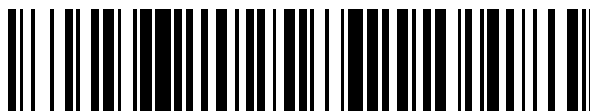


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 396**

51 Int. Cl.:

F25B 33/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.05.2007 PCT/US2007/068496**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2007 WO07134071**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2007 E 07762021 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2019952**

54 Título: **Formulación estabilizada de acetónido de triamcinolona**

30 Prioridad:

08.05.2006 US 798483 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF MISSISSIPPI (100.0%)
THAD COCHRAN RESEARCH CENTER
UNIVERSITY, MS 38677, US**

72 Inventor/es:

**SHABANY, HOSSEIN;
SUTTERER, ANGELA y
REPKA, MICHAEL A.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 620 396 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

Formulación estabilizada de acetónido de triamcinolona

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a una formulación de acetónido de triamcinolona (TAA) estable al almacenamiento. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones bioadhesivas que contienen TAA e clorhidrato de lidocaína que son estables bajo condiciones de almacenamiento estándar. En particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de formulaciones bioadhesivas estables al almacenamiento que contienen TAA.

Antecedentes de la invención

15 Las úlceras aftosas recurrentes (RAU) o úlceras bucales son las lesiones bucales más comunes que afectan a los humanos. Los estudios han mostrado que tales úlceras afectan del 18 % hasta 50 % de la población general. Como lo sugiere el nombre, las lesiones RAU tienden a recurrir en pacientes susceptibles, frecuentemente manteniéndose por semanas. Estas lesiones pueden caracterizarse como ulceraciones necrosantes del tejido mucosal bucal que se localizan en la mucosa no queratinizada, suave. Las lesiones son dolorosas, afectan la ingesta nutricional, y deterioran la higiene bucal. Esto lleva comúnmente a infecciones secundarias por organismos oportunistas y algunas veces resulta en cicatrices.

25 La etiología de las RAU se ha vinculado a varios factores causantes que incluyen alergias, trauma, tensión, disfunción autoinmunitaria, deficiencias nutricionales, infección microbiana, cambios hormonales, y enfermedad sistémica. Sin embargo, varios estudios han mostrado que cualquiera que sea la etiología en un paciente particular, las manifestaciones clínicas de las RAU se deben a una respuesta inmunitaria alterada. Los esteroides inmunodepresores tales como acetónido de triamcinolona se conocen por ser efectivos en el tratamiento de RAU. Un problema con la terapia de esteroides para RAU sin embargo, es que la administración en grandes dosis o durante periodos extendidos puede causar supresión y atrofia adrenal. La dosificación necesaria para terapia esferoidal para tener efecto terapéutico para RAU puede disminuirse, por ello reduciendo la oportunidad y magnitud de efectos secundarios perjudiciales, si la terapia se aplica tópicamente en vez de sistémicamente. Adicionalmente, los periodos de tratamiento necesarios para alcanzar el efecto terapéutico deseado pueden acortarse si la forma del producto alienta al cumplimiento del paciente en aplicar el medicamento en el programa prescrito.

35 Los intentos para liberar el medicamento a la mucosa bucal incluyen composiciones bioadhesivas basadas principalmente en celulosa orgánica, tales como los descritos en Patente Republicada núm. RE 33,093 concedida a Schiraldi y otros, y policarbófilos descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 4,615,697 concedida a Robinson. La mayor desventaja de esas composiciones es que son sistemas acuosos que no proporcionan un alivio sintomático rápido como las composiciones de la presente invención, y que son relativamente fáciles de eliminar de la mucosa bucal por el flujo de la saliva.

45 La Patente de Estados Unidos núm. 4,948,580 de Browning describe una composición bioadhesiva que comprende una mezcla de polímero liofilizada formada por el copolímero de poli(metil vinil éter/anhídrido maleico) y gelatina dispersada en una base de ungüento tal como aceite mineral que contiene polietileno dispersado. La combinación liofilizada de polímero y gelatina se reporta como una combinación sinérgica que tiene propiedades mucoadhesivas aumentadas comparadas con una mezcla sencilla.

50 Las Patentes de Estados Unidos núms. 5,112,620 y 5,714,165 de Repka describen combinar el efecto terapéutico de esteroides para contrarrestar la respuesta inmunitaria disfuncional asociada con RAU, con un anestésico local para proporcionar alivio sintomático inmediato, en un material base orgánico que proporciona la liberación de los medicamentos activos a las lesiones. El material base es una composición bioadhesiva que tiene propiedades de adherencia en húmedo que no se desplaza rápidamente de la mucosa bucal aún en presencia de saliva, y que permite que los medicamentos activos se mantengan concentrados y localizados sobre las lesiones RAU por un periodo de tratamiento extendido. La formulación preparada de acuerdo con las patentes de Repka, que contienen TAA al 0,1% y lidocaína al 2 %, fueron capaces de mantener al menos el 90 % de la concentración TAA inicial por 3 meses bajo condiciones de almacenamiento acelerado de 40°C y 75 % de humedad relativa; sin embargo, sorprendentemente, la formulación no fue capaz de mantener al menos el 90 % de su concentración inicial de TAA por más de 13 meses bajo condiciones de almacenamiento estándar de 25°C y 60 % de humedad relativa.

60 Idealmente, la composición terapéutica tiene un tiempo de conservación prolongado. Debido a las realidades de producción, distribución, y ventas a detalle, el producto preferentemente tiene un tiempo de conservación de al menos 12 meses, preferentemente al menos 18 meses, más preferentemente al menos 24 meses, y todavía más preferentemente al menos 36 meses. Tal característica es particularmente ventajosa en el tratamiento de RAU debido a que las úlceras son recurrentes en pacientes susceptibles. La formulación TAA con un tiempo de conservación largo aceleraría la curación al permitir que pacientes susceptibles mantengan la formulación terapéutica a la mano de manera que puedan aplicar la formulación a la primera aparición de las úlceras.

La U.S. Food and Drug Administration mide la vida útil como el tiempo (días/meses) por el cual el producto mantiene, dentro de límites especificados, las mismas propiedades y características que posee al momento de su fabricación. [Referencia - Guideline for Industry - Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH]. Los "límites especificados" para la Formulación B del Ejemplo 1 son: concentración TAA de 90 - 110 % p/p y concentración de lidocaína de 95 - 105 % p/p reivindicado en la etiqueta.

Se conocen métodos para estabilizar soluciones acuosas y alcohólicas de TAA. La TAA se ha estabilizado en soluciones acuosas con un pH ácido. Gupta reporta que el pH óptimo para la estabilidad del TAA en solución acuosa se midió para ser de 15 a aproximadamente 3,4 (Gupta, V. D., "Stability of triamcinolone acetone solutions as determined by high-performance liquid chromatography," *J. Pharm. Sci.*, 72:1453-6 (1983)). Ungphaiboon y otros, reporta que la descomposición del TAA en soluciones acuosas fue mínima a pH 3,4 y que por encima de pH 5,5 la velocidad de descomposición del TAA aumenta rápidamente (Ungphaiboon y otros, "Formulation and efficacy of triamcinolone acetone mouthwash for treating oral lichen planus," *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 62:485-91 (2005)). Ungphaiboon y otros sugiere que pueden añadirse agentes amortiguadores y antioxidantes a la formulación TAA para aumentar la estabilidad. Xu y otros, reporta que las soluciones que contienen clorhidrato de lidocaína, gluconato de clorhexidina, y TAA fueron estables con respecto a la degradación de TAA después de almacenar a temperatura ambiente durante un año. (Xu y otros, "Simultaneous determination of lignocaine hydrochloride, chlorhexidine gluconate, and triamcinolone acetone in suspension by reversed-phase HPLC," *J. Liq. Chrom. & Re. Technol.*, 22(13):2071 -91 (1999)).

Las patentes de Repka sugieren estabilizar una formulación TAA bioadhesiva por la adición de antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado. Sin embargo, se ha descubierto que estos antioxidantes no son efectivos en prolongar adecuadamente la estabilidad al almacenamiento de la formulación basada en Repka. En consecuencia, hay una necesidad para tales composiciones que tienen una estabilidad al almacenamiento aumentada.

Resumen de la invención

Entre las diversas características de la presente invención están las formulaciones bioadhesivas con estabilidad TAA aumentada y un proceso para producir tales formulaciones estables.

En resumen, la presente invención se dirige a una composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades de adherencia en húmedo que comprende un material base, de 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y de 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína. El material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de un polialquilenglicol. La composición comprende: al menos 90 % de la acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de la acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenado a 25°C y 60 % de humedad relativa; no más de aproximadamente 10 % de compuestos que tienen las fórmulas I, II y III con base en la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenado a 25°C y 60 % de humedad relativa; al menos 90 % de la acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de la fabricación después de 6 meses de almacenado en estabilidad acelerada a 40°C y 75 % de humedad relativa; o no más de aproximadamente 10 % de los compuestos que tienen las fórmulas I, II, y III con base en la cantidad del acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenado en estabilidad acelerada a 40°C y 75 % de humedad relativa. En una modalidad, la composición tiene propiedades adherentes en húmedo que comprende un material base, aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona, y aproximadamente 2 % en peso de clorhidrato de lidocaína, que comprende al menos 0,09 % en peso de acetónido de triamcinolona y en peso de clorhidrato de lidocaína después de 14 meses; o comprende no más de aproximadamente 0,01 % en peso de compuestos que tienen las fórmulas I, II, y III después de 14 meses.

Otro aspecto de la invención se dirige a una composición para el tratamiento de llagas que comprende un polialquilenglicol, una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, clorhidrato de lidocaína, acetónido de triamcinolona, y un conservante.

En otro aspecto, la invención se dirige a un método para preparar una composición terapéutica. El proceso comprende proporcionar un material base y mezclar clorhidrato de lidocaína y acetónido de triamcinolona con el material base en una atmósfera inerte, de acuerdo con la reivindicación 10.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 es una gráfica que describe la estabilidad de varias formulaciones de TAA y de lidocaína como un porcentaje de recuperación de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en los ejemplos, "macc" es meses de almacenamiento acelerado.

La FIG. 2 es una gráfica que describe la estabilidad normalizada de TAA y formulaciones de lidocaína' como un porcentaje de recuperación de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en los ejemplos "macc" es meses de almacenamiento acelerado.

La FIG.3 es un cromatograma HPLC que describe los resultados del Experimento A como se describe en mayor detalle en los ejemplos.

La FIG. 4 es un cromatograma HPLC que describe los resultados del Experimento B como se describe en mayor detalle en los ejemplos.

La FIG. 5 es una gráfica que describe la estabilidad de varias formulaciones de TAA y de lidocaína como la concentración de TAA contra tiempo bajo condiciones de almacenamiento aceleradas de 40°C y 75 % de humedad relativa (HR) como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 6 es una gráfica que describe la estabilidad de varias formulaciones de TAA y de lidocaína como porcentaje de degradación TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 7 es una gráfica que describe la estabilidad de varias formulaciones de TAA y de lidocaína en almacenamiento a temperatura ambiente durante un periodo de doce meses como la concentración de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 8 describe gráficamente el porcentaje total de degradantes de TAA bajo condiciones de almacenamiento aceleradas durante un periodo de doce meses como el porcentaje de degradantes de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 9 es un cromatograma HPLC que describe los resultados de experimentos como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 10 es un cromatograma HPLC que describe los resultados de los experimentos como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 6.

La FIG. 11 es una descripción gráfica de la estructura de cristal del Compuesto II como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 3.

La FIG. 12 es una gráfica que describe la estabilidad acelerada de varias formulaciones de TAA y de lidocaína como un porcentaje de recuperación de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 7.

