



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 608**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06772583 .8**
96 Fecha de presentación : **08.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1898882**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Formulaciones de ebastina nanoparticuladas.**

30 Prioridad: **09.06.2005 US 688955 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.03.2010

73 Titular/es:
ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED
Monksland
Athlone, Westmeath, IE

72 Inventor/es: **Liversidge, Gary, G. y**
Jenkins, Scott

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 335 608 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

Formulaciones de ebastina nanoparticuladas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con compuestos antagonistas de los receptores H1 de histamina y con composiciones útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos tales como la rinitis alérgica estacional y perenne, la urticaria crónica idiopática y condiciones o síntomas relacionados. Más específicamente, la invención se relaciona con composiciones antagonistas de los receptores H1 de histamina nanoparticuladas, tales como composiciones nanoparticuladas de ebastina con un tamaño medio de partícula efectivo de menos de aproximadamente 2.000 nm. La invención se relaciona también con métodos de preparación y utilización de dichas composiciones nanoparticuladas.

15 **Antecedentes de la invención**

Los antihistamínicos han sido utilizados desde hace mucho tiempo para tratar los síntomas de las alergias estacionales y crónicas (rinitis alérgica estacional y perenne), la fiebre del heno y los sarpullidos, también conocidos como urticaria (véase, v.g., Glenis Scadding, Clin. Drug Invest. 2005, 25(3):153-164). Se han reconocido ahora condiciones y enfermedades tales como éstas como problemas médicos debilitantes que pueden tener un enorme efecto adverso sobre la calidad de vida de un paciente (véase, v.g., Corren J, J. Allergy Clin. Immunol. 2000, 105(6):610-615).

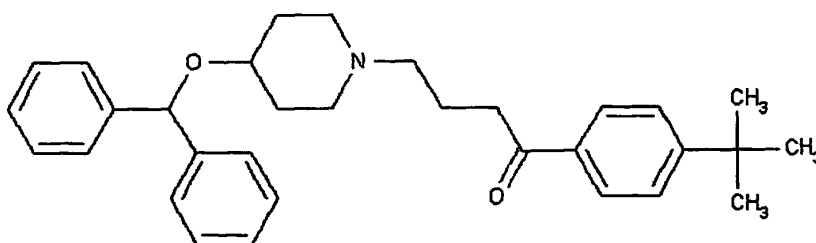
En una reacción alérgica, los antihistamínicos actúan como antagonistas reversibles de la histamina. Básicamente, los antihistamínicos evitan que las histaminas, liberadas por las células cebadas o los basófilos en respuesta a un alérgeno, se unan a los receptores H1 de histamina. Una vez se libera la histamina y se une a su receptor, ésta puede tener efectos amplios sobre el organismo, que pueden incluir moqueo, picor y estornudos.

Existen numerosas categorías de antihistamínicos, algunas de las cuales tienen síntomas secundarios más severos (v.g., sedación y distrés gastrointestinal) que otras. Los antihistamínicos de “primera generación” (tales como las etanolaminas y las alquilaminas) han mostrado causar efectos colaterales de moderados a severos, incluyendo sedación, efectos adversos anticolinérgicos y alguna disfunción del SNC. Los antihistamínicos de “segunda generación”, tales como la ebastina, la loratadina y la fexofenadina fueron desarrollados para reducir algunos de estos efectos colaterales. Los antihistamínicos de “tercera generación”, metabolitos o derivados de los fármacos de segunda generación, fueron desarrollados para ser incluso más efectivos con incluso menos efectos colaterales. Con una activa investigación en el área, muchos antihistamínicos de segunda y tercera generación han mostrado tener funciones medicinales aparte del bloqueo de los receptores de histamina.

A. *Antecedentes en cuanto a la ebastina*

La ebastina, un antihistamínico de segunda generación, N° CAS 90729-43-4, es químicamente conocida como 4'-terc-butil-4-[4-(difenilmetoxi)piperidino]butiro-fenona. La ebastina tiene una fórmula empírica de C₃₂H₃₉NO₂, con un peso molecular de 469,67.

La estructura química de la ebastina es:



La ebastina es un antagonista selectivo y de acción prolongada de los receptores H1 de histamina. La ebastina se convierte en el metabolito ácido farmacológicamente activo, la carebastina. La vida media de la carebastina es de entre 15 y 19 horas, excretándose un 66% de la medicina por la orina principalmente como metabolitos conjugados. Tras administración repetida de 10 mg una vez al día, se alcanza un estado estacionario en 3 a 5 días, con niveles pico plasmáticos que varían de 130 a 160 ng/mL. La ebastina está indicada para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional y perenne y de la urticaria crónica idiopática.

La ebastina, generalmente administrada una vez al día en concentraciones de 10 mg, es un antihistamínico no sedante para el tratamiento de síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne. La ebastina puede ser adquirida comercialmente en diversos países fuera de los Estados Unidos bajo diversas denominaciones comerciales, tales como Kestine™ EbasteI™, EvasteI™ y No-Sedat™, comercializadas por compañías tales como Almirall Prodesfarma de España, en tabletas de ebastina orales de 10 mg revestidas con película.

ES 2 335 608 T3

Se describen compuestos de ebastina, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses N° 4.550.116 para “Derivado de piperidina”, 4.766.215 para “Antagonistas de los receptores H1 de histamina”, 5.204.249 para “Procedimiento para la preparación de carebastina y materiales similares”, 5.460.829 para “Composiciones farmacéuticas basadas en ebastina o sus análogos” y 5.602.148 para “Composiciones líquidas basadas en derivados de piperidina 1,4-substituida”,
5 todas ellas aquí incorporadas como referencia en su totalidad.

La ebastina es altamente efectiva en la terapia y el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y de enfermedades relacionadas. Sin embargo, la ebastina no es muy soluble en agua y, como resultado de ello, no resulta fácilmente biodisponible cuando se administra oralmente. Por lo tanto, sería deseable formular una forma más soluble
10 - y más biodisponible - de antihistamínico, tal como la ebastina. Dicha formulación sería de acción más rápida, proporcionando así alivio a un sujeto que sufra rinitis, urticaria y trastornos relacionados mucho más rápidamente. Dicha formulación puede también solucionar otros problemas asociados a las formulaciones de fármacos convencionales. La presente invención satisface estas necesidades.

15 La presente invención se relaciona entonces con composiciones nanoparticuladas antagonistas de los receptores H1, tales como ebastina nanoparticulada, o una sal o derivado de la misma, composiciones para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne, de la urticaria crónica idiopática y de enfermedades, trastornos, condiciones y síntomas relacionados.

20 B. Antecedentes en cuanto a composiciones nanoparticuladas de agentes activos

Las composiciones nanoparticuladas de agentes activos, primeramente descritas en la Patente EE.UU. N° 5.145.684 (“la patente ’684”), son partículas consistentes en un agente terapéutico o diagnóstico poco soluble que tiene adsorbido sobre su superficie un estabilizante de superficie no entrecruzado. La patente ’684 no describe composiciones
25 nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina tales como la ebastina.

Se describen métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes activos en, por ejemplo, las Patentes EE.UU. N° 5.518.187 y 5.862.999, ambas para “Método de trituración de sustancias farmacéuticas”, la Patente EE.UU. N° 5.718.388, para “Método continuo de trituración de sustancias farmacéuticas”, y la Patente EE.UU.
30 N° 5.510.118, para “Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas”.

También se describen composiciones nanoparticuladas de agentes activos, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. N° 5.298.262 para “Uso de modificadores iónicos del punto de turbidez para evitar la agregación de partículas durante la esterilización”, 5.302.401 para “Método para reducir el crecimiento del tamaño de partícula durante la liofilización”,
35 5.318.767 para “Composiciones de contraste para rayos X útiles en imagen médica”, 5.326.552 para “Nueva formulación para agentes de contraste nanoparticulados para pool de sangre para rayos X usando surfactantes no iónicos de alto peso molecular”, 5.328.404 para “Método de imagen de rayos X usando propanodiolatos aromáticos yodados”, 5.336.507 para “Uso de fosfolípidos cargados para reducir la agregación de nanopartículas”, 5.340.564 para “Formulaciones que contienen Olin 10-G para evitar la agregación de partículas y aumentar la estabilidad”, 5.346.702
40 para “Uso de modificadores no iónicos del punto de turbidez para minimizar la agregación de nanopartículas durante la esterilización”, 5.349.957 para “Preparación y propiedades magnéticas de partículas de dextrano magnéticas muy pequeñas”, 5.352.459 para “Uso de modificadores de superficie purificados para evitar la agregación de partículas durante la esterilización”, 5.399.363 y 5.494.683, ambas para “Nanopartículas anticancerosas modificadas en superficie”, 5.401.492 para “Partículas de manganeso no magnéticas insolubles en agua como agentes de intensificación
45 de resonancia magnética”, 5.429.824 para “Uso de tiloxapol como estabilizador de nanopartículas”, 5.447.710 para “Método para preparar agentes de contraste nanoparticulados para pool de sangre para rayos X usando surfactantes no iónicos de alto peso molecular”, 5.451.393 para “Composiciones de contraste para rayos X útiles en imagen médica”, 5.466.440 para “Formulaciones de agentes de contraste para rayos X orales para diagnóstico gastrointestinal en combinación con arcillas farmacéuticamente aceptables”, 5.470.583 para “Método de preparación de composiciones
50 de nanopartículas que contienen fosfolípidos cargados para reducir la agregación”, 5.472.683 para “Anhídridos carbámicos mixtos nanoparticulados diagnósticos como agentes de contraste para rayos X para imagen del pool de sangre y del sistema linfático”, 5.500.204 para “Dímeros diagnósticos nanoparticulados como agentes de contraste para rayos X para imagen del pool de sangre y del sistema linfático”, 5.518.738 para “Formulaciones nanoparticuladas de AINE”, 5.521.218 para “Derivados nanoparticulados de lododipamida para uso como agentes de contraste para rayos X”, 5.525.328 para “Agentes de contraste diagnósticos para rayos X de diatrizoxiésteres nanoparticulados para imagen del pool de sangre y del sistema linfático”, 5.543.133 para “Procedimiento de preparación de composiciones
55 de contraste para rayos X que contienen nanopartículas”, 5.552.160 para “Nanopartículas de AINE modificadas en superficie”, 5.560.931 para “Formulaciones de compuestos como dispersiones de nanopartículas en aceites o ácidos grasos digestibles”, 5.565.188 para “Copolímeros de bloque de polialquileno como modificadores de superficie para nanopartículas”, 5.569.448 para “Surfactante copolimérico de bloque no iónico sulfatado como revestimiento estabilizador para composiciones de nanopartículas”, 5.571.536 para “Formulaciones de compuestos como dispersiones de nanopartículas en aceites o ácidos grasos digestibles”, 5.573.749 para “Anhídridos carboxílicos mixtos nanoparticulados de diagnóstico como agentes de contraste para rayos X para imagen del pool de sangre y del sistema linfático”, 5.573.750 para “Agentes de contraste para rayos X para imagen diagnóstica”, 5.573.783 para “Matrices de películas
60 nanoparticuladas redispersables con sobrecapas protectoras”, 5.580.579 para “Adhesión específica de sitio en el tracto GI usando nanopartículas estabilizadas mediante polímeros de poli(óxido de etileno) lineales de alto peso molecular”, 5.585.108 para “Formulaciones de agentes terapéuticos gastrointestinales orales en combinación con arcillas farmacéuticamente aceptables”, 5.587.143 para “Surfactantes copoliméricos de bloque de óxido de butileno-óxido de

