. Como ejemplo, ambos fármacos pueden proporcionarse por separado como
10 formulaciones orales, o uno de ellos puede ser una preparación oral y el otro un inhalante, o pueden proporcionarse ambos en una forma adecuada por aplicación a la mucosa (aplicación nasal). La administración puede realizarse simultáneamente. O bien pueden administrarse ambos próximos en el tiempo o distanciados, tal como el caso de que un fármaco se administra por la mañana y el segundo fármaco se administra por la tarde.

15 De acuerdo con ello, la presente invención proporciona en un segundo aspecto el uso de al menos una antihistamina o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de la misma y ciclesonida o solvatos de la misma para la fabricación de una composición farmacéutica para aplicación a la mucosa para profilaxis o tratamiento de la rinitis alérgica en un mamífero, tal como un humano de acuerdo con la reivindicación 23.

20 Realizaciones preferidas se indican en las reivindicaciones subordinadas.

La formulación de acuerdo con la invención es una formulación adecuada para aplicación a la mucosa. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner los ingredientes activos en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios/excipientes. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, en caso necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

30 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa para el tratamiento de la rinitis alérgica para aplicación a la mucosa, que comprende como ingredientes activos una combinación de al menos una antihistamina y ciclesonida. En particular, la composición farmacéutica acuosa es una composición farmacéutica acuosa estéril.

35 De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica acuosa para el tratamiento de la rinitis alérgica por aplicación a la mucosa comprende como ingredientes activos una combinación de al menos una antihistamina y ciclesonida junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua y tiene una presión osmótica inferior a 290 mOsm. Preferiblemente, la presión osmótica es 150 mOsm o menor, más preferi-

blemente 72 mOsm o menor, más preferiblemente 60 mOsm o menor, más preferiblemente 40 mOsm o menor, más preferiblemente 30 mOsm o menor, y todavía más preferiblemente 20 mOsm (v.g. 10 mOsm o menor).

De acuerdo con la presente invención, no se requiere particularmente añadir una
5 sustancia para control de la presión osmótica (agente controlador de la presión osmótica),
pero cuando se añade puede utilizarse cualquier sustancia. En la presente invención, una
sustancia para controlar la presión osmótica (agente controlador de la presión osmótica),
puede añadirse para controlar la presión osmótica, ejemplos específicos de la cual incluyen
sales tales como cloruro de sodio y azúcares solubles en agua tales como glucosa, siendo
10 la glucosa un ejemplo particularmente preferible.

En una realización preferida, la composición farmacéutica es una composición far-
macéutica como se describe para ciclesonida en WO 01/28562 o WO 01/28563.

Así pues, en un aspecto la presente invención se refiere a una composición farma-
cética acuosa para el tratamiento de la rinitis alérgica por aplicación a la mucosa, que
15 comprende como ingredientes activos una combinación de al menos una antihistamina y
ciclesonida junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua, y
que tiene una presión osmótica inferior a 290 mOsm.

La sustancia insoluble en agua o poco soluble en agua puede ser cualquier sustancia,
y ejemplos preferidos incluyen celulosas, más preferiblemente celulosas cristalinas y de
20 modo particularmente preferido celulosas microcristalinas. De acuerdo con la presente in-
vención, la concentración de sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua presente
en forma de partículas sólidas en un medio acuoso es preferiblemente 0,3% p/p y superior,
y de modo particularmente preferible 0,5 p/p a 5% p/p, con relación a la cantidad total de la
composición. Adicionalmente, puede añadirse también una sustancia acuosa polímera en la
25 presente composición farmacéutica. Ejemplos específicos de tales sustancias incluyen pro-
pilenglicol, alginato, pectina, pectina baja en metoxilo, goma guar, goma arábica, carrage-
nano, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, hidroxipropilmetil-
celulosa e hidroxipropil-celulosa, siendo ejemplos particularmente preferibles carboximetilce-
lulosa sódica, polietilenglicol e hidroxipropil-celulosa. La carboximetil-celulosa sódica mez-
30 clada con celulosa microcristalina es un ejemplo de una combinación de estas sustancias
solubles en agua y sustancias insolubles en agua que puede utilizarse en la presente inven-
ción. Adicionalmente, en el caso de la adición de estas sustancias polímeras solubles en
agua, la concentración de dicha sustancia es preferiblemente 1% p/p a 30% p/p con relación
a la sustancia insoluble en agua y/o la sustancia poco soluble en agua.