La FIG. 13 es una gráfica que describe la estabilidad de varias formulaciones de TAA y de lidocaína como un porcentaje de recuperación de TAA contra tiempo como se describe en mayor detalle en el Ejemplo 7.

25 Descripción detallada

De acuerdo con la presente invención, se han descubierto formulaciones mejoradas con estabilidad aumentada de TAA. La presente invención mejora la vida útil de las formulaciones bioadhesivas de TAA y clorhidrato de lidocaína. Se ha descubierto que la vida útil de una formulación que contiene TAA se aumenta significativamente al seleccionar clorhidrato de lidocaína en vez de una base libre de lidocaína para incorporar en la formulación debido a que se reduce la degradación de TAA. Sin estar atados a ninguna teoría en particular, se considera que el clorhidrato de lidocaína es un agente estabilizante más efectivo dentro de la formulación que su base libre de lidocaína. La presente invención también incluye un método para preparar las formulaciones mejoradas en una atmósfera inerte para minimizar la degradación oxidante de las formulaciones durante el almacenado. Las formulaciones que contienen TAA que incluyen lidocaína o una sal de del mismo exhiben estabilidad al almacenamiento aumentada cuando se preparan en una atmósfera inerte en comparación con formulaciones preparadas bajo condiciones convencionales.

Las formulaciones de la presente invención comprenden un material base e ingredientes activos.

40 Material Base

Las composiciones terapéuticas de la presente invención comprenden un material base que tiene propiedades de adhesión en húmedo y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más medicamentos incorporados en el material base. El material base es una composición bioadhesiva que comprende un polialquilenglicol, y en particular polietilenglicol (PEG), y de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico. El PEG comprende preferentemente una mezcla de un PEG de bajo peso molecular que es un líquido a 30 °C y un PEG de alto peso molecular que es un sólido ceroso a 30 °C en proporciones que resultan en una mezcla que tiene una 10 consistencia tipo ungüento a temperatura ambiente. Las mezclas comprenden desde aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60 % en peso de PEG que tiene un peso molecular de menos de 600, más preferentemente PEG 400, mezclado con PEG de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 % en peso que tiene un peso molecular 15 por encima de 600, más preferentemente PEG 3350, El componente PEG de la composición bioadhesiva puede conformar lo que se describe por ungüentos en la monografía oficial de la Farmacopea de los Estados Unidos. (1990) en página 1963.

Los copolímeros de alquil vinil éter/ácido o anhídrido maleico adecuados para usar en el material base se describen en la Patente de Estados Unidos núm. 4,910,247. En general, estos copolímeros tienen de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, preferentemente de aproximadamente 70 a 90 %, de los grupos carboxilo iniciales que se hacen reaccionar con un metal, y tienen un peso molecular de entre aproximadamente 18,000 y aproximadamente 80,000, preferentemente entre aproximadamente 40,000 y aproximadamente 60,000 medido por osmometría de membrana en 2-butanona (1-10 gramos/1000 ml de solución). Las sales de varios metales del copolímero se pueden preparar mediante la reacción de la cantidad deseada del hidróxido de metal con un copolímero de alquil vinil éter inferior/ácido o anhídrido maleico inferior que tiene un peso molecular de aproximadamente 18,000 a aproximadamente 80,000, Tales copolímeros de alquil vinil éter/ácido o anhídrido maleico están comercialmente disponibles de ISP Corporation y se venden como serie GANTREZ™ S (PM de aproximadamente igual a 18,000-70,000; series MS (PM aproximadamente igual a 60,000-75,000) y series AN (PM aproximadamente igual a 18,000-80,000). El producto de sal

de metal resultante en el cual una porción de los grupos carboxilos originales se neutralizan, luego se secan y muelen a un tamaño de partícula adecuado.

5 Para propósitos de la presente invención, el copolímero es preferentemente una mezcla que comprende una sal de calcio divalente y una sal de sodio monovalente de un copolímero de metil vinil éter/ácido maleico en donde la concentración de Ca está entre aproximadamente 10 y 15 % en peso de la mezcla; la concentración de Na está entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 4 % en peso de la mezcla, y el ácido libre-COOH representa entre aproximadamente 9 y aproximadamente 25 % en peso de la mezcla. Alternativamente, un calcio mezclado comercialmente disponible y sal de sodio de un copolímero de metil vinil éter/ácido o anhídrido maleico se puede usar
10 en la presente mezcla. Tal mezcla de sal polimérica se suministra por ISP Corporation como 'GANTREZ™ MS-955 (CAS #62386-95-2) en donde la concentración de Ca está entre aproximadamente 11 y 13 % en peso de la mezcla, la concentración de Na está entre aproximadamente 2 y 2,5 % en peso de la mezcla, la proporción de Ca:Na está aproximadamente 5-6:1 y el peso molecular está aproximadamente 10 65,000- 70,000,

15 Ingredientes Activos

Como se describirá en el Ejemplo 1 más abajo, la adición de lidocaína a la formulación tiene un efecto estabilizador en TAA en el material base. Este efecto de estabilidad puede apreciarse al comparar las Tablas 1 y 2. El clorhidrato de lidocaína tiene un efecto marcador en la estabilidad de TAA en la formulación. En el Ejemplo 2, una investigación de
20 estabilidad acelerada de cinco meses en paralelo revela que el uso de clorhidrato de lidocaína aumenta la estabilidad de la formulación de TAA aproximadamente 50 %. Se encontró que el clorhidrato de lidocaína es un mejor estabilizador que la lidocaína en la forma de base libre. Este resultado fue particularmente sorprendente debido a que fue contraintuitivo al adicionar la sal de un ingrediente activo a una mezcla no acuosa en vez de añadir base libre.

25 Además de los medicamentos activos y anestésicos, las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden contener otros componentes para modificar las propiedades físicas o estéticas de estos, tales como agentes colorantes, agentes saborizantes, modificadores de viscosidad, agentes gelificantes, antioxidantes, conservadores y similares.' Los conservadores convencionales tales como metilparabeno y propilparabeno, y mezclas de estos y antioxidantes tales como hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA) también puede incluirse para prevenir contaminación
30 bacteriana. Sin embargo, se encontró a través de la experimentación que la adición de hidroxitolueno butilado o hidroxianisol butilado no aumenta la estabilidad de TAA en las formulaciones descritas en las patentes de Repka. Por lo tanto, estos aditivos no necesitan añadirse para aumentar la estabilidad, pero se pueden añadir para facilitar otra característica de la formulación tal como propiedades antibacterianas. Además, estos aditivos no se necesitan estar presentes en las composiciones terapéuticas en su totalidad. Por lo tanto, las modalidades particulares de las composiciones terapéuticas pueden ser libres de aditivos tales como, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, y EDTA. En consecuencia, en una modalidad, las composiciones están libres de hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, o ambos. En otra modalidad, las composiciones están libres de EDTA. En otra modalidad, las composiciones actuales están libres de hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, EDTA, o cualquier combinación de
35 estos. En una modalidad particularmente preferida, las composiciones están libres de hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y EDTA.
40

Además, las composiciones terapéuticas también pueden contener antioxidantes, y en particular, antioxidantes que actúan como agentes reductores o depuradores de oxígeno. Sin estar atados a ninguna teoría particular, se cree que la inestabilidad de TAA se debe al menos en parte a la presencia de oxígeno en los compuestos que contienen TAA
45 formulados previos. En consecuencia, se contempla el uso de antioxidantes capaces de depurar el oxígeno, y en particular radicales libres de oxígeno, que pueden de otra manera contribuir a la degradación de TAA. Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico (vitamina C), tocoferoles y tocotrienoles (vitamina E), vitamina K, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, ácido oxálico, y glutatona. En consecuencia, las composiciones terapéuticas también pueden comprender un antioxidante. Preferentemente, el antioxidante actúa como un agente reductor o depurador de oxígeno. En una modalidad, las composiciones comprenden un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de ácido oxálico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico, y combinaciones de estos. En otra modalidad, las composiciones comprenden un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, y combinaciones de estos. En otra modalidad, las composiciones comprenden un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de ácido ascórbico, ácido fumárico, y combinaciones de estos. En una modalidad particularmente preferida, las composiciones comprenden ácido ascórbico.
50
55

Los componentes tales como ácidos o bases también pueden añadirse para ajustar el pH de las composiciones de la invención. Preferentemente, estas composiciones tienen un pH 5 de menos de 8.0, 7.9, 7.8, 7.7, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 7.2, 7.1, 7.0, 6.9, 6.8, 6.7, 6.6, 6.5, 6.4, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.6, 4.5, 4.4, 4.3, 4.2, 4.1, o 4.0. Los ácidos que pueden incluirse en las composiciones incluyen: ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, y ácido láctico.
60

En una modalidad de la presente invención, el material base de la formulación comprende una mezcla de aproximadamente 3 a 15 % en peso de GANTREZ™ MS-955, de aproximadamente 40 a 60 % en peso de PEG 400, y de aproximadamente 20 a 50 % en peso de PEG 335.0. Los ingredientes activos de la composición comprenden de aproximadamente 0,01 a 0,3 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,01 a 0,25 % en peso de
65

5 acetónido de triamcinolona, y de aproximadamente 0,25 a 6% en peso, más preferentemente de aproximadamente 1,5 a 2,5 % en peso de clorhidrato de lidocaína. Cualquier referencia en la presente a un porcentaje en peso de sal de lidocaína se basa en el equivalente molar de la base libre de lidocaína. Por lo tanto, la composición de la invención que incluye 5,0 % en peso de base libre de lidocaína deberá formularse con 6,0 % en peso clorhidrato de lidocaína. Tales composiciones, cuando se aplican a un afta en la cavidad bucal, se encuentran que se adhieren bien a la superficie de mucosa y se disuelven lentamente en la saliva de tal manera que el medicamento se administra y el tratamiento se mantiene durante un periodo de 15 minutos o más. En comparación con esto, las composiciones basadas solamente en el ungüento PEG sin el componente de copolímero GANTREZ™ no se adhieren bien a la superficie aplicada, se disuelven más rápidamente en la saliva, y son efectivas solamente durante un periodo de algunos minutos.

10 En otra modalidad, la composición terapéutica contiene aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona, aproximadamente 2,5 % en peso clorhidrato de lidocaína, y un material base que comprende de aproximadamente 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de aproximadamente 85 a 97 % en peso de polialquilenglicol, y en particular PEG.

15 En otro aspecto, la composición terapéutica contiene polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350, una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil, vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, clorhidrato de lidocaína, acetónido de triamcinolona, metilparabeno, y propilparabeno.

20 Aún en otra modalidad, la composición terapéutica contiene aproximadamente 52,6% en peso de polietilenglicol 400, aproximadamente 39,0 % en peso de polietilenglicol 3350, aproximadamente 6,0 % en peso de sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, aproximadamente 2,3% en peso de clorhidrato de lidocaína, aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona, aproximadamente 0,2 % en peso de metilparabeno, y aproximadamente 0,02% en peso de propilparabeno.

25 En una modalidad, la composición terapéutica contiene aproximadamente 52,6 % en peso de polietilenglicol 400, aproximadamente 39,0 % en peso de polietilenglicol 3350, aproximadamente 6,0 % en peso de sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, aproximadamente 2% en peso de clorhidrato de lidocaína, aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona, aproximadamente 0,2 % en peso de metilparabeno, aproximadamente 0,02 % en peso de propilparabeno, hasta aproximadamente 0,02 % en peso de hidroxitolueno butilado, y hasta aproximadamente 0,01% en peso de hidroxianisol butilado.