etileno como revestimientos estabilizadores para composiciones de nanopartículas”, 5.591.456 para “Naproxeno molido con Hidroxipropilcelulosa como estabilizador de la dispersión”, 5.593.657 para “Nuevas formulaciones de sales de bario estabilizadas mediante estabilizadores no iónicos y aniónicos”, 5.622.938 para “Surfactante basado en azúcar para nanocristales”, 5.628.981 para “Formulaciones mejoradas de agentes de contraste de diagnóstico gastrointestinal para rayos X orales y agentes terapéuticos gastrointestinales orales”, 5.643.552 para “Anhídridos carbónicos mixtos diagnósticos nanoparticulados como agentes de contraste para rayos X para imagen del pool de sangre y del sistema linfático”, 5.718.388 para “Método continuo de trituración de substancias farmacéuticas”, 5.718.919 para “Nanopartículas que contienen el enantiómero R(-) del ibuprofeno”, 5.747.001 para “Aerosoles que contienen dispersiones de nanopartículas de beclometasona”, 5.834.025 para “Reducción de las reacciones fisiológicas adversas inducidas por formulaciones nanoparticuladas administradas intravenosamente”, 6.045.829 para “Formulaciones nanocristalinas de inhibidores de proteasas del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) usando estabilizadores de superficie celulósicos”, 6.068.858 para “Métodos de preparación de formulaciones nanocristalinas de inhibidores de proteasas del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) usando estabilizadores de superficie celulósicos”, 6.153.225 para “Formulaciones inyectables de naproxeno nanoparticulado”, 6.165.506 para “Nueva forma sólida de dosificación de naproxeno nanoparticulado”, 6.221.400 para “Métodos de tratamiento de mamíferos usando formulaciones nanocristalinas de inhibidores de proteasas del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”, 6.264.922 para “Aerosoles nebulizados que contienen dispersiones de nanopartículas”, 6.267.989 para “Métodos para prevenir el crecimiento de cristales y la agregación de partículas en composiciones de nanopartículas”, 6.270.806 para “Uso de lípidos derivatizados con PEG como estabilizadores de superficie para composiciones nanoparticuladas”, 6.316.029 para “Forma de dosificación oral sólida de rápida desintegración”, 6.375.986 para “Composiciones nanoparticuladas para dosificación sólida que contienen una combinación sinérgica de un estabilizador de superficie polimérico y dioctilsulfosuccinato de sodio”, 6.428.814 para “Composiciones nanoparticuladas bio-adhesivas que tienen estabilizadores de superficie catiónicos”, 6.431.478 para “Molino a pequeña escala” y 6.432.381 para “Métodos para dirigir la administración de fármacos al tracto gastrointestinal superior y/o inferior”, 6.592.903 para “Dispersiones de nanopartículas que contienen una combinación sinérgica de un estabilizador de superficie polimérico y dioctilsulfosuccinato de sodio”, 6.582.285 para “Aparato para molienda sanitaria en húmedo”, 6.656.504 para “Composiciones nanoparticuladas que contienen ciclosporina amorfa”, 6.742.734 para “Sistema y método para moler materiales”, 6.745.962 para “Molino a pequeña escala y método del mismo”, 6.811.767 para “Aerosoles de gotitas líquidas de fármacos nanoparticulados”, 6.908.626 para “Composiciones que tienen una combinación de características de liberación inmediata y de liberación controlada”, 6.969.529 para “Composiciones nanoparticuladas que contienen copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo como estabilizadores de superficie” y 6.976.647 para “Sistema y método para moler materiales”, todas las cuales son específicamente incorporadas como referencia.

Además, la Solicitud de Patente EE.UU. Nº 20020012675 A1, publicada el 31 de Enero de 2002, para “Composiciones nanoparticuladas de liberación controlada”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050276974 para “Formulaciones nanoparticuladas de fibrato”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050238725 para “Composiciones nanoparticuladas que tienen un péptido como estabilizador de superficie”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050233001 para “Formulaciones nanoparticuladas de megestrol”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050147664 para “Composiciones que contienen anticuerpos y métodos de utilización de las mismas para dirigir la administración de agentes activos nanoparticulados”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050063913 para “Nuevas composiciones de metaxalona”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050042177 para “Nuevas composiciones de sildenafil base libre”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 200500316911 para “Composiciones de agentes activos nanoparticuladas estabilizadas con gel”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050019412 para “Nuevas composiciones de glipizida”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20050004049 para “Nuevas composiciones de griseofulvina”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040258758 para “Formulaciones nanoparticuladas de topiramato”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040258757 para “Composiciones para dosificación líquida de agentes activos nanoparticulados estables”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040229038 para “Formulaciones nanoparticuladas de meloxicam”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040208833 para “Nuevas formulaciones de fluticasona”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040195413 para “Composiciones y método para moler materiales”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040156895 para “Formas de dosificación sólidas que contienen pululano”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040156872 para “Nuevas composiciones de nimesulida”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040141925 para “Nuevas composiciones de triamcinolona”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040115134 para “Nuevas composiciones de nifedipina”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040105889 para “Formas de dosificación líquidas de baja viscosidad”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040105778 para “Irradiación gamma de agentes activos nanoparticulados sólidos”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040101566 para “Nuevas composiciones de peróxido de benzoílo”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040057905 para “Composiciones nanoparticuladas de dipropionato de beclometasona”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040033267 para “Composiciones nanoparticuladas de inhibidores de la angiogénesis”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040033202 para “Formulaciones nanoparticuladas de esteroides y nuevas combinaciones de esteroides”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040018242 para “Formulaciones nanoparticuladas de nistatina”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20040015134 para “Sistemas y métodos de administración de fármacos”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030232796 para “Formulaciones nanoparticuladas de policosanol y nuevas combinaciones de policosanol”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030215502 para “Formas de dosificación de rápida disolución que tienen una friabilidad reducida”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030185869 para “Composiciones nanoparticuladas que tienen lisozima como estabilizador de superficie”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030181411 para “Composiciones nanoparticuladas de inhibidores de kinasas de proteínas activadas con mitógeno (PAM)”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030137067 para “Composiciones que tienen una combinación de características de liberación inmediata y de liberación controlada”, la Publicación de Patente EE.UU. Nº 20030108616 para “Composiciones nanoparticuladas que contienen copolíme-

ES 2 335 608 T3

ros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo como estabilizadores de superficie”, la Publicación de Patente EE.UU. N° 20030095928 para “Insulina nanoparticulada”, la Publicación de Patente EE.UU. N° 20030087308 para “Método para el cribado de alto rendimiento usando un molino a pequeña escala o microfluídica”, la Publicación de Patente EE.UU. N° 20030023203 para “Sistemas y métodos de administración de fármacos”, la Publicación de Patente EE.UU. N° 20020179758 para “Sistema y método para moler materiales” y la Publicación de Patente EE.UU. N° 20010053664 para “Aparato para molienda sanitaria en húmedo” describen composiciones nanoparticuladas de agentes activos y son específicamente incorporadas como referencia.

Se describen composiciones de pequeñas partículas amorfas, por ejemplo, en las Patentes EE.UU. N° 4.783.484 para “Composición particulada y su uso como agente antimicrobiano”, 4.826.689 para “Método para preparar partículas de tamaño uniforme a partir de compuestos orgánicos insolubles en agua”, 4.997.454 para “Método para preparar partículas de tamaño uniforme a partir de compuestos insolubles”, 5.741.522 para “Partículas porosas no agregadas ultrapequeñas de tamaño uniforme para atrapar burbujas de gas en su interior y método” y 5.776.496 para “Partículas porosas ultrapequeñas para aumentar la retrodispersión de ultrasonidos”. Éstas son también aquí específicamente incorporadas como referencia.

Aunque se reconoce en la técnica el alto valor terapéutico de los antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, los antagonistas poco solubles tienen una biodisponibilidad limitada por administración oral y puede ser difícil o imposible formularlos como productos seguros y efectivos para otros tipos de administración. Así, se necesitan en la técnica formulaciones que contengan antagonistas de los receptores H1 de histamina con mejor biodisponibilidad oral y por ello con mejor eficacia y/o que sean adecuados para otros tipos de administración, tales como la administración parenteral. La presente invención satisface esta necesidad.

La presente invención se relaciona entonces con composiciones nanoparticuladas que contienen un antagonista de los receptores H1 de histamina tal como ebastina, que pueden ser útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos tales como la rinitis alérgica estacional y perenne, la urticaria crónica idiopática y condiciones relacionadas.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con composiciones nanoparticuladas estables que contienen un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, o una sal o derivado de la misma, y al menos un estabilizador de superficie. En algunas realizaciones, el estabilizador de superficie puede asociarse a la superficie de las partículas; por ejemplo, el estabilizador de superficie puede adsorberse sobre la superficie de la partícula de ebastina. En general, las nanopartículas tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm.

Las composiciones pueden incluir partículas de ebastina en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semiamorfa y sus mezclas.

Las composiciones pueden incluir uno o más estabilizadores de superficie. Por ejemplo, algunas composiciones pueden incluir al menos un estabilizador de superficie primario y al menos uno secundario. Como ejemplos de estabilizadores de superficie, se incluyen, aunque sin limitación, estabilizadores de superficie no iónicos, estabilizadores de superficie iónicos, estabilizadores de superficie aniónicos, estabilizadores de superficie catiónicos, estabilizadores de superficie zwitteriónicos y sus combinaciones.

La invención se relaciona también con composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina tales como la ebastina o una sal o derivado de la misma, al menos un estabilizador de superficie y eventualmente uno o más excipientes o soportes farmacéuticamente aceptables y eventualmente uno o más agentes activos útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y enfermedades relacionadas, o una combinación de éstas.

Se propone que las composiciones nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma, de la presente invención exhiben mejores perfiles farmacocinéticos en comparación con las composiciones convencionales de antagonistas de los receptores H1 de histamina. Por ejemplo, la $C_{\text{máx}}$ y/o AUC (área bajo la curva) de las composiciones nanoparticuladas puede ser mayor que la $C_{\text{máx}}$ y/o AUC para composiciones convencionales administradas a la misma dosificación, mientras que el $T_{\text{máx}}$ puede ser inferior; las composiciones nanoparticuladas de ebastina pueden exhibir cualquier combinación de un perfil mejorado de $C_{\text{máx}}$, AUC y $T_{\text{máx}}$ en comparación con las composiciones convencionales de ebastina. En otras realizaciones, las composiciones de ebastina pueden no producir niveles de absorción significativamente diferentes cuando se administran en condiciones de gestión de alimento en comparación con condiciones de ayuno.

En algunas realizaciones, las composiciones nanoparticuladas de ebastina exhiben una mejor biodisponibilidad en comparación con las composiciones convencionales de ebastina. Por ejemplo, cuando se administran a un mamífero, las composiciones nanoparticuladas de ebastina pueden redispersarse, de tal forma que las partículas tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2 micras.

La invención se relaciona también con métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas que incluyen un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como ebastina o una sal o derivado de la misma. En algunas

realizaciones, los métodos pueden incluir el contacto de las partículas de una ebastina con al menos un estabilizador de superficie durante un tiempo y en condiciones suficientes para obtener una composición nanoparticulada de ebastina que tenga un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm.

5 La invención se relaciona también con métodos de tratamiento que utilizan las composiciones nanoparticuladas de ebastina. En algunos métodos, se puede administrar a un sujeto una composición que tenga un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm y que incluya una ebastina nanoparticulada o una sal o derivado de la misma y al menos un estabilizador de superficie. En algunos métodos, la composición puede ser administrada oralmente, por ejemplo en forma de tableta, en una cantidad terapéuticamente efectiva. A modo de ejemplo, pero no como limitación, la composición puede ser administrada para tratar enfermedades, trastornos, síntomas o condiciones tales como la rinitis alérgica estacional y perenne, la urticaria crónica idiopática o una enfermedad, trastorno, síntoma o condición relacionados. En otros métodos, el sujeto puede padecer dicha enfermedad, trastorno, síntoma o condición. Otros métodos de tratamiento utilizando las composiciones nanoparticuladas de la invención son conocidos para los expertos en la materia.

15 Tanto el resumen que antecede de la invención como la siguiente descripción detallada de la invención son ejemplares y explicativas y pretenden proporcionar más detalles de la invención tal como se reivindica. Otros objetos, ventajas y nuevas características serán fácilmente aparentes para los expertos en la técnica gracias a la siguiente descripción detallada de la invención.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a composiciones antihistamínicas nanoparticuladas que contienen ebastina, o una sal o derivado de la misma. Las composiciones contienen una ebastina nanoparticulada, o una sal o derivado de la misma, y al menos un estabilizador de superficie. El estabilizador de superficie puede adsorberse sobre la superficie del fármaco o asociarse a ella. En general, las partículas de ebastina, o una sal o derivado de la misma, tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm.