En una realización preferida de la invención, está contenida hidroxipropilmetil-celulosa
35 en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. La hidroxipropilmetil-
celulosa puede ser cualquier grado, siendo un ejemplo específico hidroxipropilmetil-celulosa
2910. Aunque dicha hidroxipropilmetil-celulosa puede estar presente en cualquier concen-

La concentración de ciclesonida de la presente invención es preferiblemente desde 0,01% p/p a 1% p/p, y de modo particularmente preferible desde 0,05 p/p a 0,5% p/p, con relación a la cantidad total de la composición.

Aunque las partículas de ciclesonida que pueden utilizarse en la presente invención
5 pueden ser de cualquier tamaño, las mismas están comprendidas preferiblemente dentro del intervalo de 10 nm a 100 µm, y de modo particularmente preferible dentro del intervalo de 100 nm a 10 µm.

Las antihistaminas, que pueden mencionarse en conexión con la invención, pueden ser cualquier antihistamina adecuada para el tratamiento de la rinitis alérgica y/o la conjuntivitis alérgica. Ejemplos que pueden mencionarse son ácido (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropenil]-2-piridinaacrílico [INN:ACRIVASTINA], 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], ácido (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-butanoico [INN: BEPOTASTINA], ácido
15 (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbencil)oxi]etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-terc-butyl-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], ácido [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazol [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], ácido (más/menos)-p-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], ácido 3-[4-(8-fluoro-5,11-
25 dihidrobenz[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]propiónico [Research Code: HSR-609], ácido (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexil]-3-metil-4-fenilisonipecóico [INN: LEVOCABASTINA], ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: LEVOCETIRIZINA], 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobencil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [INN: NORASTEMIZOL], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-il-metil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbencil)oxi]etil]hexahidro-1H-azepina [INN: SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-terc-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA],

N-bencil]-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [INN: TECASTEMIZOL] y mezclas de los mismos. La antihistamina puede estar presente también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y/o un solvato. Dependiendo de la estructura química, la antihistamina puede existir en formas estereoisómeras diferentes. El término antihistamina incluye los estereoisómeros puros (v.g. epímero puro, diastereoisómero o enantiómero) y sus mezclas en cualquier relación de mezcla. Sales farmacológicamente aceptables adecuadas de antihistaminas son en particular sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en la preparación de las sales - dependiendo de si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de la sal que se desee - en una relación cuantitativa equimolar o una reacción diferente de ésta. Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de una antihistamina que tiene la misma función fisiológica que la antihistamina, por ejemplo por convertirse en ella en el cuerpo o por ser un metabolito activo de la antihistamina. En una realización preferida, la antihistamina es una antihistamina con actividad tópica de acción prolongada. Azatadina, azelastina, levocabastina, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas son particularmente preferidas. La azatadina es conocida v.g. por US 3326924. Sales preferidas de azatadina incluyen sus sales maleato, sulfato, succinato y acetato. La azelastina es conocida por US 3.813.384 y por US 5.164.194. Se prefieren sales de adición de ácido, tales como la sal hidrohalegeno y sales con ácidos orgánicos. Sales preferidas incluyen el hidrocloreto, hidrobromuro, sales con ácido embónico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. La levocabastina es conocida por US 4.369.184. Sales adecuadas incluyen hidrocloreto, hidrobromuro y sales con ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido propiónico.

En el caso de las antihistaminas solubles en agua tales como hidrocloreto de azelastina, la antihistamina estará disuelta en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

La concentración de la antihistamina tópica es preferiblemente desde 0,01% p/p a 0,5% p/p, y de modo particularmente preferible desde 0,05 p/p a 0,2% p/p, con relación a la cantidad total de la composición.

Cualquier método para dispersar una sustancia insoluble en agua y/o sustancia poco soluble en agua en un medio acuoso puede utilizarse para la producción de la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención, un ejemplo específico de los cuales es un método que utiliza un homomezclador.

Antisépticos conocidos, agentes controladores del pH, conservantes, tampones, colorantes, correctores del olor, etcétera, pueden añadirse en caso necesario a las composiciones de la presente invención para mejorar las propiedades físicas, estabilidad, aspecto u olor, etcétera, de la formulación.

5 Ejemplos de antisépticos incluyen cloruro de benzalconio, ejemplos de agentes controladores del pH incluyen ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, ejemplos de conservantes incluyen sorbato de potasio, ejemplos de tampones incluyen ácido fosfórico y sus sales, ejemplos de colorantes incluyen tinte rojo No. 2, y ejemplos de correctores del olor incluyen mentol.