30 Aún en otro aspecto, la composición terapéutica es una composición, preferentemente una composición de ungüento, para el tratamiento de llagas bucales que comprenden un polialquilenglicol, una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, clorhidrato de lidocaína, acetónido de triamcinolona, y un conservante. En un aspecto particular, la composición para el tratamiento de llagas bucales comprende polietilenglicol 400, polietilenglicol 3350, una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico, clorhidrato de lidocaína, acetónido de triamcinolona, metilparabeno, y propilparabeno. La composición comprende aproximadamente 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, aproximadamente 0,01 a 40 aproximadamente 0,25 % en peso de acetónido de triamcinolona, o aproximadamente 0,075 a aproximadamente 0,125 % en peso de acetónido de triamcinolona. En una modalidad particularmente preferida, la composición terapéutica comprende aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona.

45 La composición terapéutica también comprende además 0,25 a aproximadamente 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 % en peso de clorhidrato de lidocaína, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso clorhidrato de lidocaína, o aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 % en peso de clorhidrato de lidocaína. En una modalidad particularmente preferida, la composición terapéutica comprende 2 % en peso de clorhidrato de lidocaína. Aún en una modalidad más particularmente preferida, la composición terapéutica comprende aproximadamente 0,1 % en peso de acetónido de triamcinolona y aproximadamente 2 % en peso de 50 clorhidrato de lidocaína.

Método de Uso

55 Aunque las composiciones de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de úlceras aftosas, la utilidad de las composiciones no se limita de esta manera. Las composiciones de la presente invención también pueden usarse en la aplicación tópica de medicamentos a otras membranas mucosas en aplicaciones nasales, rectales y vaginales así como aplicaciones bucales. Además, las composiciones de la presente invención pueden usarse en el tratamiento general de heridas, abrasiones y otras condiciones epidérmicas donde los medicamentos tópicos comúnmente encuentran aplicación. Las composiciones de la presente invención también son útiles para el tratamiento 60 de eczema, picaduras de insectos, quemaduras en la boca y, llagas bucales externas. La eficacia clínica de formulaciones que contienen TAA y lidocaína se conoce de las patentes de Repka y formulaciones bioadhesivas preparadas de acuerdo a la patente de Repka.

Método de Producción

65

La estabilidad de TAA también puede aumentarse al reducir la cantidad de oxígeno introducido en la formulación durante la producción o empaçado. Esto puede realizarse en un número de formas, incluyendo, por ejemplo, por la producción de cualquiera de las composiciones terapéuticas descritas en la presente bajo una atmósfera inerte. En una modalidad, el material base se mezcla con la TAA y clorhidrato de lidocaína, bajo una atmósfera inerte. La base puede adquirirse o producirse como se describe en la presente.

En una modalidad, la base se produce al:
mezclar un polialquilenglicol líquido, preferentemente polietilenglicol, un polialquilenglicol sólido, preferentemente polietilenglicol, y una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico a una temperatura a o por encima del punto de fusión del polietilenglicol sólido para producir una mezcla homogeneizada; y mezclar un conservante, preferentemente metilparabeno o propilparabeno o una mezcla de metilparabeno y propilparabeno con la mezcla homogeneizada para formar el material base.

En una modalidad, el hidroxitolueno butilado (BHT), y/o hidroxianisol butilado (BHA) puede añadirse con el metilparabeno y propilparabeno para producir la base.

En otra modalidad, el PEG líquido es PEG con un peso molecular de menos de 600 tal como PEG 400, y el PEG sólido es PEG con un peso molecular por encima de 600, tal como PEG 3350,

En una modalidad, el material base y/o la mezcla homogeneizada se produce bajo una atmósfera inerte. En otra modalidad, la composición es empaçada bajo una atmósfera inerte. La atmósfera inerte comprende nitrógeno, helio, o cualquier gas inerte o mezcla inerte de gases como se conoce en la técnica. En una modalidad preferida, la atmósfera inerte es gas de nitrógeno.

Es ventajoso añadir los ingredientes activos al final debido a que se reduce su exposición al oxígeno y al calor que podrían degradar los ingredientes activos. Adicionalmente, una vez que se descubrió que el clorhidrato de lidocaína aumenta la estabilidad de TAA en la formulación ha resultado preferente evitar disolver el clorhidrato de lidocaína en el PEG durante la primera etapa de la producción del material base, como se describió en las patentes de Repka, para aumentar la vida útil de la composición.

En una modalidad preferida, una composición de la invención se prepara mediante la adición primero de PEG líquido en un homogeneizador u otro mezclador adecuado como se conoce en la técnica. En una modalidad, el homogeneizador se alimenta por el fondo y está bajo vacío continuo para minimizar además el oxígeno dentro del homogeneizador. El PEG líquido se calienta a una temperatura a o por encima de la temperatura de fusión del PEG sólido. El PEG sólido y la sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico (tal como Gantrez™ MS-955) se alimentan después en el homogeneizador y se mezclan con el PEG líquido hasta que el PEG sólido se disuelve. Opcionalmente, otros componentes sólidos (tales como metilparabeno, propilparabeno, BHA, o BHT) se agregan después a la mezcla homogeneizada y se mezclan bien. El material base se enfría después a aproximadamente 55°C. Los ingredientes activos, tales como TAA y clorhidrato de lidocaína, se agregan al material base enfriado y se mezclan bien para formar la composición terapéutica. La composición se enfría y se empaça después. En una modalidad, el material base se prepara en una atmósfera inerte.

Empacado

La estabilidad de las presentes formulaciones también puede aumentarse al empaçar las formulaciones, preferentemente bajo una atmósfera inerte, en contenedores diseñados para reducir la degradación de la TAA. Sin estar atados a una teoría particular, se cree que la exposición reducida al oxígeno aumenta la estabilidad de las presentes formulaciones. Como tal, se contempla un empaçado que se diseña o es capaz de limitar la cantidad de oxígeno a la cual se exponen las formulaciones cuando están contenidas en estos.

Como las formulaciones están típicamente en forma de un ungüento o gel, se contempla cualquier empaçado convencional que reduzca la exposición del ungüento o gel a oxígeno, tal como, por ejemplo, un contenedor impermeable al oxígeno, pero que también permite la dispersión o aplicación del ungüento o gel. Los ejemplos de tal empaçado incluyen contenedores contruidos de vidrio, plástico, metal, y en particular papel metálico, o cualquier combinación de estos, o contenedores que tienen una sobre-envoltura de metal. En una modalidad particular, el ungüento o gel se empaça en un contenedor impermeable de oxígeno flexible tal como un contenedor de papel metálico convencional que permite la dispersión o aplicación del ungüento o gel por la aplicación de presión al contenedor. En otra modalidad, el contenedor se envuelve con una sobre-envoltura de metal o se coloca en un revestimiento de papel o bolsa de papel tal como Kapak VWR 2004/2005 Cat# 1 1213-852.

Análisis de Estabilidad

La estabilidad de almacenamiento de una composición de la invención puede determinarse al medir la concentración de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II y III como se describe en el Ejemplo 3. Por ejemplo, la concentración de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II y III puede medirse por cromatografía líquida usando métodos bien conocidos en la técnica. Un método mide la

ES 2 620 396 T3

concentración de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II, y III por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Los parámetros del instrumento usado para medir la estabilidad experimental de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II y III se exponen más abajo.

5 Parámetros Instrumentales

10	Inyector	Hewlett Packard 1050 o 1100 Series	
	Bomba	Hewlett Packard 1050 o 1100 Series	
	Detector	Hewlett Packard 1050 o 1100 Series	
15	Software	Hewlett Packard Chemstation o Equivalente	
20	Columna	Agilent C8, zorbax, 3,5 (X, 4,6 x 150 mm	
	Temperatura de columna	30 °C	
	Longitud de onda	238 nm y 280 nm (a 7,8 min)	
25	Velocidad de flujo	1,2 mL/min	
	Volumen de inyección	60 µL	
30	Fase A móvil	TFA al 0,05 % en agua DI	
	Fase B móvil	TFA al 0,05 % en acetonitrilo	
35	Gradiente	Tiempo (min)	Fase móvil
		0 min	85 % A 15 % B
		11 min	0 % A 100 % B
40		13 min	0 % A 100 % B
		Después de tiempo 2 min	

45 Tiempo de elución = Lidocaína (3,777 min), Metilparabeno (5,161 min) , fórmula IX (6,109 min), fórmula I (5,881 min), TAA (6,316 min), fórmula III (6,803 min), Propilparabeno (6,990 min), BHA (8,488 min), BHT (11,774 min).

50 La estabilidad de almacenamiento de una composición terapéutica como se describe en la presente puede determinarse al medir la concentración de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II, y III después de la exposición de la composición terapéutica a condiciones de almacenamiento estándar. Típicamente, las condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar comprenden condiciones de almacenamiento en las cuales la temperatura es aproximadamente temperatura ambiente y la humedad relativa es generalmente aproximadamente 60 %.

55 Las guías de la International Conference on Harmonization (IHC) establece que las condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar estén a una temperatura de 25 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 60 % + 5 %. Una condición de almacenamiento de estabilidad estándar particularmente preferida es a una temperatura de 20 aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 %.

60 Una vez que las condiciones particulares se seleccionan, la composición se somete después a condiciones de estabilidad estándar durante un periodo de tiempo suficiente para determinar los efectos de las condiciones en la composición probada. A manera de ejemplo, las composiciones terapéuticas descritas en la presente pueden someterse a condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar durante un periodo de tiempo suficiente para determinar el punto en el cual la concentración de ciertos ingredientes activos cae por debajo de una concentración aceptable o cuando la concentración de degradante indeseable excede una concentración aceptable. Este periodo de tiempo puede ser cualquiera desde un periodo de 6 meses, un periodo de 12 meses, un periodo de 18 meses, un periodo de 24 meses, un periodo de 30 meses, o incluso un periodo 10 de 36 meses. También puede incluir cualquier periodo entre, e

incluyendo, por ejemplo periodos de 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, o 35 meses.

5 De esta manera, en algunas modalidades, la composición terapéutica es una composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo que comprende un material base, 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y 0,25 a aproximadamente 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de polietilenglicol y tiene características particulares determinado por la exposición a condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar particular. En particular, la composición
10 terapéutica estable al almacenamiento puede comprender al menos aproximadamente 85 % y preferentemente al menos aproximadamente 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98%, y 99% de la cantidad de acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación o aproximadamente 85 % y preferentemente al menos aproximadamente 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98%, y 99% de la cantidad de clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de aproximadamente 12 preferentemente
15 aproximadamente 18, más preferentemente aproximadamente 24, aún más preferentemente aproximadamente 30, y más preferentemente aproximadamente 36 meses, y en particular a condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y 60 % + 5 % de humedad relativa, y en particular, condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar de 25°C y 60 % de humedad relativa. En modalidades particularmente preferidas, la composición terapéutica estable al almacenamiento tiene propiedades adherentes en húmedo que comprenden un material base, aproximadamente 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y de 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de polietilenglicol, en donde (a) la composición comprende al menos 90 % de acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25°C y 60 % de humedad relativa o (b) la composición comprende no más de aproximadamente 10 % de compuestos que tienen las fórmulas I, II, y III con base en la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25°C y 60 % de humedad relativa.