30 Como muestra la patente '684, y como se ejemplifica en los ejemplos que se dan a continuación, no toda combinación de estabilizador de superficie y agente activo dará lugar a una composición nanoparticulada estable. Se descubrió sorprendentemente que se pueden preparar formulaciones estables de ebastina nanoparticulada, o una sal o derivado de la misma.

35 Como ventajas de las formulaciones nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como ebastina, de la invención, en comparación con formulaciones convencionales no nanoparticuladas (microcristalinas o solubilizadas) del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina (v.g., ebastina), se incluyen, aunque sin limitación: (1) menor tamaño de la tableta u otra forma sólida de dosificación; (2) requerimiento de dosis menores de fármaco para obtener el mismo efecto farmacológico; (3) mayor biodisponibilidad; (4) mejores perfiles farmacocinéticos; (5) perfiles farmacocinéticos substancialmente similares de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina cuando se administran en estado de ingestión de alimento frente al estado de ayunas; (6) bioequivalencia de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina cuando se administran en el estado de ingestión de alimento frente al estado de ayunas; (7) mayor velocidad de absorción de las composiciones nanoparticuladas; (8) una mayor velocidad de disolución para las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina; y (9) las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina pueden ser usadas conjuntamente con otros agentes activos útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y de enfermedades relacionadas.

45 La presente invención también incluye composiciones nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, o una sal o derivado de la misma, junto con uno o más soportes, adyuvantes o vehículos fisiológicamente aceptables y no tóxicos, a los que se hace referencia de forma colectiva como soportes. Las composiciones pueden ser formuladas para inyección parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea), para administración oral en forma sólida, líquida o de aerosol, para administración vaginal, nasal, rectal, ocular, local (polvos, ungüentos o gotas), bucal, intracisternal, intraperitoneal o tópica y similares.

55 En algunas realizaciones, una forma preferida de dosificación de la invención es una forma sólida de dosificación, aunque se puede utilizar cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de formas sólidas de dosificación, se incluyen, aunque sin limitación, tabletas, cápsulas, sobres, pastillas para chupar, polvos, píldoras o gránulos, y la forma sólida de dosificación puede ser, por ejemplo, una forma de dosificación de fusión rápida, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación liofilizada, una forma de dosificación de liberación retardada, una forma de dosificación de liberación prolongada, una forma de dosificación de liberación pulsátil, una forma de dosificación mixta de liberación inmediata y de liberación controlada o una combinación de éstas.

65 La presente invención es aquí descrita usando varias definiciones, según se indica a continuación y en toda la solicitud.

El término "tamaño medio efectivo de partícula", tal como se usa aquí, significa que al menos aproximadamente un 50% de las partículas de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina,

tienen un tamaño menor de aproximadamente 2.000 nm (en peso o mediante otra medición adecuada, tal como en volumen, número, etc.), cuando se mide, por ejemplo, por fraccionación por flujo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de la luz, centrifugación de disco y otras técnicas conocidas para los expertos en la materia.

5

Tal como se usa aquí, “aproximadamente” será comprendido por quienes tienen conocimientos ordinarios en la materia y variará en alguna medida según el contexto en el que se utilice. Si hay usos del término que no estén claros para quienes tienen conocimientos ordinarios en la materia dado el contexto en el que se usa, “aproximadamente” significará hasta más o menos un 10% del término particular.

10

Tal como se usa aquí en relación partículas de antagonistas nanoparticulados estables de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, “estable” connota, aunque sin limitación, uno o más de los siguientes parámetros: (1) las partículas no floculan o se aglomeran apreciablemente debido a fuerzas de atracción entre las partículas o aumentan significativamente de tamaño de partícula de algún otro modo a lo largo del tiempo; (2) la estructura física de las partículas no se altera a lo largo del tiempo, tal como por conversión de una fase amorfa a una fase cristalina; (3) las partículas son químicamente estables; y/o (4) cuando no se ha sometido el antagonista del receptores H1 de histamina a una etapa de calentamiento al, o por encima del, punto de fusión de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina en la preparación de las nanopartículas de la presente invención.

15

20

El término agente activo “convencional” o “no nanoparticulado” significará un agente activo que está solubilizado o que tiene un tamaño medio efectivo de partícula mayor de aproximadamente 2.000 nm. Los agentes activos nanoparticulados tal como se definen aquí tienen un tamaño medio efectivo de partícula menor de aproximadamente 2.000 nm.

25

La expresión “fármacos poco solubles en agua”, tal como se usa aquí, se refiere a aquellos fármacos que tienen una solubilidad en agua menor de aproximadamente 30 mg/ml, menor de aproximadamente 20 mg/ml, menor de aproximadamente 10 mg/ml o menor de aproximadamente 1 mg/ml.

30

Tal como se usa aquí, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significará la dosificación de fármaco que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se hace énfasis en que una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco que se administra a un sujeto particular en un caso particular no siempre será efectiva en el tratamiento de las condiciones/enfermedades aquí descritas, incluso aunque que dicha dosificación sea considerada como una cantidad terapéuticamente efectiva por los expertos en la técnica.

35

A. Características de las composiciones nanoparticuladas de ebastina de la invención

1. Mayor biodisponibilidad

40

Se contempla que las formulaciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, de la invención exhiben una mayor biodisponibilidad en comparación con el mismo antagonista de los receptores H1 de histamina no nanoparticulado. Más aún, se espera que las composiciones de la invención requieran menores dosis, y menor tamaño de tableta u otra forma sólida de dosificación, en comparación con las formulaciones no nanoparticuladas convencionales previas del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina para conseguir el mismo efecto farmacológico.

45

La mayor biodisponibilidad es significativa, ya que significa que la forma de dosificación del antagonista de los receptores H1 de histamina nanoparticulado exhibirá probablemente una absorción significativamente mayor del fármaco.

50

2. Mejores perfiles farmacocinéticos

55

La invención también contempla composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina que tienen un perfil farmacocinético deseable cuando se administran a mamíferos. El perfil farmacocinético deseable de las composiciones que contienen un antagonista de los receptores H1 de histamina incluye, aunque sin limitación: (1) una $C_{m\acute{a}x}$ para un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, que es preferiblemente mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ para una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrado a la misma dosificación; y/o (2) una AUC para un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, que es preferiblemente mayor que la AUC para una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrado a la misma dosificación; y/o (3) un $T_{m\acute{a}x}$ para un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, que es preferiblemente menor que el $T_{m\acute{a}x}$ para una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrado a la misma dosificación. El perfil farmacocinético deseable, tal como se utiliza aquí, es el perfil farmacocinético medido tras la dosis inicial de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina.

65

ES 2 335 608 T3

En una realización, una composición que contiene un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, exhibe en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrada a la misma dosificación, un $T_{m\acute{a}x}$ no mayor de aproximadamente 90%, no mayor de aproximadamente 80%, no mayor de aproximadamente 70%, no mayor de aproximadamente 60%, no mayor de aproximadamente 50%, no mayor de aproximadamente 30%, no mayor de aproximadamente 25%, no mayor de aproximadamente 20%, no mayor de aproximadamente 15%, no mayor de aproximadamente 10%, o no mayor de aproximadamente 5% del $T_{m\acute{a}x}$ exhibido por la formulación de antagonista de los receptores H1 de histamina no nanoparticulada.

En otra realización, la composición que contiene un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, exhibe en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrada a la misma dosificación, una $C_{m\acute{a}x}$ que es al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 100%, al menos aproximadamente un 200%, al menos aproximadamente un 300%, al menos aproximadamente un 400%, al menos aproximadamente un 500%, al menos aproximadamente un 600%, al menos aproximadamente un 700%, al menos aproximadamente un 800%, al menos aproximadamente un 900%, al menos aproximadamente un 1.000%, al menos aproximadamente un 1.100%, al menos aproximadamente un 1.200%, al menos aproximadamente un 1.300%, al menos aproximadamente un 1.400%, al menos aproximadamente un 1.500%, al menos aproximadamente un 1.600%, al menos aproximadamente un 1.700%, al menos aproximadamente un 1.800%, o al menos aproximadamente un 1.900% mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ exhibida por la formulación no nanoparticulada de antagonista de los receptores H1 de histamina.

En aún otra realización, la composición que contiene un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, exhibe en pruebas farmacocinéticas comparativas con una formulación no nanoparticulada del mismo antagonista de los receptores H1 de histamina, administrada a la misma dosificación, una AUC que es al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 100%, al menos aproximadamente un 125%, al menos aproximadamente un 150%, al menos aproximadamente un 175%, al menos aproximadamente un 200%, al menos aproximadamente un 225%, al menos aproximadamente un 250%, al menos aproximadamente un 275%, al menos aproximadamente un 300%, al menos aproximadamente un 350%, al menos aproximadamente un 400%, al menos aproximadamente un 450%, al menos aproximadamente un 500%, al menos aproximadamente un 550%, al menos aproximadamente un 600%, al menos aproximadamente un 750%, al menos aproximadamente un 700%, al menos aproximadamente un 750%, al menos aproximadamente un 800%, al menos aproximadamente un 850%, al menos aproximadamente un 900%, al menos aproximadamente un 950%, al menos aproximadamente un 1.000%, al menos aproximadamente un 1.050%, al menos aproximadamente un 1.100%, al menos aproximadamente un 1.150% o al menos aproximadamente un 1.200% mayor que la AUC exhibida por la formulación no nanoparticulada del antagonista de los receptores H1 de histamina.

En una realización de la invención, el $T_{m\acute{a}x}$ del antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, cuando se estudia en el plasma del mamífero, es de menos de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas. En otras realizaciones de la invención, el $T_{m\acute{a}x}$ del antagonista de los receptores H1 de histamina es de menos de aproximadamente 6 horas, de menos de aproximadamente 5 horas, de menos de aproximadamente 4 horas, de menos de aproximadamente 3 horas, de menos de aproximadamente 2 horas, de menos de aproximadamente 1 hora o de menos de aproximadamente 30 minutos tras su administración.

El perfil farmacocinético deseable, tal como se utiliza aquí, es el perfil farmacocinético medido tras la dosis inicial de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina. Las composiciones pueden ser formuladas de cualquier modo aquí descrito y conocido para los expertos en la materia.

3. Los perfiles farmacocinéticos de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina de la invención no se ven afectados por el estado de alimentación o de ayuno del sujeto que ingiere las composiciones

La invención incluye una composición de antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, donde el perfil farmacocinético del antagonista de los receptores H1 de histamina no se ve substancialmente afectado por el estado de alimentación o de ayuno de un sujeto que ingiere la composición. Esto significa que no hay una diferencia substancial en la cantidad de fármaco absorbido (AUC), la velocidad de absorción del fármaco ($C_{m\acute{a}x}$) o el tiempo necesario para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) cuando se administran las composiciones de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina en el estado de ingestión de alimento frente al estado de ayuno.

4. Bioequivalencia de las composiciones de antagonista de los receptores H1 de histamina de la invención cuando se administran en el estado de alimentación frente al de ayuno

La invención también incluye una composición que contiene un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, en donde la administración de la composición a un sujeto en un estado de ayuno es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto que ha ingerido alimento.

La diferencia en la absorción (AUC) o $C_{m\acute{a}x}$ de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina de la invención (tales como composiciones de ebastina), cuando se administran en el estado de ingestión de alimento frente al estado de ayuno, es preferiblemente menor de aproximadamente un 100%, menor de aproximadamente un

ES 2 335 608 T3

90%, menor de aproximadamente un 80%, menor de aproximadamente un 70%, menor de aproximadamente un 60%, menor de aproximadamente un 55%, menor de aproximadamente un 50%, menor de aproximadamente un 45%, menor de aproximadamente un 40%, menor de aproximadamente un 35%, menor de aproximadamente un 30%, menor de aproximadamente un 25%, menor de aproximadamente un 20%, menor de aproximadamente un 15%, menor de aproximadamente un 10%, menor de aproximadamente un 5% o menor de aproximadamente un 3%.