10 Debido a la formación galénica singular, la ciclosonida penetra rápidamente en la mucosa nasal y tiene un tiempo de retención muy largo. Por consiguiente, son necesarias dosis muy bajas de ciclosonida y es necesario el tratamiento una sola vez al día, como máximo dos veces al día a fin de alcanzar un tratamiento eficaz. Una dosis baja de ciclosonida en una suspensión hipotónica acuosa en combinación con una antihistamina tópica
15 (v.g. azelastina o levocabastina) da como resultado un tratamiento muy eficaz y seguro de todos los síntomas acompañados con rinitis alérgica. Una ventaja clara de esta combinación es el rápido comienzo de acción y el alivio expeditivo de los síntomas sin el peligro de efectos secundarios como los de los glucocorticoides.

En otra realización, la presente invención se refiere a una combinación de ciclosonida
20 con azelastina, y la ciclosonida se aplica en una composición farmacéutica como se describe para ciclosonida en WO 01/28562 o WO 01/28563 y la azelastina se aplica en una formulación farmacéutica de acuerdo con US 5.164.194.

25 Cuando se administra a la mucosa nasal, la formulación de acuerdo con la presente invención puede estar envasada en botellas de plástico exprimibles o botellas de plástico o vidrio, que están provistas con una bomba atomizadora de dosificación y un adaptador nasal o con un cuentagotas adecuado. Cuando se administra al ojo, la formulación de acuerdo con la presente invención puede envasarse en botellas exprimibles de plástico o botellas de plástico o vidrio que están provistas de un cuentagotas adecuado.

Ejemplos

30 Se preparan composiciones farmacéuticas acuosas de ciclosonida que contienen los componentes indicados a continuación, por procesamiento con un homomezclador. El procesamiento en el homomezclador se realiza, v.g. a 6.000 rpm durante 30 minutos.

Ejemplo 1: Combinación de Ciclosonida e Hidrocloruro de Azelastina

Ciclesonida:	0,05%
Hidrocloruro de azelastina	0,14%
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica	1,7%
Hidroxipropilmetil-celulosa 2910	0,1%

Cada pulverización de 100 mg suministrada por un aplicador nasal proporciona 50 µg de ciclesonida y 140 µg de hidrocloreuro de azelastina.

Ejemplo 2: Combinación de Ciclesonida e Hidrocloreuro de Levocabastina

Ciclesonida:	0,05%
Hidrocloreuro de levocabastina	0,054%
Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica	1,7%
Hidroxipropilmetil-celulosa 2910	0,1%

- 5 Cada pulverización de 100 mg suministrada por un aplicador nasal proporciona 50µg de ciclesonida y 54 µg de hidrocloreuro de levocabastina (equivalentes a 50 µg de levocabastina).

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica para el tratamiento de la rinitis alérgica para aplicación a la mucosa que comprende como ingredientes activos una combinación de al menos una antihistamina, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma y ciclesonida, sales farmacéuticamente aceptables de ciclesonida, epímeros de ciclesonida opcionalmente en cualquier relación de mezcla con ciclesonida, o solvatos de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o uno o más excipientes, que es una composición farmacéutica acuosa que comprende los ingredientes activos junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua, que tiene una presión osmótica inferior a 290 mOsm y en donde dicha sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es una celulosa.

2.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua presente en forma de partículas sólidas es 0,3% p/p y superior con relación a la cantidad de la composición.

3.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la concentración de la sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua presente en forma de partículas sólidas es 0,5% p/p a 5% p/p con relación a la cantidad de la composición.

4.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha presión osmótica es 150 mOsm o menos.

5.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha presión osmótica es 60 mOsm o menos.

6.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha presión osmótica es 40 mOsm o menos.

7.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha presión osmótica es 20 mOsm o menos.

8.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente controlador de la presión osmótica que es cloruro de sodio o glucosa.

9.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha celulosa es celulosa microcristalina.

10.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha celulosa está presente como partículas sólidas en un medio acuoso.

11.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una sustancia polímera soluble en agua siendo dicho polímero soluble en agua propilenglicol, alginato, pectina, pectina baja en metoxilo, goma guar, goma arábica, carragenano, metil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica, goma de xantano, hidroxipropilmetil-celulosa o hidroxipropil-celulosa.

12.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 11, en donde está presente una combinación de dicha sustancia insoluble en agua y polímero soluble en agua, que es celulosa microcristalina y carboximetil-celulosa sódica.

5 13.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un agente tensioactivo y/o un humectante.

14.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hidroxipropilmetil-celulosa.