30 En otra modalidad, la composición terapéutica es una composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo que comprenden un material base, 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y de 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de polietilenglicol y tiene características particulares determinado por la exposición a condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar particular. En particular, la composición terapéutica estable al almacenamiento puede comprender al menos aproximadamente 0,01 % en peso y preferentemente al menos aproximadamente 0,05 % en peso, 0,075 % en peso, 0,1 % en peso, 0,125, 0,15 % en peso, 0,2% en peso, 0,25 % en peso, 0,3% en peso de acetónido de triamcinolona y aproximadamente 0,25 % en peso y preferentemente 5 aproximadamente 0,5 % en peso, 0,75 % en peso, 1% en peso, 1,25 % en peso, 1,5 % en peso, 1,75 % en peso, 2% en peso, 2,25 % en peso, 2,5 % en peso, 2,75 % en peso, 3% en peso, 3,25 % en peso, 3,5 % en peso, 3,75 % en peso, 4% en peso, 4,25 % en peso, 4,5 % en peso, 4,75 % en peso, 5 % en peso, 5,25 % en peso, 5.5 % en peso o 5,75 % en peso de clorhidrato de lidocaína después de aproximadamente 12, preferentemente aproximadamente 18, más preferentemente aproximadamente 24, aún más preferentemente aproximadamente 30, y más preferentemente aproximadamente 36 meses, y en particular a condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y a una humedad relativa de 60 % \pm 5 %, y en particular condiciones de almacenamiento de estabilidad estándar de 25°C y 60 % de humedad relativa. En una modalidad particularmente preferida, la composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo que comprende un material base, 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97% en peso de polietilenglicol, en donde: (a) la composición comprende al menos 0,09 % en peso de acetónido de triamcinolona y 1,8 % en peso de clorhidrato de lidocaína, y preferentemente 1,9 % en peso de lidocaína, después de 14 meses o (b) la composición comprende no más de aproximadamente 0,01% en peso de compuestos que tienen las fórmulas I, II, y III después de 14 meses.

55 En una modalidad, la composición terapéutica mantiene una concentración de TAA mínima de 0,09 % en peso durante al menos 14 meses. Preferentemente, la composición mantiene una concentración de TAA mínima de 0,09 % en peso durante al menos 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, o 36 meses o más. En una modalidad, la composición terapéutica tiene una concentración de TAA máxima de 0,15 % y una concentración de TAA mínima de 0,09 % en peso durante al menos 14 meses.

60 La estabilidad de almacenamiento de una composición terapéutica como se describe en la presente también puede determinarse al medir la concentración de TAA, clorhidrato de lidocaína, o productos de degradación de las fórmulas I, II, y III después de la exposición de la composición terapéutica a condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada. Típicamente, condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada comprenden condiciones de almacenamiento en las cuales la temperatura está por encima de la temperatura ambiente y la humedad relativa está por encima de 60 %. Las guías de la International Conference on Harmonization (IHC) establecen las condiciones de

almacenamiento de estabilidad acelerada a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a una humedad relativa de $75\% \pm 5\%$. Una condición de almacenamiento de estabilidad acelerada particularmente preferida es a una temperatura de aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de aproximadamente 75% . Una vez que las condiciones particulares se seleccionan, la composición se somete entonces a las condiciones de estabilidad acelerada durante un periodo de tiempo suficiente para determinar los efectos de las condiciones en la composición probada. A manera de ejemplo, las composiciones terapéuticas descritas en la presente pueden someterse a las condiciones de almacenamiento de estabilidad aceleradas durante un periodo de tiempo suficiente para determinar el punto en el cual la concentración de ciertos ingredientes activos cae por debajo de una concentración aceptable o cuando la concentración de un degradante indeseable excede una concentración aceptable. Este periodo de tiempo puede ser cualquiera desde un periodo de un mes hasta un periodo de 6 meses, un periodo de 12 meses, un periodo de 18 meses, o incluso un periodo de 24 meses. También puede incluir cualquier periodo entre, e incluyendo, por ejemplo periodos de 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 25 19, 20, 21, 22, y 23 meses.

De esta manera, en una modalidad, la composición terapéutica es una composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo que comprende un material base, 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y de 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de polietilenglicol y tiene características particulares determinado por la exposición a condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada particulares. En particular, la composición terapéutica estable al almacenamiento puede comprender al menos aproximadamente 85 %, preferentemente al menos aproximadamente 90 %, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 95 %, aún más preferentemente aproximadamente 97 %, y más preferentemente aproximadamente 99 % de la cantidad de acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación o y aproximadamente 85 %, preferentemente al menos aproximadamente 90 %, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 95 %, aún más preferentemente aproximadamente 97 %, y más preferentemente aproximadamente 99 % de la cantidad de clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de aproximadamente 6, preferentemente aproximadamente 12, más preferentemente aproximadamente 18, y más preferentemente aproximadamente 24 meses de condiciones de almacenamiento de estabilidad aceleradas de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $75 \pm 5\%$ de humedad relativa, y en particular, condiciones de almacenamiento de estabilidad acelerada de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 75% de humedad relativa. En una modalidad particularmente preferida, la composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo comprende un material base, 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de polietilenglicol, en donde (a) la composición comprende al menos 90 % de dicho acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de la acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento en estabilidad acelerada a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 75% de humedad relativa; o (b) la composición comprende no más de aproximadamente 10 % de los compuestos que tienen las fórmulas I, II, y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento en estabilidad acelerada a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 75% de humedad relativa.

EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia 1: Pruebas de estabilidad para formulaciones que contienen TAA solamente y TAA y lidocaína

Las pruebas de estabilidad se llevaron a cabo para determinar la estabilidad de TAA en un material base con propiedades adherentes en húmedo. Las pruebas se llevaron a cabo bajo condiciones de almacenamiento estándar y aceleradas.

Las pruebas se llevaron a cabo en formulación que comprende un material base y TAA. La primera formulación se identificó como Formulación A y comprendía las materias primas enumeradas en la tabla más abajo.

Formulación A

	Materia prima	% de producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	53,7 %
	Polietilenglicol (PEG) 3350	39,9 %
	Gantrez™ MS-955	6,0 %
10	Metilparabeno	0,2 %
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1 %
	Disodio edetato, dihidrato	0,05 %
15	Propilparabeno	0,02 %
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02 %
20	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01 %
	Total	100 %

La Formulación A se produjo en una escala de producción, la formulación se preparó al adicionar primero el PEG 400 en una caldera Ross VersaMix. El PEG 3350 se añadió después y la mezcla se calentó con mezclado a 60- 65°C. Los PEG se mezclaron a esta temperatura durante 10 minutos. El BHA, BHT, propilparabeno, y metilparabeno se añadieron a la caldera y la mezcla se mantuvo a 60 - 65 °C con mezclado durante 10 minutos. El EDTA y MS-955 Gantrez™ se añadieron entonces y la mezcla calentada se agitó después 10 minutos adicionales. La TAA se añadió después y la mezcla se mantuvo a 60 - 65 °C con mezclado durante 10 minutos. La formulación se enfrió después hasta 44 - 54 °C, se desaireó por medio de vacío, y se empacó para almacenamiento.

Los resultados de los estudios de estabilidad para la formulación A se resumen en las tablas más abajo.

Tabla 1a - Almacenamiento acelerado (40 °C / 75 % de humedad relativa)

	Meses de almacenamiento	% de medición de concentración teórica
	Preparación inicial	100,8
40	1	96,5
	2	93,0
45	3	87,9
	6	78,7

Tabla 1b - Almacenamiento a temperatura ambiente (25 °C / 60 % de humedad relativa)

	Meses de almacenamiento	% de medición de concentración teórica
	Preparación inicial	100,8
55	3	97,1
	6	95,2
60	9	89,2
	12	84,2

65

Las pruebas de estabilidad se repitieron en una formulación que comprende un material base, TAA, y lidocaína. La formulación se identificó como Formulación B y contenía las materias primas enumeradas en la tabla más abajo

Formulación B

5

Materia prima	% de producto en peso
Polietilenglicol (PEG) 400	52,6
Polietilenglicol (PEG) 3350	39,0
Gantrez™ MS-955	6,0
Lidocaína (LID)	2,0
Metilparabeno	0,2
Acetonido de triamcinolona (TAA)	0,1
Disodio edetato, dihidrato	0,05
Propilparabeno	0,02
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,002
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01
Total	100 %

10

15

20

25

30

La Formulación B se produjo en una escala de producción, la formulación se preparó al adicionar primero el PEG 400 en una caldera Ross VersaMix. El PEG 3350 se añadió después y la mezcla se calentó con mezclado hasta 60 - 65°C. Los PEG se mezclaron a esta temperatura durante 10 minutos. El BHA, BHT, propilparabeno, y metilparabeno se añadieron a la caldera y la mezcla se mantuvo a 60 - 65 °C con mezclado durante 10 minutos. El EDTA y MS-955 Gantrez™ se añadieron después y la mezcla calentada se agitó 10 minutos adicionales. La TAA y la lidocaína se añadieron después y la mezcla se mantuvo a 60 - 65 °C con mezclado durante 10 minutos. La formulación se enfrió después hasta 44 - 54 °C, se desaireó por medio de vacío, y se empacó para almacenamiento.

35

40

Los resultados de la prueba para la formulación B se resumen en las tablas más abajo.

Tabla 2a - Acelerado (40 °C / 75 % de humedad relativa)

45

Meses de almacenamiento	% de medición de concentración teórica
Preparación inicial	100,4
1	96,8
2	94,3
3	92,9
6	82,2

50

55

60

65

Tabla 2b - Temperatura ambiente (25 °C / 60 % de humedad relativa)

Meses de almacenamiento	% de medición de concentración teórica
Preparación inicial	100,4
3	96,5
6	96,1
9	93,9
12	90,4

Los datos en la Tabla 1b muestran que la Formulación A fallaría en el requerimiento de estabilidad de almacenamiento de tiempo de conservación de la FDA para TAA entre 6 y 9 meses de almacenamiento bajo condiciones de almacenamiento estándar. La extrapolación de los datos en la tabla 2b muestra que la concentración TAA de la formulación B fallaría después de 13 meses. La comparación de la Formulación A y B, sorprendentemente, muestra que la adición de lidocaína tiene un efecto estabilizante.

Ejemplo 2: Pruebas de estabilidad para formulaciones que contienen varias formas de lidocaína

Se prepararon y probaron cinco formulaciones para determinar el efecto de la lidocaína y del clorhidrato de lidocaína en formulaciones que comprenden un material base y TAA.

Cada formulación se preparó a escala de laboratorio. Los ingredientes secos, incluyendo ingredientes activos, se añadieron a un vaso de precipitados de 1 L y se mezclaron bien con un agitador mecánico durante treinta minutos. El PEG 400 se añadió al vaso de precipitados con agitación continua y se calentó a 65 °C durante un periodo de treinta minutos para formar un gel caliente. El gel caliente transfirió después a 11 viales de vidrio y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente.

Las cinco formulaciones contenían combinaciones variadas de lidocaína, clorhidrato de lidocaína, y TAA, así como ácido benzoico para disminuir el pH de las formulaciones. Los componentes de cada formulación se resumen en las tablas más abajo.