En una realización de la invención, la invención incluye composiciones que contienen un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, donde la administración de la composición a un sujeto en ayunas es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto que ha ingerido alimento, en particular como definen las directrices para la $C_{\text{máx}}$ y el AUC dadas por la Food and Drug Administration de los EE.UU. y la correspondiente agencia reguladora Europea (EMA). Según las directrices de la FDA de los EE.UU., dos productos o métodos son bioequivalentes si los Intervalos de Confianza (IC) del 90% para el AUC y la $C_{\text{máx}}$ están entre 0,80 y 1,25 (las mediciones del $T_{\text{máx}}$ no son relevantes para la bioequivalencia con fines reguladores). Para mostrar bioequivalencia entre dos compuestos o condiciones de administración según las directrices de la EMA Europea, el IC del 90% para el AUC debe ser de entre 0,80 y 1,25 y el IC del 90% para la $C_{\text{máx}}$ debe ser de entre 0,70 y 1,43.

5. Perfiles de disolución de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina de la invención

Se propone que las composiciones que contienen un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, o una sal o derivado de la misma, tienen perfiles de disolución inesperadamente dramáticos. Es preferible la rápida disolución de un agente activo administrado, ya que una disolución más rápida da lugar generalmente a una mayor biodisponibilidad y a una aparición más rápida de la acción. Para mejorar el perfil de disolución y la biodisponibilidad del antagonista de los receptores H1 de histamina, sería útil aumentar la disolución del fármaco de manera que pudiera alcanzar un nivel próximo al 100%.

Las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, de la invención tienen preferiblemente un perfil de disolución en donde en aproximadamente 5 minutos se disuelve al menos aproximadamente un 20% de la composición. En otras realizaciones de la invención, se disuelve al menos aproximadamente un 30% o al menos aproximadamente un 40% de la composición de antagonista de los receptores H1 de histamina en aproximadamente 5 minutos. En aún otras realizaciones de la invención, se disuelve preferiblemente al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70% o al menos aproximadamente un 80% de la composición de antagonista de los receptores H1 de histamina en aproximadamente 10 minutos. Finalmente, en otra realización de la invención, se disuelve preferiblemente al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90% o al menos aproximadamente un 100% de la composición de antagonista de los receptores H1 de histamina en 20 minutos.

La disolución es preferiblemente medida en un medio discriminante. Un medio de disolución discriminante es uno que producirá dos curvas de disolución muy diferentes para dos productos que tienen perfiles de disolución muy diferentes en los jugos gástricos, es decir, que el medio de disolución es predictivo de la disolución *in vivo* de una composición. Un ejemplo de medio de disolución es un medio acuoso que contiene el surfactante laurilsulfato de sodio a 0,025 M. Se puede realizar la determinación de la cantidad disuelta por espectrofotometría. Se puede usar el método de paleta giratoria (Farmacopea Europea) para medir la disolución.

6. Redispersibilidad de las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina de la invención

Una característica adicional de las composiciones que contienen un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o un derivado de la misma, es que las composiciones se redispersan de tal forma que el tamaño medio efectivo de partícula de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina redispersadas es menor de aproximadamente 2 micras. Esto es significativo, ya que, al realizar la administración, si las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina de las composiciones de la presente invención se aglomeraron o no se redispersaron hasta obtener un tamaño substancialmente nanoparticulado, entonces la forma de dosificación puede perder los beneficios aportados por la formulación del antagonista de los receptores H1 de histamina en un tamaño nanoparticulado.

Esto es debido a que las composiciones de agentes activos nanoparticulados se benefician del pequeño tamaño de partícula del agente activo. Si el agente activo no se dispersa en los pequeños tamaño de partícula tras su administración, entonces se forman "grumos" o partículas de agentes activos aglomeradas, debido a la extremadamente alta energía libre superficial del sistema nanoparticulado y a la fuerza motriz termodinámica necesaria para alcanzar una reducción global de la energía libre. Con la formulación de dichas partículas aglomeradas, la biodisponibilidad de la forma de dosificación puede caer muy por debajo de la observada con la forma de dispersión líquida del agente activo nanoparticulado.

Más aún, las composiciones de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, de la invención exhiben una dramática redispersión de las partículas de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina cuando se administran a un mamífero, tal como un humano o un animal, como se demuestra por reconstitución/redispersión en un medio acuoso biorrelevante, de tal forma que el tamaño medio efectivo de partícula de las partículas redispersadas de antagonista de los receptores H1 de histamina es menor de aproximadamente 2

ES 2 335 608 T3

micras. Dicho medio acuoso biorrelevante puede ser cualquier medio acuoso que exhiba la fuerza iónica y el pH deseados, que forman la base de la biorrelevancia del medio. El pH y la fuerza iónica deseados son los representativos de las condiciones fisiológicas encontradas en el cuerpo humano. Dichos medios acuosos bio-rrelevantes pueden ser, por ejemplo, soluciones acuosas de electrolitos o soluciones acuosas de cualquier sal, ácido o base, o una combinación de éstos, que exhiban el pH y la fuerza iónica deseados.

El pH biorrelevante es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, en el estómago, el pH varía desde ligeramente menos de 2 (pero típicamente mayor de 1) hasta 4 ó 5. En el intestino delgado, el pH puede variar de 4 a 6, y en el colon puede variar de 6 a 8. La fuerza iónica biorrelevante es también bien conocida en la técnica. El jugo gástrico en ayunas tiene una fuerza iónica de aproximadamente 0,1 M, mientras que el jugo intestinal en ayunas tiene una fuerza iónica de aproximadamente 0,14. Véase, v.g., Lindahl y col., "Characterization of Fluids from the Stomach y Proximal Jejunum in Men y Women", Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997).

Se cree que el pH y la fuerza iónica de la solución de ensayo son más críticos que el contenido químico específico. Por consiguiente, se pueden obtener valores apropiados de pH y fuerza iónica mediante numerosas combinaciones de ácidos fuertes, bases fuertes, sales, pares ácido-base conjugados simples o múltiples (es decir, ácidos débiles y sales correspondientes de ese ácido), electrolitos monopróticos y polipróticos, etc.

Pueden ser soluciones representativas de electrolitos, aunque sin limitación, soluciones de HCl, con una concentración que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1 M, y soluciones de NaCl, con una concentración que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1 M, y sus mezclas. Por ejemplo, las soluciones de electrolitos pueden ser, aunque sin limitación, HCl aproximadamente 0,1 M o menos, HCl aproximadamente 0,01 M o menos, HCl aproximadamente 0,001 M o menos, NaCl aproximadamente 0,1 M o menos, NaCl aproximadamente 0,01 M o menos, NaCl aproximadamente 0,001 M o menos y sus mezclas. De estas soluciones de electrolitos, el HCl 0,01 M y/o el NaCl 0,1 M son los más representativos de las condiciones fisiológicas humanas en ayunas, debido a las condiciones de pH y fuerza iónica del tracto gastrointestinal.

Las concentraciones de electrolitos de HCl 0,001 M, HCl 0,01 M y HCl 0,1 M corresponden a pH 3, pH 2 y pH 1, respectivamente. Así, una solución de HCl 0,01 M simula las condiciones ácidas típicas encontradas en el estómago. Una solución de NaCl 0,1 M proporciona una aproximación razonable de las condiciones de fuerza iónica encontradas en todo el organismo, incluyendo los jugos gastrointestinales, aunque se pueden emplear concentraciones superiores a 0,1 M para simular las condiciones de ingestión de alimento en el tracto GI humano.

Como ejemplos de soluciones de sales, ácidos, bases o sus combinaciones que exhiben el pH y la fuerza iónica deseados, se incluyen, aunque sin limitación, ácido fosfórico/sales fosfato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, ácido acético/sales acetato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, ácido carbónico/sales bicarbonato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro, y ácido cítrico/sales citrato + sales de sodio, potasio y calcio de cloruro.

En otras realizaciones de la invención, las partículas redispersadas de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma (redispersadas en agua, un medio biorrelevante o cualquier medio de redispersión adecuado), tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 1.900 nm, menos de aproximadamente 1.800 nm, menos de aproximadamente 1.700 nm, menos de aproximadamente 1.600 nm, menos de aproximadamente 1.500 nm, menos de aproximadamente 1.400 nm, menos de aproximadamente 1.300 nm, menos de aproximadamente 1.200 nm, menos de aproximadamente 1.100 nm, menos de aproximadamente 1.000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm o menos de aproximadamente 50 nm, medido por métodos de dispersión de la luz, microscopía u otros métodos apropiados. Dichos métodos adecuados para medir el tamaño medio efectivo de partícula son conocidos para alguien con conocimientos ordinarios en la materia.

La redispersibilidad puede ser estudiada usando cualquier medio adecuado conocido en la técnica. Véanse, v.g., las secciones de ejemplos de la Patente EE.UU. N° 6.375.986 para "Composiciones nanoparticuladas para dosis sólida que contienen una combinación sinérgica de un estabilizador de superficie polimérico y dioctilsulfosuccinato de sodio".

7. Composiciones de ebastina utilizadas conjuntamente con otros agentes activos

Las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina o una sal o derivado de la misma, de la invención pueden incluir adicionalmente uno o más compuestos útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y de enfermedades relacionadas, o las composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina pueden ser administradas conjuntamente con dicho compuesto.

B. Composiciones nanoparticuladas de ebastina

La invención proporciona composiciones que contienen partículas de al menos un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma, y al menos un estabilizador de superficie.

ES 2 335 608 T3

Los estabilizadores de superficie preferiblemente se adsorben sobre, o se asocian con, la superficie de las partículas de ebastina. Los estabilizadores de superficie pueden especialmente adherirse físicamente sobre la superficie de las partículas de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina, o asociarse con ella, pero de forma ideal no reaccionan químicamente con las partículas de antagonistas de los receptores H1 de histamina (tal como la ebastina). Las moléculas individualmente adsorbidas del estabilizador de superficie están esencialmente libres de uniones cruzadas intermoleculares.

La presente invención también incluye composiciones de antagonistas de los receptores H1 de histamina tales como la ebastina (o una sal o derivado de la misma) junto con uno o más soportes, adyuvantes o vehículos fisiológicamente aceptables y no tóxicos, a los que se hace referencia de manera colectiva como soportes. Las composiciones pueden ser formuladas para inyección parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea), administración oral en forma sólida, líquida o de aerosol, administración vaginal, nasal, rectal, ocular, local (polvos, ungüentos o gotas), bucal, intracisternal, intraperitoneal o tópica y similares.

1. Partículas de antagonistas de los receptores H1 de histamina

Las composiciones de la invención contienen partículas de al menos un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como ebastina o una sal o derivado de la misma. Las partículas pueden estar en una fase cristalina, una fase semicristalina, una fase amorfa, una fase semiamorfa o una combinación de éstas.

2. Estabilizadores de superficie

La elección de un estabilizador de superficie para un antagonista de los receptores H1 de histamina tal como la ebastina no es algo trivial. Por consiguiente, la presente invención se dirige al sorprendente descubrimiento de que se pueden preparar composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina.

Se pueden usar combinaciones de más de un estabilizador de superficie en la invención. Como estabilizadores de superficie útiles que pueden ser empleados en la invención, se incluyen, aunque sin limitación, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Como ejemplos de estabilizadores de superficie, se incluyen surfactantes o compuestos no iónicos e iónicos (v.g., aniónicos, catiónicos y zwitteriónicos).

Como ejemplos representativos de estabilizadores de superficie, se incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (ahora conocida como hipromelosa), hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), dextrano, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno (v.g., éteres de macrogol tales como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos (v.g., los productos comerciales Tween[®], tales como, v.g., Tween 20[®] y Tween 80[®] (ICI Speciality Chemicals)), polietilenglicoles (v.g., Carbowax 3550[®] y 934[®] (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hipromelosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superiora, y tritón), poloxámeros (v.g., Pluronic F68[®] y F108[®], que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno), poloxaminas (v.g., Tetronic 908[®], también conocido como Poloxamine 908[®], que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado por adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)), Tetronic 1508[®] (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Triton X-200[®], que es un sulfonato de alquil aril poliéter (Rohm and Haas), Crodestas F-110[®], que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli(glicidol), también conocido como Olin-IOG[®] o Surfactant 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT), Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc.), y SA9OHCO, que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂) (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tiogluósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tiogluopiranosido, PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, PEG-derivado de colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatorios de vinilpirrolidona y acetato de vinilo y similares.