10 15.- La composición farmacéutica para aplicación a la mucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha mucosa es la mucosa nasal.

16.- La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, en donde la antihistamina se selecciona del grupo de (E)-6-[(E)-3-(1-pirrolidinil)-1-p-tolilpropeni]-2-piridinaacrilico [INN:ACRIVASTINA], 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: AZATADINA], 4-[(4-clorofenil)metil]-2-(hexahidro-1-metil-1H-azepin-4-il)-1(2H)ftalazinona [INN: AZELASTINA], ácido (+)-(S)-4-[4-[1-(4-clorofenil)-1-(2-piridil)metoxi]piperidin-1-il]-butanoico [INN: BEPOTASTINA], ácido (más/menos)-[2-[4-(p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA], (+)-2-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbencil)oxi]etil]-1-metilpirrolidin [INN: CLEMASTINA], 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta-[1,2-b]piridina [INN: DESLORATADINA], [3-(4-clorofenil)-3-piridin-2-il-propil]-dimetilamina [INN: DEXCLORFENIRAMINA], 4'-terc-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butirofenona [INN: EBASTINA], ácido [2-[4-[bis(p-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]etoxi]acético [INN: EFLETIRIZINA], 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-benzimidazol [INN: EMEDASTINA], 3-amino-9,13b-dihidro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepina [INN: EPINASTINA], ácido (más/menos)-p-[1-hidroxil-4-[4-(hidroxidifenilmetil)piperidino]-butil]-alfa-metilhidratrópico [INN: FEXOFENADINA], ácido 3-[4-(8-fluoro-5,11-dihidrobenc[b]oxepino[4,3-b]piridin-11-ilideno)-piperidin-1-il]propiónico [Research Code: HSR-609], ácido (-)-(3S,4R)-1-[cis-4-ciano-4-(p-fluorofenil)ciclohexil]-3-metil-4-fenilisonipecótico [INN: LEVOCABASTINA], ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: LEVOCETIRIZINA], 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo [INN: LORATADINA], 2-[N-[1-(4-fluorobencil)-1H-benzimidazol-2-il]-4-piperidinil]-N-metil-amino]pirimidin-4(3H)-ona [INN: MIZOLASTINA], 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [INN: NORASTEMIZOL], 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ilideno)-N-metil-1-propanamina [INN: NORTRIPTILINA], 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [INN: PEMIROLAST], 8-cloro-11-[1-(5-metilpiridin-3-il-metil)piperidin-4-ilideno]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina [INN: RUPATADINA], 1-[2-[(p-cloro-alfa-metil-alfa-fenilbencil)oxi]etil]hexahidro-1H-azepina [INN:

SETASTINA], S-(7-carboxi-4-hexil-9-oxoxanten-2-il)-S-metilsulfoximina [INN: SUDEXANOX], 1-(p-terc-butilfenil)-4-[4'-(alfa-hidroxidifenilmetil)-1'-piperidil]-butanol [INN: TERFENADINA], N-bencil-N,N'-dimetil-N-(2-piridil)-etilenodiamina [INN: TRIPELENAMINA] y 1-(4-fluorobencil)-2-(piperidin-4-ilamino)-1H-benzimidazol [INN: TECASTEMIZOL] y mezclas, 5 estereoisómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

17.- Composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, en donde la antihistamina es azelastina, levocabastina, o una sal o solvato de las mismas.

18.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la anti- 10 histamina es hidrocloreuro de azelastina.

19.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el hidrocloreuro de azelastina está disuelto en la composición farmacéutica.

20.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cicle- 15 sonida es [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona.

21.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cicle- 20 sonida está presente como una mezcla de [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona y [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(ciclohexilmetilen)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona en cualquier relación de mezcla.

22.- Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cicle- sonida está dispersada en un medio acuoso en forma de partículas sólidas.

23.- Uso de ciclesonida, sales farmacéuticamente aceptables de ciclesonida, epíme- 25 ros de ciclesonida opcionalmente en cualquier relación de mezcla con ciclesonida, o solvatos de la misma en combinación con al menos una antihistamina, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma para la fabricación de una composición farmacéutica para aplicación a la mucosa para el tratamiento de la rinitis alérgica, que es una composición farmacéutica acuosa que comprende los ingredientes activos junto con una o más sustancias insolubles en agua y/o poco solubles en agua, que tiene una presión 30 osmótica inferior a 290 mOsm y en donde dicha sustancia insoluble en agua y/o poco soluble en agua es una celulosa.

24.- Uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la antihistamina es hidrocloreuro de azelastina.