Formulación A (solamente TAA)

Materia prima	% de producto en peso
Polietilenglicol (PEG) 400	53,7 %
Polietilenglicol (PEG) 3350	39,9 %
Gantrez™ MS-955	6,0 %
Metilparabeno	0,2%
Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1 %
Disodio edetato, dihidrato	0,05 %
Propilparabeno	0,02 %
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02 %
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01 %
Total	100 %

Formulación B (TAA+Lid)

	Materia prima	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	52,6
	Polietilenglicol (PEG) 3350	39,0
10	Gantrez™ MS-955	6,0
	Lidocaína (LID)	2,0
15	Metilparabeno	0,2
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1
20	Disodio edatato, dihidrato	0,05
	Propilparabeno	0,02
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02
25	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01
	Total	100 %

30
Formulación C (Lid-Bz)

	Material crudo	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	52,9 %
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,3 %
40	Gantrez™ MS-955	6,0 %
	Lidocaína	2,0 %
	Metilparabeno	0,2 %
45	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1 %
	Disodio edetato, dihidrato	0,05 %
50	Propilparabeno	0,02 %
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02 %
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01 %
55	Ácido benzoico	0,4 %
	Total	100 %

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación D (Lid. HCl)

Materia prima	% del producto en peso
Polietilenglicol (PEG) 400	52,3 %
Polietilenglicol (PEG) 3350	38,8 %
Gantrez™ MS-955	6,0 %
Clorhidrato de lidocaína (LID.HCl)	2,5 %
Metilparabeno	0,2 %
Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1 %
Disodio edetato, dihidrato	0,05 %
Propilparabeno	0,02 %
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02 %
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01 %
Total	100 %

Formulación E (Lid.HCl+Bz)

Materia prima	% del producto en peso
Polietilenglicol (PEG) 400	52,6%
Polietilenglicol (PEG) 3350	38,2 %
MS-955 Gantrez™	6,0 %
Clorhidrato de lidocaína (LID.HCl)	2,3 %
Metilparabeno	0,20 %
Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,1 %
Disodio edetato, dihidrato	0,05 %
Propilparabeno	0,02 %
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,02 %
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,01 %
Ácido benzoico	0,5 %
Total	100 %

Se midió el pH de las cinco formulaciones. Para determinar el pH de cada formulación aproximadamente 1 g de la muestra se colocó en un vaso de precipitados y se diluyó con 50 mL de agua DI. Se añadieron dos gotas de una solución saturada de KCl y el pH se midió después usando un medidor de pH calibrado. Los resultados de las mediciones de pH se reportan en la tabla más abajo.

Tabla 3

Nombre de identificación de la formulación	Componentes de la formulación	pH
Formulación A (solamente TAA)	Sin lidocaína, solamente TAA en la formulación base	6,81
Formulación B (TAA-Lid)	TAA + lidocaína en la formulación base	8,10
Formulación C (Lid-Bz)	TAA + lidocaína + ácido benzoico en la formulación base	7,32
Formulación D (Lid-HCl)	TAA + clorhidrato de lidocaína en la formulación base	6,79
Formulación E (Lid-HCl+Bz)	TAA + clorhidrato de lidocaína + ácido benzoico en la formulación base	6,07

Las formulaciones se almacenaron bajo condiciones de almacenamiento aceleradas como en el Ejemplo 1. Se hicieron mediciones periódicas para determinar la concentración de TAA en las formulaciones.

Los resultados de la prueba de almacenamiento acelerado de cinco meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa se ilustran en la Tabla 4A y 4B más abajo y en las Figuras 1 y 2. Los datos contenidos en las Tablas 4A y 4B y en las Figuras 1 y 2 muestran que la formulación con TAA y clorhidrato de lidocaína (Lid- HCl) fue la formulación más estable de TAA en la base bioadhesiva.

Tabla 4A.

% de TAA después de los meses de almacenamiento acelerado				
Formulación	1 mes	3 meses	4 meses	5 meses
A (sólo- TAA)	101,4	95	85,9	84,2
B (TAA+Lid)	103,2	93,5	90,2	87,9
C (Lid-Bz)	98	90,7	78	73,8
D (Lid-HCl)	101,6	100,5	95,3	93,3
E (Lid- HCl+Bz)	95,5	91,5	83,4	82

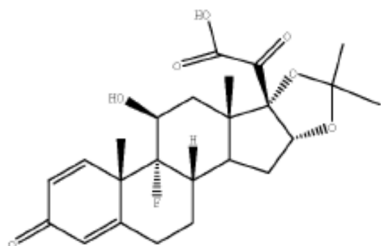
Tabla 4B.

% de TAA, normalizado después de los meses de almacenamiento acelerado				
Formulación	1 mes	3 meses	4 meses	5 meses
A (sólo-TAA)	100	93,6	84,5	82,8
B (TAA+Lid)	100	90,3	87	84,7
C (Lid-Bz)	100	92,7	80	75,8
D (Lid-HCl)	100	98,9	93,7	91,7
E (Lid- HCl+Bz)	100	96	87,9	86,5

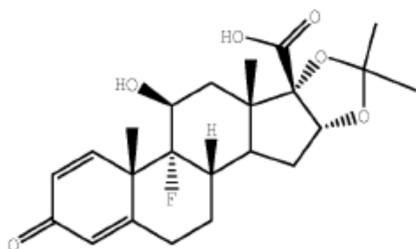
Al comparar la formulación B (pH 8,10) con la formulación C (pH 7,32) y formulación D (pH 6,79) con la formulación E (pH 6,07) se muestra que el TAA en una formulación bioadhesiva se degrada más rápido en una formulación con ácido añadido que en una formulación sin ácido añadido. Por lo tanto, la disminución del pH de la formulación bioadhesiva no aumenta la estabilidad del TAA como se reporta por Gupta y Ungphaiboon para las soluciones de TAA. Parece que el ácido benzoico interfiere con las propiedades estabilizantes de lidocaína y clorhidrato de lidocaína.

Ejemplo de Referencia 3: Determinación de degradantes

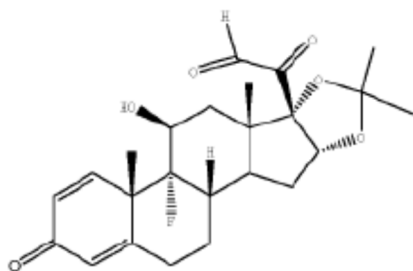
Los estudios LC-MS encontraron la degradación de TAA en los resultados de la formulación B en la formación de los tres compuestos de degradación oxidante claves que tienen las fórmulas:



$C_{24}H_{29}FO_7$
 Masa exacta: 448,19
 Peso Mol.: 448,48
 C, 64,27; H, 6,52; F, 4,24; O, 24,97 (I) ;



$C_{23}H_{29}FO_6$
 Masa exacta: 420,19
 Peso Mol.: 420,47
 C, 65,70; H, 6,95; F, 4,52; O, 22,83 (II); y



$C_{24}H_{29}FO_6$
 Masa exacta: 432,19
 Peso Mol.: 432,48
 C, 66,65; H, 6,76; F, 4,39; O, 22,20 (III).

Estos productos de degradación se encontraron en el TAA degradado (sustancia del fármaco degradada) y en la formulación B degradada (muestra del producto del fármaco degradado). Los cromatogramas HPLC de estas muestras descompuestas indican que las áreas pico combinadas de las Fórmulas I, II y III corresponden a la pérdida del área en el pico TAA debido a la degradación oxidante. Por lo tanto, debido a la consideración del margen del error analítico, el balance de la masa puede realizarse como el conteo del área total relativa de estos compuestos indicadores y puede

usarse para revisar la estabilidad de TAA en la formulación. Guía de la International Conference on Harmonization (ICH) Documento Q1 A, "Stability Testing of New Drug Substances and Products".

5 Ejemplo 4: Oxidación al aire del TAA- clorhidrato de lidocaína y base libre de TAA-lidocaína en una mezcla de metanol y agua

El propósito de esta investigación fue demostrar que la formulación D, usando clorhidrato de lidocaína, es más estable para exponer al aire que la formulación B usando lidocaína.

10 Experimento A - Una solución de TAA (29 mg) en metanol (20 ml) se trató con lidocaína (580 mg), y se burbujeó aire a través de la mezcla usando una pipeta de cristal.

15 Experimento B - Una solución de TAA (32 mg) en metanol (20 ml) se trató con clorhidrato de lidocaína (640 mg) y se burbujeó al aire a través de la mezcla usando una pipeta de cristal.

20 El progreso de cada experimento se controló por HPLC. Los resultados HPLC mostraron que no hubo diferencia importante entre los experimentos después de 24 h. A cada una de estas reacciones se le añadió agua (1 mL) y la reacción se dejó continuar durante dos días. Los resultados HPLC mostraron una diferencia importante entre el Experimento A, ilustrado como el cromatograma HPLC de la Figura 3, y el experimento B, ilustrado como el cromatograma HPLC de la Figura 4. El Experimento A (TAA-Lidocaína) mostró impurezas importantes (Im) contra el Experimento B (TAA-clorhidrato de Lidocaína).

25 El área pico TAA se redujo cuando el experimento continuó (datos no mostrados). Se encontró que el aumento en el área pico de las impurezas fue directamente proporcional a la disminución del área pico TAA.

Ejemplo 5: Estabilidad de las formulaciones B y D bajo condiciones de estrés oxidativo

30 En vasos de precipitados separados, 1,543 g de la formulación B y 1,560 g de la formulación D se disolvieron en metanol (20 ml). A estas soluciones se añadió acetato de cobre (II) (6,89 mg). En la formulación B, el color de la solución cambio de azul a verde inmediatamente. En la formulación D, el color de la solución cambio de azul a verde sólo después de calentamiento durante 5 min. El color del cobre (II) es azul y el color del cobre (I) es verde. Este experimento muestra que la formulación D es más resistente a la oxidación que la Fórmula B.

35 Ejemplo 6: Estabilidad para las formulaciones que contienen antioxidantes

40 El propósito de esta investigación es determinar los efectos de los ingredientes individuales tales como EDTA, BHA, BHT, base libre de lidocaína y clorhidrato de lidocaína en la estabilidad de TAA en las formulaciones enumeradas en la Tabla 5 y las Tablas Detalladas de Formulación específica enumeradas en la presente. El método de la preparación de las formulaciones es el mismo que se enumera en el Método de Producción anterior usando el equipo de manufactura a escala piloto (escala 5 kg).

45

50

55

60

65

Tabla 5

Formulación ID	Constituyentes de la formulación
001	Usando Base libre de lidocaína
002	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl
003	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl
004	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl
005	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl menos BHA y BHT
006	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl menos EDTA
007	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl menos BHA/BHT/EDT
008	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl menos BHA/BHT/EDT
009	Usando Monohidrato de Lidocaína.HCl menos BHA/BHT/EDT
010	Formulación actual, TAA solamente, menos LID
011	Formulación actual, TAA solamente menos LID, BHA, BHT, EDTA
012	Usando Monohidrato de LID.HCl menos TAA
013	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA
014*	Usando Monohidrato de LID.HCl con TAH, menos TAA, BHT/BHA, EDTA
015*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido oxálico
016*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido cítrico
017*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido ascórbico
018*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido fumárico
019*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido málico
020*	Usando Monohidrato de LID.HCl menos BHT/BHA, EDTA, más ácido láctico

*los números de estudio 014 - 016, 019, y 020, como se discute en mayor detalle más abajo, no se examinaron adicionalmente

55 Detalles de formulación

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación 001

	Materia prima	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	52,600
	Polietilenglicol (PEG) 3350	39,000
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína	2,000
15	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,050
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,020
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,010
25	Total	100,000

30 Formulación 002-004

	Materia prima	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	52,312
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,823
	GANTREZ™ MS-955	6,000
40	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
	Metilparabeno	0,200
45	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,050
	Propilparabeno	0,020
50	Hidroxitolueno butilado(BHT)	0,020
	Hidroxianisol butilado(BHA)	0,010
55	Total	100,000

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación 005

	Material crudo	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	52,329
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,836
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
15	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,050
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,000
25	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
	Total	100,000

30

Formulación 006

	Material crudo	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	52,341
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,844
40	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
	Metilparabeno	0,200
45	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
	Propilparabeno	0,020
50	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,020
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,010
55	Total	100,000

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación 007-009

	Material crudo	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	52,358
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,857
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
15	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,000
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
25	Total	100,000

30 Formulación 010

	Material crudo	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	53,748
	Polietilenglicol (PEG) 3350	39,852
40	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína	0,000
	Metilparabeno	0,200
45	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,050
	Propilparabeno	0,020
50	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,020
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,010
55	Total	100,000