Si es deseable, las composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina, de la invención pueden ser formulados para que estén libres de fosfolípidos.

Como ejemplos de estabilizadores de superficie catiónicos útiles, se incluyen, aunque sin limitación, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, celulósicos, alginatos, fosfolípidos y compuestos no poliméricos, tales como estabilizadores zwitteriónicos, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antrilpiridinio, fosfolípidos catiónicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, polimetilmetacrilato bromuro de trimetilamonio (PMMTMABr), bromuro de hexildesiltrimetilamonio (HDMAB) y metacrilato de polivinilpirrolidono-2-dimetilaminoetilo sulfato de dimetilo.

Otros estabilizadores catiónicos útiles incluyen, aunque sin limitación, lípidos catiónicos, compuestos de sulfonio, fosfonio y amonio cuaternario, tales como cloruro de esteariltrimetilamonio, bromuro de bencildi(2-cloroetil)

ES 2 335 608 T3

etilamonio, cloruro o bromuro de coco trimetilamonio, cloruro o bromuro de coco metildihidroxiethylamonio, cloruro de deciltriethylamonio, cloruro o bromuro de decildimetilhidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de C₁₂₋₁₅ dimetilhidroxiethylamonio, cloruro o bromuro de coco dimetilhidroxiethylamonio, metilsulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetilbencilamonio, cloruro o bromuro de laurildimetil(etenoxi)₄-amonio, cloruro de N-alquil (C₁₂₋₁₈)dimetilbencilamonio, cloruro de N-alquil(C₁₄₋₁₈)dimetilbencilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio monohidrato, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de N-alquil(C₁₂₋₁₄)dimetil-1-naftilmetilamonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquiltrimetilamonio y sales de dialquildimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal de alquilamidoalquildialquilamonio etoxilado y/o una sal de trialquilamonio etoxilado, cloruro de dialquibencenodialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, cloruro de N-tetradecildimetilbencilamonio monohidrato, cloruro de N-alquil-(C₁₂₋₁₄)dimetil-1-naftilmetilamonio y cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquibencenoalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquilbencilmetilamonio, bromuro de alquilbencildimetilamonio, bromuros de C₁₂, C₁₅, C₁₇ trimetilamonio, cloruro de dodecibenciltriethylamonio, cloruro de polidialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, haluros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrietilamonio, bromuro de tetradeciltrietilamonio, cloruro de metiltrioctilamonio (ALQUAT 336TM), POLYQUAT 10TM, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina (tales como ésteres de colina de ácidos grasos), cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro de estearalconio (tales como cloruro de esteariltrimonio y cloruro de diestearildimonio), bromuro o cloruro de cetilpiridinio, sales haluro de polioxiethylalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOLTM y ALKAQUATTM (Alkaril Chemical Company), sales de alquilpiridinio, aminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietileno poliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquilo y vinilpiridina, sales de aminas, tales como acetato de laurilamina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridinio y sal de alquilimidazol y óxidos de aminas, sales de imidoazolinio, acrilamidas cuaternarias protonadas, polímeros cuaternarios metilados, tales como poli[cloruro de dialildimetilamonio] y poli[cloruro de N-metilvinilpiridinio], y guar catiónico.

Dichos ejemplos de estabilizadores de superficie catiónicos y otros estabilizadores de superficie catiónicos útiles están descritos en J. Cross y E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. y D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); y J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

Los estabilizadores de superficie no poliméricos son cualquier compuesto no polimérico, tal como cloruro de benzalconio, un compuesto de carbonio, un compuesto de fosfonio, un compuesto de oxonio, un compuesto de halonio, un compuesto organometálico catiónico, un compuesto de fósforo cuaternario, un compuesto de piridinio, un compuesto de anilinio, un compuesto de amonio, un compuesto de hidroxilamonio, un compuesto de amonio primario, un compuesto de amonio secundario, un compuesto de amonio terciario y compuestos de amonio cuaternario de la fórmula NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾. Para los compuestos de la fórmula NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾:

- (i) ninguno de R₁-R₄ son CH₃;
- (ii) uno de R₁-R₄ es CH₃;
- (iii) tres de R₁-R₄ son CH₃;
- (iv) todos de R₁-R₄ son CH₃;
- (v) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ es una cadena de alquilo de siete átomos de carbono o menos;
- (vi) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ es una cadena de alquilo de diecinueve átomos de carbono o más;
- (vii) dos de R₁-R₄ son CH₃ y uno de R₁-R₄ es el grupo C₆H₅(CH₂)_n, donde n>1;
- (viii) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ incluye al menos un heteroátomo;
- (ix) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ incluye al menos un halógeno;
- (x) dos de R₁-R₄ son CH₃, uno de R₁-R₄ es C₆H₅CH₂ y uno de R₁-R₄ incluye al menos un fragmento cíclico;
- (xi) dos de R₁-R₄ son CH₃ y uno de R₁-R₄ es un anillo de fenilo; o
- (xii) dos de R₁-R₄ son CH₃ y dos de R₁-R₄ son fragmentos puramente alifáticos.

Dichos compuestos incluyen, aunque sin limitación, cloruro de behenalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de behentrimonio, cloruro de lauralconio, cloruro de cetalconio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetrimonio, fluorhidrato de cetilamina, cloruro de cloralilmetenamina (Quaternium-15), cloruro de diestearildimonio (Quaternium-5), cloruro de dodecildimetilbencil amonio (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26,

Quaternium-18 hectorita, clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo, clorhidrato de cisteína, dietanolamonio POE (10) oleíl éter fosfato, dietanolamonio POE (3) oleíl éter fosfato, cloruro de seboalconio, dimetildioctadecilamonio-bentonita, cloruro de estearalconio, bromuro de domifén, benzoato de denatonio, cloruro de miristalconio, cloruro de laurtrimonio, diclorhidrato de etilendiamina, clorhidrato de guanidina, piridoxina HCl, clorhidrato de yofetamina, clorhidrato de meglumina, cloruro de metilbencetonio, bromuro de mirtrimonio, cloruro de oleiltrimonio, poli-quaternium-1, clorhidrato de procaína, cocobetaína, estearalconiobentonita, estearalconiohectonita, difluorhidrato de esteariltrihi-droxietilpropilendiamina, cloruro de sebotrimonio y bromuro de hexadeciltrimetilamonio.

En algunas realizaciones, los estabilizadores de superficie pueden ser una copovidona (v.g., Plasdone S630, que es un copolímero aleatorio de acetato de vinilo y vinilpirrolidona) y/o docusato de sodio.

Los estabilizadores de superficie pueden ser adquiridos comercialmente y/o pueden ser preparados por técnicas conocidas en este campo. La mayoría de estos estabilizadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen con detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado conjuntamente por la American Pharmaceutical Association y The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), específicamente incorporado como referencia.

3. Otros excipientes farmacéuticos

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden también incluir uno o más agentes ligantes, agentes de relleno, agentes lubricantes, agentes suspensores, edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes, tampones, agentes humectantes, desintegrantes, agentes efervescentes y otros excipientes. Dichos excipientes son conocidos en la técnica.

Como ejemplos de agentes de relleno, se incluyen lactosa monohidrato, lactosa anhidra y diversos almidones; como ejemplos de agentes ligantes, se incluyen diversas celulosas y polivinilpirrolidona entrecruzada, celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102, celulosa microcristalina y celulosa microcristalina siliciada (ProSolv SMCC™).

Como lubricantes adecuados, incluyendo agentes que actúan sobre la capacidad de flujo del polvo que se ha de comprimir, se pueden incluir dióxido de silicio coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y gel de sílice.

Como ejemplos de edulcorantes, se puede incluir cualquier edulcorante natural o artificial, tal como sacarosa, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame y acesulfame. Son ejemplos de agentes saborizantes Magnasweet® (marca registrada de MAFCO), sabor de chicle y sabores de frutas y similares.

Como ejemplos de conservantes, se incluyen sorbato de potasio, metilparabén, propilparabén, ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico, tales como el butilparabén, alcoholes tales como alcohol etílico o bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio.

Como diluyentes adecuados, se incluyen rellenanter inertes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, fosfato dibásico de calcio, sacáridos y/o mezclas de cualesquiera de los anteriores. Como ejemplos de diluyentes, se incluyen celulosa microcristalina, tal como Avicel® PH101 y Avicel® PH102; lactosa, tal como lactosa monohidrato, lactosa anhidra y Pharmatose® DCL21; fosfato dibásico de calcio, tal como Emcompress®; manitol; almidón; sorbitol; sacarosa; y glucosa.

Como desintegrantes adecuados, se incluyen polivinilpirrolidona ligeramente entrecruzada, almidón de granos, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados; croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de sodio y almidón y sus mezclas.

Como ejemplos de agentes efervescentes, se incluyen parejas efervescentes tales como un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Como ácidos orgánicos adecuados, se incluyen, por ejemplo, los ácidos y anhídridos y sales de ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico y algínico. Como carbonatos y bicarbonatos adecuados, se incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de sodio y de glicina, carbonato de L-lisina y carbonato de arginina. Alternativamente, puede estar sólo presente el componente de bicarbonato de sodio de la pareja efervescente.

4. Tamaño de partícula de los antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de la histamina

Las composiciones de la invención contienen partículas de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), que tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm (es decir, 2 micras), menos de aproximadamente 1.900 nm, menos de aproximadamente 1.800 nm, menos de aproximadamente 1.700 nm, menos de aproximadamente 1.600 nm, menos de aproximadamente 1.500 nm, menos de aproximadamente 1.400 nm, menos de aproximadamente 1.300 nm, menos de aproximadamente 1.200 nm, menos de aproximadamente 1.100 nm, menos de aproximadamente 1.000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400

ES 2 335 608 T3

nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm o menos de aproximadamente 50 nm, medido por métodos de dispersión de la luz, microscopía u otros métodos apropiados.

5 Por “un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm”, se quiere decir que al menos 50% de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, tienen un tamaño de partícula menor que la media efectiva en peso (o por otras técnicas de medición adecuadas, tal como en volumen, número, etc.), es decir, de menos de aproximadamente 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, etc., cuando se mide
10 por las técnicas antes indicadas. Preferiblemente, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90% o al menos aproximadamente un 95% de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, tienen un tamaño de partícula menor que la media efectiva, es decir, de menos de aproximadamente 2.000 nm, 1.900 nm, 1.800 nm, 1.700 nm, etc.

15 En la presente invención, el valor para la D50 de una composición de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, es el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentran un 50% de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina, en peso. De forma similar, la D90 es el tamaño de partícula por debajo del cual se encuentran un 90% de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina, en peso.
20

5. Concentración de antagonista de los receptores H1 de histamina y estabilizadores de superficie

25 Las cantidades relativas de antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma, y uno o más estabilizadores de superficie pueden variar. La cantidad óptima de los componentes individuales puede depender, por ejemplo, del antagonista particular de los receptores H1 de histamina seleccionado, del equilibrio hidrofílico lipofílico (“HLB”), del punto de fusión y de la tensión superficial de las soluciones acuosas del estabilizador, etc.

30 La concentración del antagonista de los receptores H1 de histamina (tal como la ebastina) puede ir de aproximadamente un 99,5% a aproximadamente un 0,001%, de aproximadamente un 95% a aproximadamente un 0,1% o de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 0,5%, en peso, en base al peso seco combinado total del antagonista de los receptores H1 de histamina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

35 La concentración del al menos un estabilizador de superficie puede ir de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 99,999%, de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 99,9% o de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 99,5% en peso, en base al peso seco combinado total del antagonista de los receptores H1 de histamina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes.

40 6. Ejemplos de formulaciones nanoparticuladas de tabletas de ebastina

Se dan a continuación varios ejemplos de formulaciones de tabletas de ebastina. Estos ejemplos no pretenden limitar las reivindicaciones en modo alguno, sino más bien proporcionar ejemplos de formulaciones de tabletas de ebastina que pueden ser utilizadas en los métodos de la invención. Dichos ejemplos de tabletas pueden incluir también
45 un agente de revestimiento.