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación 011

	Material crudo	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	53,794
	Polietilenglicol (PEG) 3350	39,886
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína	0,000
15	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,000
25	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
	Total	100,000

30

Formulación 012

	Material crudo	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	52,369
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,866
40	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
45	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,000
	Disodio edetato, dihidrato	0,050
50	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,020
55	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,010
	Total	100,000

60

65

ES 2 620 396 T3

Formulación 013

	Material crudo	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	52,415
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,900
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
15	Metilparabeno	0,200
	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,000
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,000
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
25	Total	100,000

30 Formulación 017

	Material crudo	% del producto en peso
35	Polietilenglicol (PEG) 400	51,210
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,005
40	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
	Metilparabeno	0,200
45	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
	Propilparabeno	0,020
50	Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,000
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
55	Ácido ascórbico	2,000
	Total	100,000

60

65

Formulación 018

	Material crudo	% del producto en peso
5	Polietilenglicol (PEG) 400	51,210
	Polietilenglicol (PEG) 3350	38,005
10	GANTREZ™ MS-955	6,000
	Lidocaína,HC1 (LID.HCl)	2,465
	Metilparabeno	0,200
15	Acetónido de triamcinolona (TAA)	0,100
	Disodio edetato, dihidrato	0,000
20	Propilparabeno	0,020
	Hidroxitolueno butilado (BHT) •	0,000
	Hidroxianisol butilado (BHA)	0,000
25	Ácido fumárico	2,000
	Total	100,000

30

Veinte lotes del gel experimental bioadhesivo, designados 001 a 020, se formularon. La Formulación 001 contiene la lidocaína de base libre. Las formulaciones 002 a 004 contienen clorhidrato de lidocaína en lugar de lidocaína de base libre. Las Formulaciones 005 y 006 se diseñaron para evaluar los papeles de EDTA, BHA, y BHT. La formulación usada en 007 a 009 se diseñó para evaluar el impacto de eliminar todos estos conservadores /antioxidantes. Los ensayos 010 y 011 se diseñaron para evaluar el impacto de la eliminación de lidocaína de la formulación completamente para comprender mejor el efecto en TAA. Las formulaciones 012 y 013 establecen el impacto de la eliminación de conservantes/antioxidantes en la estabilidad de la lidocaína. Además esto ayuda a evaluar la presencia de productos de degradación de lidocaína en ausencia de TAA. En la Formulación 014, el TAA se reemplazó con triamcinolona hexanoide (TH), un derivado de TAA, para evaluar la estabilidad de TH contra el TAA. Las formulaciones 015 a 020 se diseñaron para establecer el efecto de los ácidos orgánicos/antioxidantes individuales en la degradación oxidante de TAA.

Los resultados para el ensayo TAA normalizado de seis meses de almacenamiento de estabilidad acelerada se representan en la Tabla 6 y en la Figura 5.

Tabla 6. Resultados del ensayo de TAA normalizado por 6 meses de almacenamiento de estabilidad acelerada

50

55

60

65

ES 2 620 396 T3

5	Lote #	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
	001	100	96	93,9	91,8	90,5	89,7	84,3
	002	100	100,5	99,9	99,1	99,3	100	98,4
10	003	100	98,4	96,7	97,2	98,5	97,6	96,1
	004	100	98,4	97,9	97,4	97,5	97,9	96,3
15	005	100	97,9	96,7	96,7	97,4	96,8	94,2
	006	100	98,8	97,4	97,0	97,1	97,3	96,1
	007	100	98,4	98,3	97,5	97,7	97,2	96,0
20	008	100	100	98,7	97,5	98,9	98,1	97,4
	009	100	99,2	98,8	97,7	98,2	97,2	97,2
25	010	100	95,3	93,0	90,9	90,1	88,7	87,9
	011	100	95,9	97,1	96,9	95,0	93,1	93,7
	017	100	98,0	99,1	99,5	97,8	97,6	98,8
30	018	100	97,1	97,9	98,8	96,7	97,5	97,1

35 *los números de estudio 014 - 016, 019, y 020, como se discute en mayor detalle más abajo, no se examinaron adicionalmente.

40 El porcentaje total de degradantes de TAA por los seis meses del almacenamiento acelerado se calcularon al totalizar el porcentaje individual de degradantes para cada una de las fórmulas I, II, y III, cada porcentaje individual se determina de acuerdo a la siguiente fórmula, y se enumeran en la Tabla 7 y se representan gráficamente en la Figura 6.

$$45 \quad \% \text{ Imp} = \frac{(\text{área Imp})}{(\text{área TAA} + \text{área Imp I} + \text{área Imp II} + \text{área Imp III})} \times 100\%$$

Tabla 7. % Total de Degradantes de TAA por 6 meses de almacenamiento acelerado

50	Lote#	0-tiempo	1m	2m	3m	4m	5 m	6m
	001	0	3,2	4,63	6,74	8,2	9,16	11,92
	002	0	0,96	1,18	1,97	2,29	2,59	3,43
55	003	0	0,91	1,1	1,8	2,11	2,39	3,21
	004	0	0,98	1,22	2,05	2,36	2,67	3,66
	005	0	0,75	1,2	1,88	2,51	2,89	4,92
60	006	0	0,76	1,21	1,78	2,2	2,58	3,33
	007	0	0,79	1,33	2,04	2,59	2,95	4,43

65

ES 2 620 396 T3

008	0	0,77	1,25	1,88	2,38	2,96	4,59
009	0	0,82	1,33	2,01	2,53	3,05	4,03
010	0	3,4	5,03	7,06	8,26	10,22	10,98
011	0	NA	2,11	3,18	4,81	4,66	4,98
017	0	NA	0,69	2,18	1,5	1,61	1,78
018	0	NA	1,3	1,81	1,86	2,14	2,77

El porcentaje total de degradantes de TAA, como se enumera en la Tabla 7 anterior y Tabla 9 más abajo, representa el porcentaje de 0,1 % en peso de TAA degradada. De esta manera, por ejemplo, 001 tiene 11,92 % de degradación del 0,1 % en peso de TAA, o 0,012 % en peso de los degradantes de TAA, y 002 tiene 3,43 % de degradación del 1 en peso de TAA, o 0,003% en peso de degradantes de TAA. El porcentaje total de degradantes de TAA enumerados en la Tabla es la suma del porcentaje de degradantes de TAA de las fórmulas I, II, y III.

Los resultados del ensayo de TAA normalizados por doce meses de almacenamiento en estabilidad a temperatura ambiente se determinaron y se enumeran en la Tabla 8 y describen gráficamente en la Figura 7.

Tabla 8. Resultados de ensayo TAA normalizado por 12 meses de almacenamiento en estabilidad a temperatura ambiente

Lote#	0-tiempo	3m	6m	9m	12m
001	100	96,7	92,5	93,1	90,6
002	100	100,8	99,6	100,8	98,8
003	100	98,5	95,1	97,0	97,0
004	100	99,2	97,0	98,6	96,8
005	100	98,5	96,0	97,1	95,4
006	100	98,9	97,9	98,1	96,3
007	100	99,8	97,9	98,4	96,8
008	100	100,7	98,3	99,4	97,4
009	100	99,0	98,2	99,4	98,1
010	100	95,9	93,5	93,2	91,2
011	100	96,7	94,9	94,6	93,1
017	100	99,7	98,6	99,8	96,2
018	100	98,9	98,1	99,0	96,2

El porcentaje total de degradantes de TAA por los doce meses de almacenamiento a temperatura ambiente se calcularon al totalizar el porcentaje individual de degradantes de TAA para cada una de las fórmulas I, II, y III, cada porcentaje individual se determina de acuerdo con las siguiente fórmula y se enumeran en la Tabla 9 y se describen gráficamente en la Figura 8.

$$\% \text{ Imp} = \frac{(\text{área Imp})}{(\text{área TAA} + \text{área Imp I} + \text{área Imp II} + \text{área Imp III})} \times 100\%$$

Tabla 9. % Total de Degradantes de TAA por 12 meses de almacenamiento a temperatura ambiente

	Lote#	0-tiempo	3m	6m	9m	12m
5	001	0	2,84	4,92	6,3	7,83
10	002	0	0,72	0,94	1,53	2,1
	003	0	0,81	0,99	1,44	2,09
	004	0	0,73	0,97	1,6	2,29
15	005	0	0,69	0,96	1,59	2,12
	006	0	0,74	1	1,61	2,29
20	007	0	0,8	1,44	1,79	2,43
	008	0	0,84	1,65	1,88	2,38
	009	0	0,79	1,32	1,74	2,35
25	010	0	2,89	4,68	6,5	8,57
	011	0	2,58	3,21	4,35	5,93
30	017	0	0,73	0,68	1,28	2,07
	018	0	0,88	0,93	1,45	1,47

35

Los ensayos 001 y 003 se sometieron a análisis de HPLC. Los resultados se representan en las Figuras 9 y respectivamente, y demuestran la degradación reducida de TAA (e igualmente la presencia disminuida de compuestos que tienen las fórmulas I, II, o III) en la formulación 003 contra la formulación 001.

40 Ejemplo de referencia 7 - Uso de un manto de gas inerte

El propósito de la siguiente investigación fue determinar los efectos de producir un compuesto terapéutico bajo un manto de gas inerte. El lote S-001 enumerado en la Tabla 10 se preparó usando el equipo de fabricación semisólido Fryma MaxxD. Los estudios S-002 a S-017 se realizaron en el laboratorio de proceso Fryma en Alemania. Se encontró que el S-017 tiene resultados inconsistentes lo que indica un producto no homogéneo. Como este material fue del mismo lote que los estudios S-015 y 016, se concluyó que las inconsistencias pueden tener su origen de un mal funcionamiento en la banda de calentamiento que se presenta durante el empacado de S-017 (el último material en el lote a empacarse). El estudio S-017, que es una repetición de los datos para S-013, se excluyó por lo tanto del estudio adicional.

50

55

60

65

Tabla 10

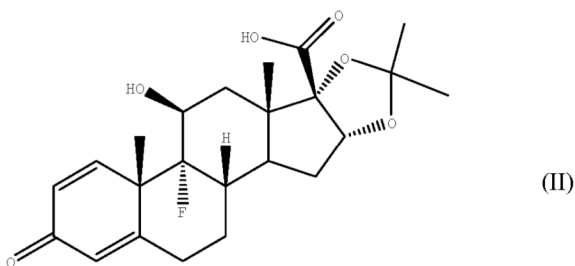
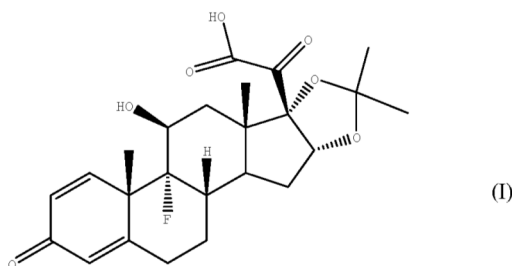
Lote #	Código de estudio	Descripción del experimento	
5	S-001	Formulación 001 del Ejemplo 6	
1	S—002	Escala de laboratorio de S-001	
10	2	S-003	Repetición de S-002
3		Escala de laboratorio de S-001 con cambio de proceso para introducir el Gantrez con el PEG 3350	
15	4	S-005	Repetición de S-004 excepto pre- mezcla de calor bajo vacío para remover cualquier agua (muestra de pre-mezcla mantenida a 65 °C con 4 ciclos de vacío ~30 min)
20		S-006	Repetición de S-004 excepto pre- mezcla de calor bajo vacío para remover cualquier agua (muestra de pre-mezcla mantenida a 85 °C durante 3 ciclos de vacío adicionales ~ 25 min)
25		S — 007	Repetición de S-004 excepto pre- mezcla de calor bajo vacío para remover cualquier agua (el producto final formulado de la pre-mezcla anterior S-006)
30	5	S-008	Repetición de S-002 con calentamiento ampliado (65 °C) mantenido bajo vacío para remover agua (3 ciclos de vacío ~ 35 min)
		S-009	Repetición de S-002 con calentamiento ampliado (85 °C) mantenido bajo vacío para remover agua (producto S-008 mantuvo a 85°C durante 3 ciclos de vacío ~ de 30 min)
35	6	S-010	S-001 con Gantrez seco
	7	S-011	S-001 con fabricación y envasado bajo nitrógeno así como papel aluminio para envolver lleno de nitrógeno
40		S-012	S-001 con fabricación y envasado bajo nitrógeno (S-001 sin papel aluminio para envolver)
		S-013	S-001 con fabricación bajo nitrógeno (S-011 sin manto de nitrógeno en tubo llenador/sellador)
45	8	S-014	S-001 sin Gantrez
	9	S-015	Repetición de S-011
		S-016	Repetición de S-012
50		S-017	Repetición de S-013

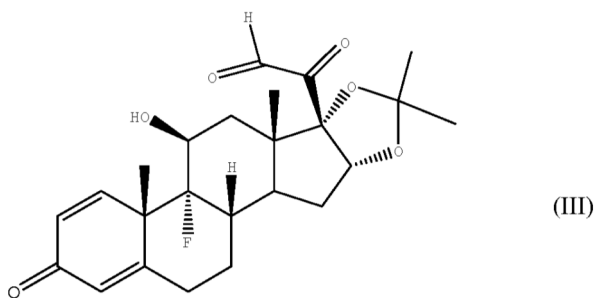
El porcentaje de recuperación de TAA, obtenido de acuerdo con los métodos de almacenamiento de estabilidad acelerada discutidos anteriormente durante un periodo de seis meses, se representa gráficamente en la Figura 12. La recuperación de TAA, obtenida de acuerdo a los métodos de almacenamiento de estabilidad estándar descritos anteriormente durante un periodo de 24 meses, se representa gráficamente en la Figura 13. Para estos estudios, los datos con respecto a los meses 7, 10, 11, 13-17, y 19-23 se calcularon de valores basados en valores observados usando datos obtenidos durante meses 1-6, 12, 18, y 24 (los periodos de prueba estándar por el IHC). Para el lote de material de experimento clínico (CTM) y lotes de registro (Reg 1, Reg 2, y Reg 3) (la misma formulación que la Formulación 001 del Ejemplo 6), datos con respecto a los meses 7, 8, 10, y 11 se calcularon de valores basados en valores observados usando datos obtenidos durante meses 1-6, 15 9, y 12.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las modalidades preferidas de la misma, se pretende que los artículos "un", "uno/una", "el/la", y "dicho/dicha" signifiquen que hay uno o más de los elementos. se pretende que los términos "comprende," que incluye" y "que tiene" sea incluyente y signifique que puede haber elementos adicionales diferentes a los elementos enumerados.

Reivindicaciones

1. Una composición terapéutica estable al almacenamiento que tiene propiedades adherentes en húmedo que comprende un material base, de 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona, y de 0,25 10 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de un polialquilenglicol.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde el polialquilenglicol comprende polietilenglicol
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde el copolímero comprende una mezcla de sal de calcio divalente y sal de sodio monovalente en donde la concentración de calcio está entre 10 y 15 % en peso, la concentración de sodio está entre 1,5 y 4 % en peso, y el ácido libre está entre 9 y 25 % en peso.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde el copolímero es metil vinil éter/ácido maleico y la concentración de calcio está entre 11 y 13 % en peso, concentración de sodio está entre 2 y 2,5 % en peso, la relación Ca:Na es 5-6,1, y el peso molecular del copolímero es 65,000-70,000,
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde la composición comprende al menos 90 % de de clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de dicho de clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde la composición comprende al menos 90 % de clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de dicho de clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende 0,075 a 0,125 % en peso de acetónido de triamcinolona y 1,5 a 2,5 % en peso de clorhidrato de lidocaína.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde:
 - a) la composición comprende al menos 90 % de dicho acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa;
 - b) la composición comprende no más de 10 % de de compuestos que tienen la fórmula I, II y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa





- 15
- c) la composición comprende al menos 90 % de dicho acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento con estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa; o
- d) la composición comprende no más de 10 % de los compuestos que tienen las fórmulas I, II y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento con estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa.
- 20

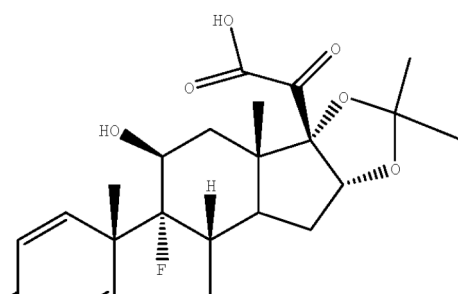
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la composición comprende no más de 10 % de los compuestos que tienen la fórmula I, II y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 8 meses de almacenamiento con estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

25

10. Un método para preparar una composición terapéutica que comprende:
proporcionar un material base; y
mezclar acetónido de triamcinolona y clorhidrato de lidocaína en el material base en una atmósfera inerte,
la composición comprende 0,01 a 0,3 % en peso de acetónido de triamcinolona y 0,25 a 6 % en peso de clorhidrato de lidocaína, el material base comprende de 3 a 15 % en peso de una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico y de 85 a 97 % en peso de un polialquilenglicol, en donde:

30

- a) la composición comprende al menos 90 % de dicho acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa;
- b) la composición comprende no más de 10 % de de compuestos que tienen la fórmula I, II y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa
- 35
- 40

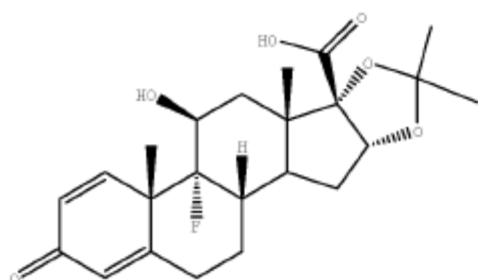


55

60

65

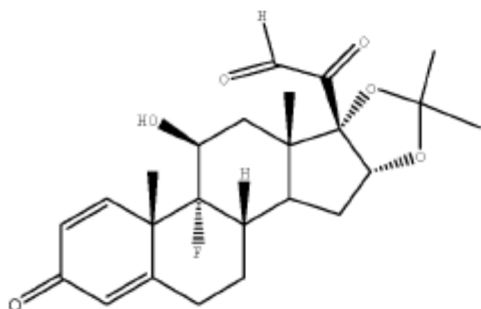
5



(II)

10

15



(III)

;

20

25

- c) la composición comprende al menos 90 % de dicho acetónido de triamcinolona con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento con estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa; o
- d) la composición comprende no más de 10 % de los compuestos que tienen las fórmulas I, II y III con base en la cantidad de dicho acetónido de triamcinolona dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento con estabilidad acelerada a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

30

35

11. El método de la reivindicación 10, en donde la composición comprende al menos 90 % de dicho clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de dicho clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de 14 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa.

12. El método de la reivindicación 10, en donde la composición comprende al menos 90 % de dicho clorhidrato de lidocaína con base en la cantidad de dicho clorhidrato de lidocaína dentro de la composición al momento de fabricación después de 6 meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

40

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 – 12 que comprende además: mezclar un polialquilenglicol, un polialquilenglicol sólido y una sal soluble en agua de un copolímero de un alquil vinil éter inferior y ácido o anhídrido maleico a una temperatura a, o por encima del punto de fusión del polialquilenglicol sólido para producir una mezcla homogeneizada; y mezclar un conservante con la mezcla homogeneizada para formar el material base.

45

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 – 13 que comprende además empacar la composición en una atmósfera inerte.