50 (Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 335 608 T3

Ejemplo de formulación nanoparticulada de tableta de ebastina #1	
Componente	g/kg
Ebastina	de aproximadamente 50 a aproximadamente 500
Hipromelosa, USP	de aproximadamente 10 a aproximadamente 70
Docusato de sodio, USP	de aproximadamente 1 a aproximadamente 10
Sacarosa, NF	de aproximadamente 100 a aproximadamente 500
Laurilsulfato de sodio, NF	de aproximadamente 1 a aproximadamente 40
Lactosa monohidrato, NF	de aproximadamente 50 a aproximadamente 400
Celulosa microcristalina siliciada	de aproximadamente 50 a aproximadamente 300
Crospovidona, NF	de aproximadamente 20 a aproximadamente 300
Estearato de magnesio, NF	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 335 608 T3

Ejemplo de formulación nanoparticulada de tableta de ebastina #2	
Componente	g/kg
Ebastina	de aproximadamente 100 a aproximadamente 300
Hipromelosa, USP	de aproximadamente 30 a aproximadamente 50
Docusato de sodio, USP	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10
Sacarosa, NF	de aproximadamente 100 a aproximadamente 300
Laurilsulfato de sodio, NF	de aproximadamente 1 a aproximadamente 30
Lactosa monohidrato, NF	de aproximadamente 100 a aproximadamente 300
Celulosa microcristalina siliciada	de aproximadamente 50 a aproximadamente 200
Crospovidona, NF	de aproximadamente 50 a aproximadamente 200
Estearato de magnesio, NF	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5

ES 2 335 608 T3

Ejemplo de formulación nanoparticulada de tableta de ebastina #3	
Componente	g/kg
Ebastina	de aproximadamente 200 a aproximadamente 225
Hipromelosa, USP	de aproximadamente 42 a aproximadamente 46
Docusato de sodio, USP	de aproximadamente 2 a aproximadamente 6
Sacarosa, NF	de aproximadamente 200 a aproximadamente 225
Laurilsulfato de sodio, NF	de aproximadamente 12 a aproximadamente 18
Lactosa monohidrato, NF	de aproximadamente 200 a aproximadamente 205
Celulosa microcristalina siliciada	de aproximadamente 130 a aproximadamente 135
Crospovidona, NF	de aproximadamente 112 a aproximadamente 118
Estearato de magnesio, NF	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 335 608 T3

Ejemplo de formulación nanoparticulada de tableta de ebastina #4	
Componente	g/kg
Ebastina	de aproximadamente 119 a aproximadamente 224
Hipromelosa, USP	de aproximadamente 42 a aproximadamente 46
Docusato de sodio, USP	de aproximadamente 2 a aproximadamente 6
Sacarosa, NF	de aproximadamente 119 a aproximadamente 224
Laurilsulfato de sodio, NF	de aproximadamente 12 a aproximadamente 18
Lactosa monohidrato, NF	de aproximadamente 119 a aproximadamente 224
Celulosa microcristalina Siliciada	de aproximadamente 129 a aproximadamente 134
Crospovidona, NF	de aproximadamente 112 a aproximadamente 118
Estearato de magnesio, NF	de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3

C. Métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina

Las composiciones nanoparticuladas de antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), pueden ser preparadas usando, por ejemplo, técnicas de molienda, homogeneización, generación de partículas supercrítica, precipitación, congelación o emulsión de plantilla. Se describen ejemplos de métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas en la patente '684. También se describen métodos de preparación de composiciones nanoparticuladas en la Patente EE.UU. N° 5.518.187 para "Método de trituración de sustancias farmacéuticas", la Patente EE.UU. N° 5.718.388 para "Método continuo de trituración de sustancias farmacéuticas", la Patente EE.UU. N° 5.862.999 para "Método de trituración de sustancias farmacéuticas", la Patente EE.UU. N° 5.665.331 para "Comicroprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores del crecimiento de los cristales", la Patente EE.UU. N° 5.662.883 para "Comicroprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados con modificadores del crecimiento de los cristales", la Patente EE.UU. N° 5.560.932 para "Microprecipitación de agentes farmacéuticos nanoparticulados", la Patente EE.UU. N° 5.543.133 para "Procedimiento de preparación de composiciones de contraste para rayos X que contienen nanopartículas", la Patente EE.UU. N° 5.534.270 para "Método de preparación nanopartículas de fármacos estables", la Patente EE.UU. N° 5.510.118 para "Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas" y la Patente EE.UU. N° 5.470.583 para "Método de preparación de composiciones nanoparticuladas que contienen fosfolípidos cargados para reducir la agregación", todas ellas específicamente incorporadas a modo de referencia.

Las composiciones o dispersiones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina resultantes pueden ser utilizadas en formulaciones de dosificación sólida o líquida, tales como dispersiones líquidas, geles, aerosoles, ungüentos, cremas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de rápida fusión, formulaciones liofilizadas, tabletas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada, etc.

1. Molienda para obtener dispersiones de ebastina nanoparticuladas

La molienda de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma, para obtener una dispersión nanoparticulada consiste en dispersar las partículas del antagonista de los receptores H1 de histamina en un medio de dispersión líquido en el cual el antagonista de los receptores H1 de histamina es escasamente soluble, seguido de aplicación de medios mecánicos en presencia de medios de trituración para reducir el tamaño de partícula del antagonista de los receptores H1 de histamina al tamaño medio efectivo de partícula deseado. El medio de dispersión puede ser, por ejemplo, agua, aceite de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenglicol (PEG), hexano o glicol. En algunas realizaciones, un medio preferido de dispersión es el agua.

Se puede reducir el tamaño de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Alternativamente, se pueden poner en contacto las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina con uno o más estabilizadores de superficie tras atrición. Se pueden añadir otros compuestos, tales como un diluyente, a la composición de antagonista de los receptores H1 de histamina/estabilizador de superficie durante el proceso de reducción de tamaño. Se pueden fabricar dispersiones de forma continua o en un modo de lotes.

2. Precipitación para obtener composiciones de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina

Otro método de formación de la composición deseada de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina o una sal o derivado de la misma, es por microprecipitación. Éste es un método de preparación de dispersiones estables de agentes activos escasamente solubles en presencia de uno o más estabilizadores de superficie y uno o más agentes tensioactivos coloidales incrementadores de la estabilidad libres de cualquier traza de solventes tóxicos o de impurezas solubilizadas de metales pesados. Dicho método consiste, por ejemplo, en: (1) disolver el antagonista de los receptores H1 de histamina en un solvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución que contiene al menos un estabilizador de superficie; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) usando un no solvente apropiado. El método puede ir seguido de eliminación de cualquier sal formada, de estar presente, por diálisis o diafiltración y concentración de la dispersión por medios convencionales.

3. Homogeneización para obtener composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina

Se describen ejemplos de métodos de homogeneización para la preparación de composiciones nanoparticuladas de agentes activos en la Patente EE.UU. Nº 5.510.118, para "Procedimiento de preparación de composiciones terapéuticas que contienen nanopartículas". Dicho método consiste en dispersar partículas de una ebastina (o una sal o derivado de la misma) en un medio líquido de dispersión, seguido de sometimiento de la dispersión a homogeneización para reducir el tamaño de partícula de un antagonista de los receptores H1 de histamina al tamaño medio efectivo de partícula deseado. Se puede reducir el tamaño de las partículas en presencia de al menos un estabilizador de superficie. Alternativamente, se pueden poner en contacto las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina con uno o más estabilizadores de superficie antes o después de la atrición. Se pueden añadir otros compuestos, tales como un diluyente, a la composición de antagonista de los receptores H1 de histamina/estabilizador de superficie antes, durante o después del proceso de reducción de tamaño. Se pueden fabricar dispersiones de manera continua o en un modo de lotes.

4. Metodologías criogénicas para obtener composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina

Otro método de formación de la composición deseada de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), es por congelación por aspersión en líquido ("SFL"). Esta tecnología incluye una solución orgánica u organoacuosa de antagonista de los receptores H1 de histamina con estabilizadores, que se inyecta en un líquido criogénico, tal como nitrógeno líquido. Las gotitas de la solución de ebastina se congelan a una velocidad suficiente como para minimizar la cristalización y el crecimiento de las partículas, formulando así partículas de ebastina nanoestructuradas. Dependiendo de la elección del sistema solvente y de las condiciones de procesado, las partículas del antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina pueden tener una morfología de partícula variable. En la etapa de aislamiento, se eliminan el nitrógeno y el solvente en condiciones que evitan la aglomeración o la maduración de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina.

Como tecnología complementaria a la SFL, se puede emplear también la congelación ultrarrápida ("URF") para crear partículas equivalentes de antagonista nanoestructurado de los receptores H1 de histamina con un área superficial muy aumentada.

La URF incluye una solución orgánica u organoacuosa de antagonista de los receptores H1 de histamina con estabilizadores sobre un substrato criogénico.

ES 2 335 608 T3

5. Metodologías de emulsión para obtener composiciones de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina

Otro método de formación de la composición deseada de antagonista nanoparticulado, tal como la ebastina, es por emulsión en plantilla. La emulsión en plantilla crea partículas nanoestructuradas de derivado de antagonista de los receptores H1 de histamina con una distribución controlada del tamaño de partícula y rendimiento de rápida disolución. El método incluye una emulsión de aceite-en-agua que se prepara y se hincha después con una solución no acuosa que contiene el antagonista de los receptores H1 de histamina y estabilizadores. La distribución del tamaño de partícula de las partículas de antagonista de los receptores H1 de histamina es un resultado directo del tamaño de las gotitas de la emulsión antes de cargar con el antagonista de los receptores H1 de histamina, una propiedad que puede ser controlada y optimizada en este proceso. Más aún, mediante el uso seleccionado de solventes y estabilizadores, se consigue la estabilidad de la emulsión sin maduración de Ostwald o con ella suprimida. A continuación, se eliminan el solvente y el agua y se recuperan las partículas estabilizadas de antagonista nanoestructurado de los receptores H1 de histamina. Se pueden conseguir diversas morfologías de partículas de antagonistas de los receptores H1 de histamina por control apropiado de las condiciones de procesado.

D. Métodos de utilización de las composiciones nanoparticuladas de ebastina de la invención

La invención proporciona un método de aumento de la biodisponibilidad (v.g., aumento de los niveles plasmáticos) de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), en un sujeto. Dicho método consiste en administrar oralmente a un sujeto una cantidad efectiva de una composición que contiene un antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina. La composición de antagonista nanoparticulado de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, según la práctica farmacocinética estándar, exhibiría una biodisponibilidad aproximadamente un 50% mayor que una forma de dosificación convencional, aproximadamente un 40% mayor, aproximadamente un 30% mayor, aproximadamente un 20% o aproximadamente un 10% mayor. Adicionalmente, se propone que las composiciones, cuando se estudian en sujetos en ayunas según la práctica farmacocinética estándar, producen un perfil de concentración máxima en el plasma sanguíneo en menos de aproximadamente 6 horas, menos de aproximadamente 5 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 3 horas, menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1 hora o menos de aproximadamente 30 minutos tras la dosis inicial de la composición.

Las composiciones de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne, de la urticaria crónica idiopática y de enfermedades relacionadas.

Los compuestos antagonistas de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), de la invención pueden ser administrados a un sujeto por cualquier medio convencional, incluyendo, aunque sin limitación, la vía oral, rectal, ocular, parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal y local (v.g., polvos, ungüentos o gotas), o como un spray bucal o nasal. Tal como se usa aquí, el término "sujeto" es usado para indicar un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo un humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden ser usados indistintamente.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden consistir en soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Como ejemplos de soportes, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, se incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

Las composiciones de antagonistas nanoparticulados de los receptores H1 de histamina, tales como la ebastina (o una sal o derivado de la misma), pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede quedar asegurada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenes, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Se puede conseguir la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante el uso de agentes retardadores de la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Las formas sólidas de dosificación para administración oral incluyen, aunque sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas de dosificación, se mezcla el agente activo con al menos uno de los siguientes: (a) uno o más excipientes inertes (o soportes), tales como el citrato de sodio o el fosfato dicálcico; (b) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (c) ligantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (d) humectantes, tales como glicerol; (e) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio; (f) retardadores de la disolución, tales como parafina; (g) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes hidratantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (i) adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, tales

como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o sus mezclas. Para las cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden también incluir agentes tamponantes.

Las formas líquidas de dosificación para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, las formas líquidas de dosificación pueden incluir diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Son ejemplos de emulsionantes alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, tales como aceite de semillas de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos y sorbitán o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores y agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

“Cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se usa aquí con respecto a, por ejemplo, una dosificación de ebastina, significará la dosificación que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra una ebastina en un número significativo de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se pone énfasis en que una “cantidad terapéuticamente efectiva” administrada a un sujeto particular en un caso particular no siempre será efectiva en el tratamiento de las enfermedades aquí descritas, incluso aunque se considere que dicha dosificación sea una “cantidad terapéuticamente efectiva” por los expertos en la materia. Hay que entender también que las dosificaciones de ebastina son medidas, en casos particulares, como dosificaciones orales, o en relación a los niveles de fármaco medidos en sangre.

Alguien con conocimientos ordinarios en la materia apreciará que se pueden determinar las cantidades efectivas de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, empíricamente y que pueden ser empleadas en forma pura o, cuando dichas formas existen, en forma de sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. Los niveles reales de dosificación de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, en las composiciones nanoparticuladas de la invención pueden variar para obtener una cantidad de un antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, que sea efectiva para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y método particulares de administración. El nivel de dosificación seleccionado depende, por lo tanto, del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la potencia del antagonista de los receptores H1 de histamina, tal como la ebastina, administrado, de la duración deseada del tratamiento y de otros factores.

Las composiciones de unidades de dosificación pueden contener las cantidades o los submúltiplos de las mismas que puedan ser usadas para completar la dosis diaria. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores: el tipo y el grado de la respuesta celular o fisiológica que se ha de alcanzar; la actividad del agente o composición específica empleados; los agentes o composición específica empleados; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del agente; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el agente específico; y factores similares bien conocidos en las artes médicas.

E. Ejemplos

Se facilitan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención. Habría que entender, sin embargo, que la invención no se ha de limitar a las condiciones o detalles específicos descritos en estos ejemplos. En toda la descripción, todas y cada una de las referencias a un documento de disponibilidad pública, incluyendo una Patente EE.UU., quedan específicamente incorporadas a modo de referencia.

Ejemplo 1

El objetivo de este ejemplo era preparar varias formulaciones nanoparticuladas de ebastina usando diferentes estabilizadores de superficie.

Se prepararon once formulaciones nanoparticuladas diferentes de ebastina usando los siguientes parámetros. Se formularon las preparaciones y se molieron usando un NanoMill-01, con una cámara de 10 ml, (NanoMill Systems, King of Prussia, Philadelphia, descrito en la Pat. EE.UU. N° 6.431.478). El medio de atrición era PolyMill 500 (medio de atrición polimérico de 500 micras) con carga del medio al 89%. Todas las muestras fueron molidas a una velocidad de molino de 2.500 rpm durante 60 minutos, a excepción de la Muestra N° 2, que fue molida a 3.500 rpm durante 60 minutos, y de la Muestra N° 3, que fue molida a 2.500 rpm durante 90 minutos.

El medio de medición del tamaño de partícula para todas las muestras fue agua MilliQ. Se observaron las composiciones nanoparticuladas con un microscopio Lecia DM5000B y una fuente de luz Lecia CTR 5000 (Laboratory Instruments & Supplies (I) Ltd., Ashboume CO MEATH ROI) y se anotaron las características de las composiciones. Se midió el tamaño de partícula usando el analizador de tamaño de partícula por dispersión de la luz Horiba LA-910 (Particular Sciences, Hatton Derbyshire, Inglaterra).

ES 2 335 608 T3

En las Tablas 1 y 2 siguientes se muestran los resultados. La Tabla 1 indica el número de muestra, la formulación de esa muestra, las observaciones microscópicas y una designación de si la formulación tuvo éxito (v.g., el tamaño medio efectivo de partícula determinado por la D50 es menor de aproximadamente 2.000 nm sin sonicación). “S” indica “sí”, la formulación tuvo éxito. “N” indica “no”, la formulación no tuvo éxito.

La Tabla 2 proporciona un análisis estadístico de las composiciones e indica, para cada formulación, la media, la moda y la mediana del tamaño de partícula antes o después de 60 segundos de sonicación. “S” indica 60 segundos de sonicación, “N” indica ausencia de sonicación. D50/nm indica que el 50% de las partículas son menores del valor indicado en peso. D90 indica que el 90% de las partículas están por debajo del valor indicado en peso y D95 indica que el 95% de las partículas están por debajo del valor indicado en peso.

TABLA 1			
Muestra N°	Formulación (todas en p/p)	Observaciones microscópicas	¿Éxito?
1	Ebastina, 5% HPC-SL, 2% Agua desionizada, 93%	La microscopía mostró que la muestra estaba bien dispersa, con nanopartículas de ebastina claramente visibles. También se observó claramente movimiento Browniano. No hubo signos de floculación de las partículas de ebastina o de crecimiento de cristales de ebastina. Sin embargo, hubo signos de partículas de fármaco no molidas en toda la muestra.	S
2	Ebastina, 5% Plasdone S-630, 1,25% Laurilsulfato de sodio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	La microscopía mostró que la muestra estaba bien dispersa, con nanopartículas de ebastina claramente visibles. Sin embargo, hubo un gran número de partículas de fármaco no molidas en toda la muestra. No hubo sig-	S

ES 2 335 608 T3

		nos de crecimiento de cristales de ebastina.	
5	3	Ebastina, 5% Lutrol F68, 1,25% Docusato de sodio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	S
10		La microscopía mostró que la muestra estaba bien dispersa, con nanopartículas de ebastina visibles. Se observó también movimiento Browniano. Hubo alguna evidencia de partículas de fármaco no molidas y alguna floculación ligera de partículas de ebastina, según se vio en las microfotografías. No hubo signos de crecimiento de cristales de ebastina	
15			
20			
25			
30	4	Ebastina, 5% Tween 80, 1,5% Lecitina, 0,05% Agua desionizada, 93,45%	N
35		La microscopía mostró que eran visibles algunas nanopartículas de ebastina. También se observaron partículas mayores de ebastina por toda la muestra, lo que puede indicar la presencia de crecimiento de cristales de ebastina o algunas partículas de fármaco no molidas. No hubo evidencia de movimiento Browniano.	
40			
45	5	Ebastina, 5% Pharmacoat 603, 1,25% Docusato de sodio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	S
50		La muestra de la microscopía mostró que estaba razonablemente bien dispersa, con signos de presencia de partículas de fármaco no molidas. Los datos de D50 del análisis del tamaño de partícula están por debajo de 2.000 nm. No eran visibles signos de floculación de las partículas de ebastina y eran claramente visibles las nanopartícu-	
55			
60			

65

ES 2 335 608 T3

		las de ebastina, así como el movimiento Browniano.	
5	6	Ebastina, 5% Tyloxapol, 1,25% Agua desionizada, 93,75%	S
10		La muestra parecía estar bien dispersa, con nanopartículas de ebastina claramente visibles. No hubo signos de floculación de las partículas ebastina o de crecimiento de cristales de ebastina. Hubo algunas partículas pequeñas evidentes por toda la muestra, lo que puede indicar algunas partículas de fármaco parcialmente molidas.	
15			
20			
25	7	Ebastina, 5% Plasdone K17, 1,25% Cloruro de benzalconio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	S
30		La microscopía mostró floculación de las partículas de ebastina, con un gran número de grandes partículas de grandes partículas de ebastina dispersas por la muestra. Éstas pueden deberse a partículas de fármaco no molidas o a crecimiento de cristales de ebastina. Hubo nanopartículas de ebastina claramente visibles y algún movimiento Browniano.	
35			
40			
45	8	Ebastina, 5% Plasdone K29/32, 1,25% Laurilsulfato de sodio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	S
50		Se observaron nanopartículas de ebastina y movimiento Browniano. Sin embargo, hubo un gran número de partículas de fármaco no molidas por toda la muestra. También se observó floculación por toda la muestra.	
55			
60	9	Ebastina, 5% Tween 80, 1,5% Agua desionizada,	S
		Eran visibles algunas nanopartículas de ebastina y el movimiento Browniano era claramente evi-	

65

ES 2 335 608 T3

	93,5%	dente al microscopio. También se observaron partículas mayores, lo que puede indicar la presencia de crecimiento de cristales de ebastina o de material parcialmente molido.	
10	Ebastina, 5% Plasdone C-15, 1,25% Desoxicolato de sodio, 0,05% Agua desionizada, 93,7%	Se observaron algunas nanopartículas y había evidencia de algún movimiento Browniano. Se observaron también algunos cristales de forma alargada y aglomeración.	N
11	Ebastina, 5% Lutrol F108 1,5% Agua desionizada, 93,5%	Se observaron algunas nanopartículas de ebastina, junto con movimiento Browniano. Sin embargo, también se observaron algunos cristales de forma alargada. Además, hubo alguna evidencia de aglomeración de partículas de ebastina presente en la muestra.	S

TABLA 2

Muestra N°	Media/nm	D50/nm	D90/nm	D95/nm	Moda/nm	Mediana/nm	Sonificación 60 s
1	465	319	602	1253	314	319	N
	465	315	584	1288	314	315	S
2	1369	438	3945	5592	279	438	N
	1360	431	3927	5518	280	431	S
3	2132	339	8186	15522	316	339	N
	348	322	500	583	317	322	S
4	3484	3084	6947	8319	4761	3084	N
	1355	1209	2423	2962	1405	1209	S
5	859	389	2217	3592	319	389	N
	869	384	2312	3692	318	384	S
6	187	181	240	258	182	181	N
	181	176	231	253	166	176	S
7	458	414	727	859	414	414	N
	458	416	722	850	415	416	S
8	4977	687	17610	22653	476	687	N
	716	525	1182	1779	477	525	S

ES 2 335 608 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

9	1445	1342	2588	3118	1612	1342	N
	1464	1360	2591	3118	1611	1360	S
10	5560	4970	11784	14238	8189	4970	N
	1357	945	2898	4002	1232	945	S
11	1379	1253	2695	3260	1622	1253	N
	1410	1293	2723	3287	1622	1293	S

ES 2 335 608 T3

REIVINDICACIONES

1. Una composición nanoparticulada estable de ebastina, o de una sal de la misma, consistente en:

- (a) partículas de ebastina o de una sal de la misma que tienen un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm y
- (b) al menos un estabilizador de superficie.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la ebastina está en una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semiamorfa o sus mezclas.

3. La composición de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, donde el tamaño medio efectivo de partícula de las partículas de ebastina o de una sal de la misma es seleccionado entre el grupo consistente en menos de aproximadamente 1.900 nm, menos de aproximadamente 1.800 nm, menos de aproximadamente 1.700 nm, menos de aproximadamente 1.600 nm, menos de aproximadamente 1.500 nm, menos de aproximadamente 1.400 nm, menos de aproximadamente 1.300 nm, menos de aproximadamente 1.200 nm, menos de aproximadamente 1.100 nm, menos de aproximadamente 1.000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm y menos de aproximadamente 50 nm.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la composición de ebastina nanoparticulada tiene una mejor biodisponibilidad en comparación con las tabletas convencionales de ebastina.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición está formulada:

- (a) para administración seleccionada entre el grupo consistente en administración oral, pulmonar, intravenosa, rectal, oftálmica, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local, bucal, nasal y tópica;
- (b) en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo consistente en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, ungüentos, cremas, tabletas, sobres y cápsulas;
- (c) en una forma de dosificación seleccionada entre el grupo consistente en formulaciones liofilizadas, formulaciones de rápida fusión, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada; o
- (d) cualquier combinación de (a), (b), y (c).

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición incluye además uno o más excipientes o soportes farmacéuticamente aceptables o una combinación de éstos.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde:

- (a) la cantidad de ebastina es seleccionada entre el grupo consistente en de aproximadamente un 99,5% a aproximadamente un 0,001%, de aproximadamente un 95% a aproximadamente un 0,1% y de aproximadamente un 90% a aproximadamente un 0,5% en peso, en base al peso combinado total de ebastina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes;
- (b) está presente al menos un estabilizador de superficie en una cantidad seleccionada entre el grupo consistente en de un 0,01% a aproximadamente un 99,5% en peso, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 95% en peso, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 90% en peso, de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 99,9% en peso y de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 99,5% en peso, en base al peso seco combinado total de ebastina y al menos un estabilizador de superficie, sin incluir otros excipientes; o
- (c) una combinación de (a) y (b).

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene al menos un estabilizador de superficie primario y al menos un estabilizador de superficie secundario.

ES 2 335 608 T3

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde al menos un estabilizador de superficie es seleccionado entre el grupo consistente en un estabilizador de superficie no iónico, un estabilizador de superficie iónico, un estabilizador de superficie aniónico, un estabilizador de superficie catiónico y un estabilizador de superficie zwitteriónico.

5

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde al menos un estabilizador de superficie es seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, fosfátidos, dextrano, glicerol, goma acacia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, derivados de aceite de ricino polioxietileno, ésteres de polioxietilensorbitán y ácidos grasos, polietilenglicoles, bromuro de dodeciltrimetilamonio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa calcio, hidroxipropilcelulosas, hipromelosa, carboximetilcelulosa sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hipromelosa, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído, poloxámeros, poloxaminas, un fosfolípido cargado, dioctilsulfosuccinato, ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico sodio, laurilsulfato de sodio, sulfonatos de alquil aril poliéteres, mezclas de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa, $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$, p-isononilfenoxipoli(glicidol), decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tioglucofósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tio-glucopiranosido, lisozima, PEG-fosfolípido, PEG-colesterol, PEG-derivado de colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, copolímeros aleatorios de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, un polímero catiónico, un biopolímero catiónico, un polisacárido catiónico, un celulósico catiónico, un alginato catiónico, un compuesto no polimérico catiónico, un fosfolípido catiónico, lípidos catiónicos, polimetilmetacrilato bromuro de trimetilamonio, compuestos de sulfonio, metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetilo sulfato de dimetilo, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, compuestos de fosfonio, compuestos de amonio cuaternario, bromuro de bencil-di(2-cloroetil)-etilamonio, cloruro de coco trimetilamonio, bromuro de coco trimetilamonio, cloruro de coco metildihidroxi-etilamonio, bromuro de coco metildihidroxi-etilamonio, cloruro de deciltri-etilamonio, cloruro de decildimetilhidroxietilamonio, cloruro bromuro de decildimetilhidroxietilamonio, cloruro de C_{12-15} dimetilhidroxietilamonio, cloruro bromuro de C_{12-15} dimetilhidroxietilamonio, cloruro de coco dimetilhidroxietilamonio, bromuro de coco dimetilhidroxietilamonio, metilsulfato de miristiltrimetilamonio, cloruro de laurildimetilbencilamonio, bromuro de laurildimetilbencilamonio, cloruro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio, bromuro de laurildimetil(etenoxi)₄amonio, cloruro de N-alquil(C_{12-18})dimetilbencilamonio, cloruro de N-alquil(C_{14-18})dimetilbencilamonio, cloruro de N-tetradecil-dimetilbencilamonio monohidrato, cloruro de dimetildidecilamonio, cloruro de N-alquil(C_{12-14})dimetil-1-naftilmetilamonio, haluro de trimetilamonio, sales de alquiltrimetilamonio, sales de dialquildimetilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, sal de alquilamidoalquildialquilamonio etoxilado, una sal de trialquilamonio etoxilado, cloruro de dialquibencenodialquilamonio, cloruro de N-didecildimetilamonio, cloruro de N-tetradecil-dimetilbencilamonio monohidrato, cloruro de N-alquil(C_{12-14})dimetil-1-naftilmetilamonio, cloruro de dodecildimetilbencilamonio, cloruro de dialquibencenoalquilamonio, cloruro de lauriltrimetilamonio, cloruro de alquibencilmetilamonio, bromuro de alquibencilmetilamonio, bromuros de C_{12} trimetilamonio, bromuros de C_{15} trimetilamonio, bromuros de C_{17} trimetilamonio, cloruro de dodecibenciltrimetilamonio, cloruro de polidialildimetilamonio (DADMAC), cloruros de dimetilamonio, haluros de alquildimetilamonio, cloruro de tricetilmetilamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltri-etilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de metiltriocetilamonio, POLYQUAT 10TM, bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, ésteres de colina, cloruro de benzalconio, compuestos de cloruro de estearalconio, bromuro de cetilpiridinio, sales haluros de polioxietilalquilaminas cuaternizadas, MIRAPOLTM ALKAQUATTM, sales de alquilpiridinio, aminas, sales de aminas, óxidos de aminas, sales de imidoazolinio, acrilamidas cuaternarias protonadas, polímeros cuaternarios metilados y guar catiónico.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que contiene adicionalmente uno o más agentes activos útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne y de enfermedades relacionadas.

50

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde:

55

(a) al ser administrada a un mamífero, las partículas de ebastina o de una sal de la misma se redispersan de tal forma que las partículas tienen un tamaño medio efectivo de partícula seleccionado entre el grupo consistente en menos de aproximadamente 2 micras, menos de aproximadamente 1.900 nm, menos de aproximadamente 1.800 nm, menos de aproximadamente 1.700 nm, menos de aproximadamente 1.600 nm, menos de aproximadamente 1.500 nm, menos de aproximadamente 1.400 nm, menos de aproximadamente 1.300 nm, menos de aproximadamente 1.200 nm, menos de aproximadamente 1.100 nm, menos de aproximadamente 1.000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm y menos de aproximadamente 50 nm;

65

(b) la composición se redispersa en un medio biorrelevante tal que las partículas de ebastina tienen un tamaño medio efectivo de partícula seleccionado entre el grupo consistente en menos de aproximadamente 2 micras, menos de aproximadamente 1.900 nm, menos de aproximadamente 1.800 nm, menos de aproxima-

ES 2 335 608 T3

damante 1.700 nm, menos de aproximadamente 1.600 nm, menos de aproximadamente 1.500 nm, menos de aproximadamente 1.400 nm, menos de aproximadamente 1.300 nm, menos de aproximadamente 1.200 nm, menos de aproximadamente 1.100 nm, menos de aproximadamente 1.000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm y menos de aproximadamente 50 nm; o

(c) una combinación de (a) y (b).

13. La composición de la reivindicación 12, donde el medio biorrelevante es seleccionado entre el grupo consistente en agua, soluciones acuosas de electrolitos, soluciones acuosas de una sal, soluciones acuosas de un ácido, soluciones acuosas de una base y sus combinaciones.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde:

(a) el $T_{\text{máx}}$ de la composición nanoparticulada de ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, es menor que el $T_{\text{máx}}$ para una composición no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación;

(b) la $C_{\text{máx}}$ de la composición nanoparticulada de ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, es mayor que la $C_{\text{máx}}$ para una composición no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación;

(c) el AUC de la composición nanoparticulada de ebastina, cuando se estudia en el plasma de un mamífero tras su administración, es mayor que el AUC para una composición no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación; o

(d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

15. La composición de la reivindicación 14, donde:

(a) el $T_{\text{máx}}$ es seleccionado entre el grupo consistente en no mayor de aproximadamente un 90%, no mayor de aproximadamente un 80%, no mayor de aproximadamente un 70%, no mayor de aproximadamente un 60%, no mayor de aproximadamente un 50%, no mayor de aproximadamente un 30%, no mayor de aproximadamente un 25%, no mayor de aproximadamente un 20%, no mayor de aproximadamente un 15%, no mayor de aproximadamente un 10% y no mayor de aproximadamente un 5% del $T_{\text{máx}}$ exhibido por una composición no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación;

(b) la $C_{\text{máx}}$ es seleccionada entre el grupo consistente en al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 100%, al menos aproximadamente un 200%, al menos aproximadamente un 300%, al menos aproximadamente un 400%, al menos aproximadamente un 500%, al menos aproximadamente un 600%, al menos aproximadamente un 700%, al menos aproximadamente un 800%, al menos aproximadamente un 900%, al menos aproximadamente un 1.000%, al menos aproximadamente un 1.100%, al menos aproximadamente un 1.200%, al menos aproximadamente un 1.300%, al menos aproximadamente un 1.400%, al menos aproximadamente un 1.500%, al menos aproximadamente un 1.600%, al menos aproximadamente un 1.700%, al menos aproximadamente un 1.800% o al menos aproximadamente un 1.900% mayor que la $C_{\text{máx}}$ exhibida por una composición no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación;

(c) el AUC es seleccionado entre el grupo consistente en al menos aproximadamente un 25%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 75%, al menos aproximadamente un 100%, al menos aproximadamente un 125%, al menos aproximadamente un 150%, al menos aproximadamente un 175%, al menos aproximadamente un 200%, al menos aproximadamente un 225%, al menos aproximadamente un 250%, al menos aproximadamente un 275%, al menos aproximadamente un 300%, al menos aproximadamente un 350%, al menos aproximadamente un 400%, al menos aproximadamente un 450%, al menos aproximadamente un 500%, al menos aproximadamente un 550%, al menos aproximadamente un 600%, al menos aproximadamente un 650%, al menos aproximadamente un 700%, al menos aproximadamente un 750%, al menos aproximadamente un 800%, al menos aproximadamente un 850%, al menos aproximadamente un 900%, al menos aproximadamente un 950%, al menos aproximadamente un 1.000%, al menos aproximadamente un 1.050%, al menos aproximadamente un 1.100%, al menos aproximadamente un 1.150% o al menos aproximadamente un 1.200% mayor que el AUC exhibida por una formulación no nanoparticulada de la misma ebastina, administrada a la misma dosificación; o

(d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

ES 2 335 608 T3

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que no produce niveles de absorción significativamente diferentes cuando se administra en condiciones de ingestión de alimento en comparación con condiciones de ayuno.

5 17. La composición de la reivindicación 16, donde la diferencia en la absorción de la composición de agente activo de la invención, cuando se administra en el estado de ingestión de alimento frente al estado de ayuno, es seleccionada entre el grupo consistente en menos de aproximadamente un 100%, menos de aproximadamente un 90%, menos de aproximadamente un 80%, menos de aproximadamente un 70%, menos de aproximadamente un 60%, menos de aproximadamente un 50%, menos de aproximadamente un 40%, menos de aproximadamente un 30%, menos de aproximadamente un 25%, menos de aproximadamente un 20%, menos de aproximadamente un 15%, menos de aproximadamente un 10%, menos de aproximadamente un 5% y menos de aproximadamente un 3%.

15 18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde la administración de la composición a un humano en ayunas es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto que ha ingerido alimento.

19. La composición de la reivindicación 18, donde se establece la "bioequivalencia" por:

- 20 (a) un intervalo de confianza del 90% de entre 0,80 y 1,25 tanto para $C_{máx}$ como para AUC; o
(b) un intervalo de confianza del 90% de entre 0,80 y 1,25 para el AUC y un intervalo de confianza del 90% de entre 0,70 y 1,43 para la $C_{máx}$.

20. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento.

25 21. El uso de la reivindicación 20, donde el medicamento es útil en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne, de la urticaria crónica idiopática o de una enfermedad relacionada.

30 22. Un método de preparación de una composición nanoparticulada de ebastina, o de una sal de la misma, consistente en poner en contacto partículas de una ebastina con al menos un estabilizador de superficie durante un tiempo y en condiciones suficientes como para obtener una composición nanoparticulada de ebastina que tiene un tamaño medio efectivo de partícula de menos de aproximadamente 2.000 nm.

35 23. El método de la reivindicación 22, donde el contacto consiste en molienda, molienda húmeda, homogeneización, precipitación, congelación, técnicas de generación de partículas en fluido supercrítico o técnicas de emulsión.

40

45

50

55

60

65