FIG. 1

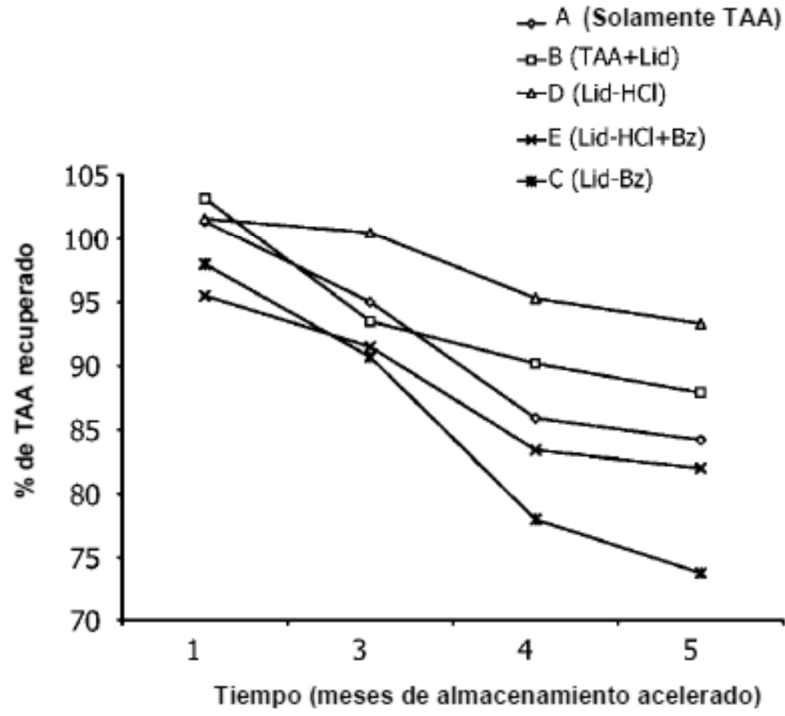


FIG. 2

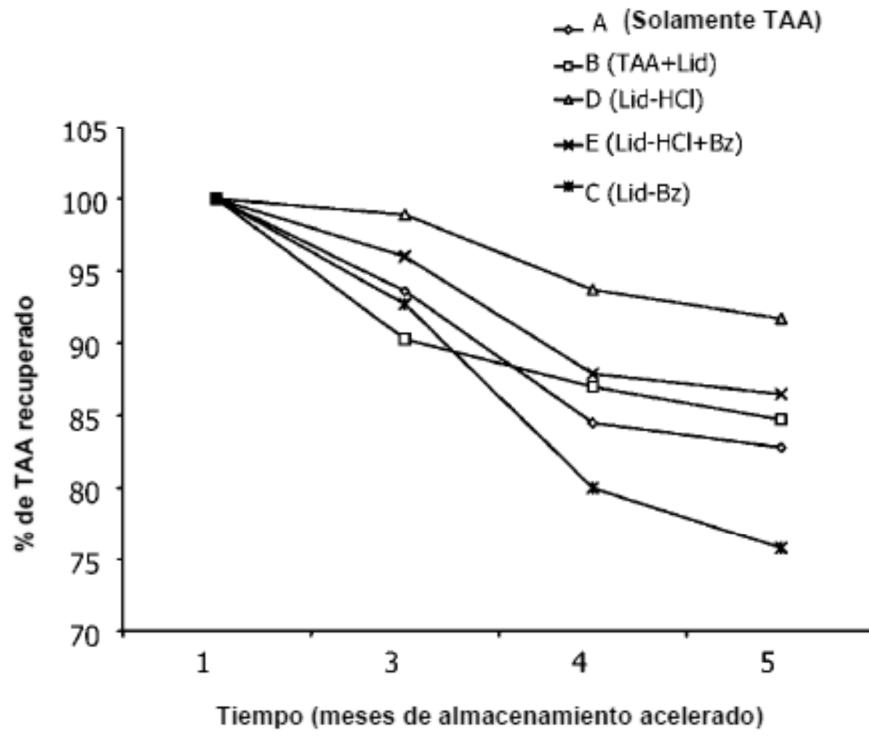


FIG. 3

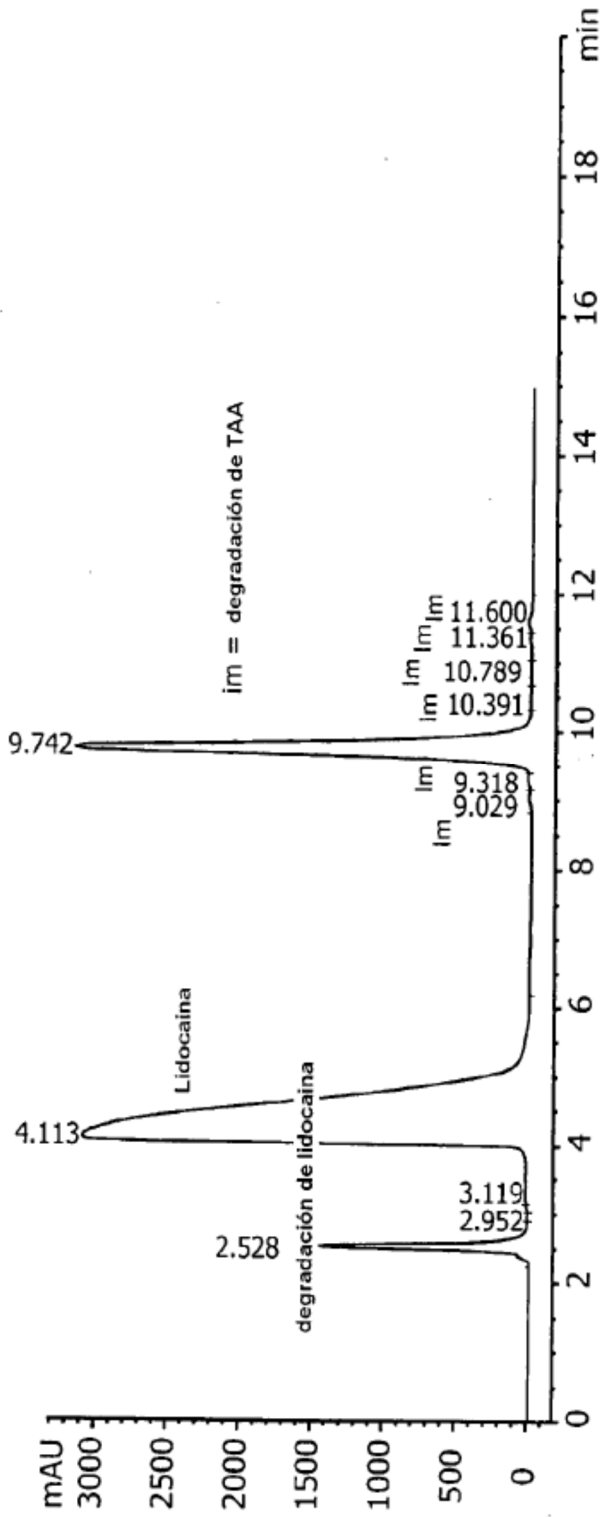


FIG. 4

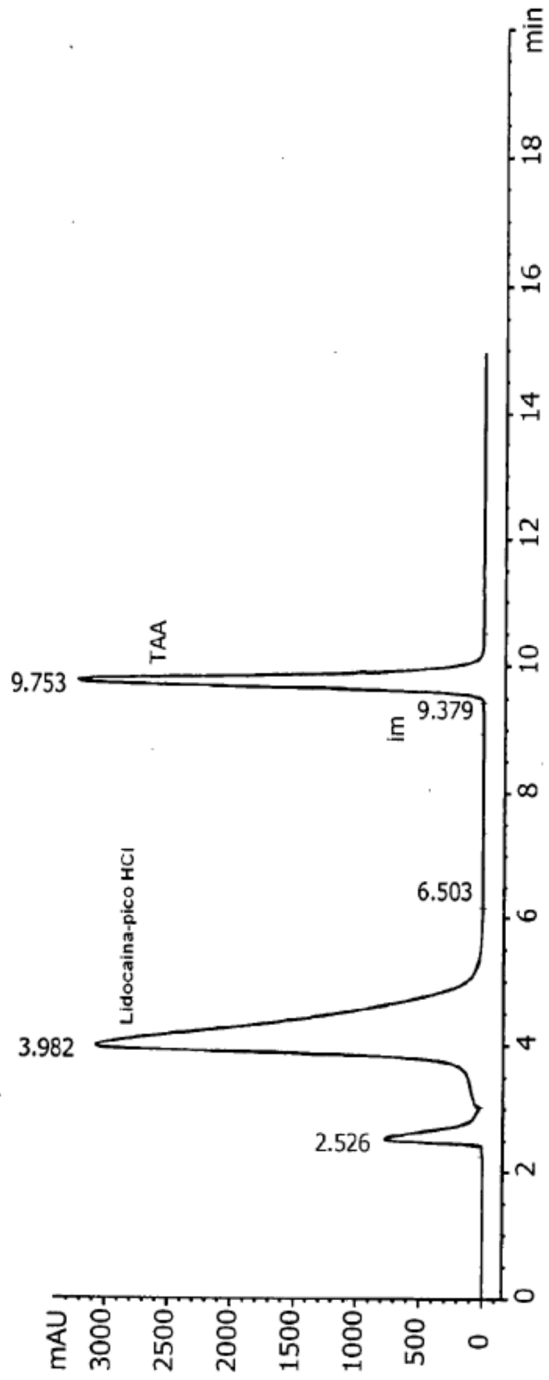


FIG. 5

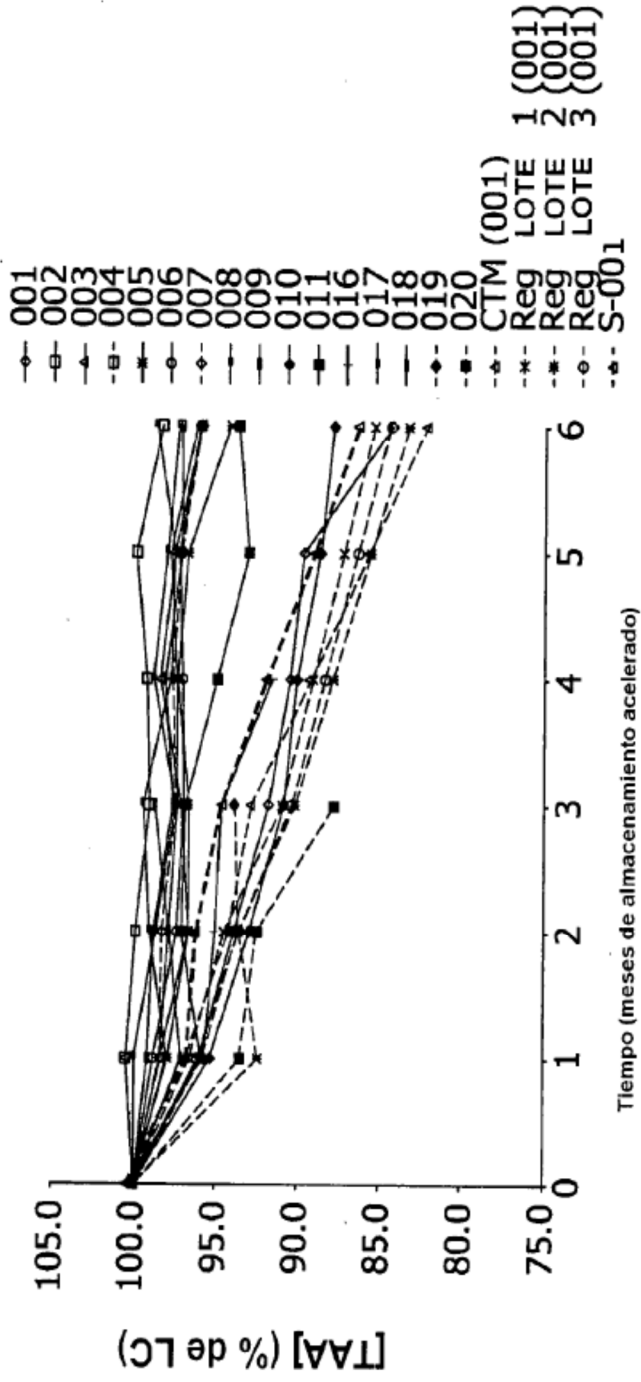


FIG. 6

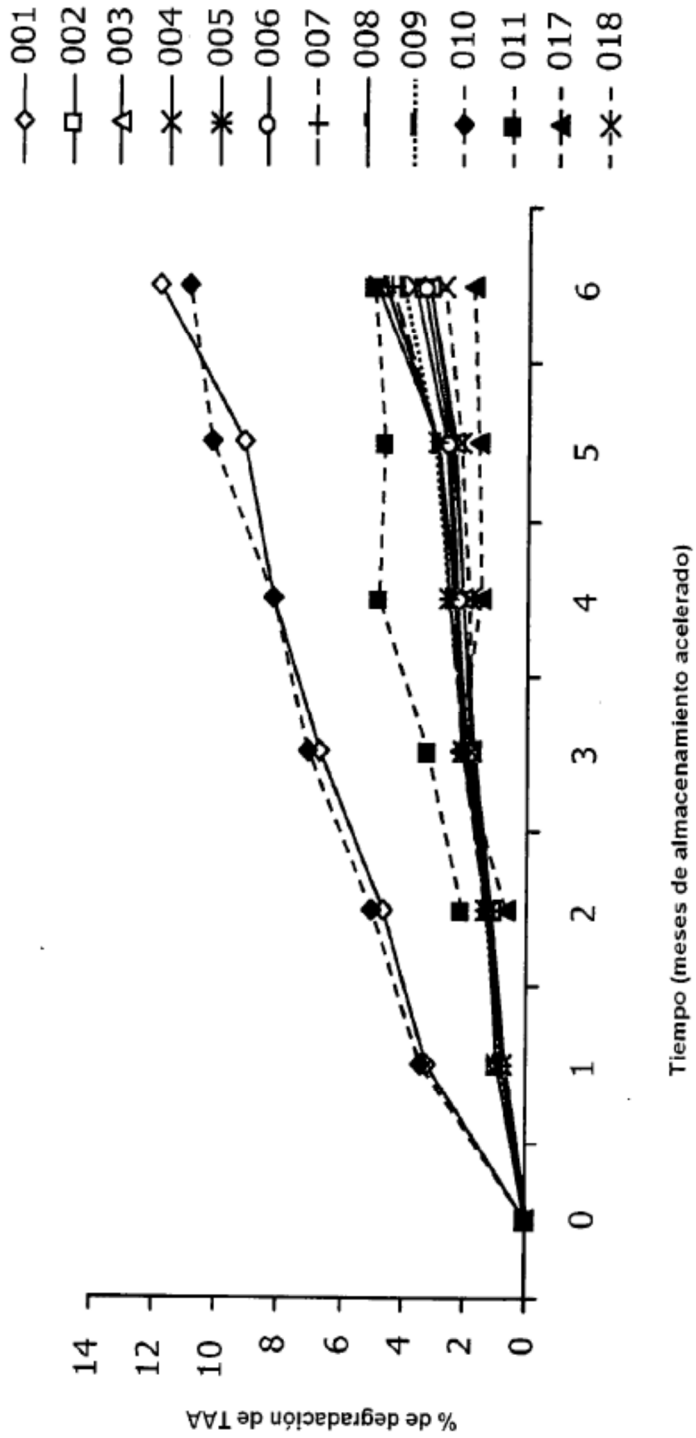


FIG. 7

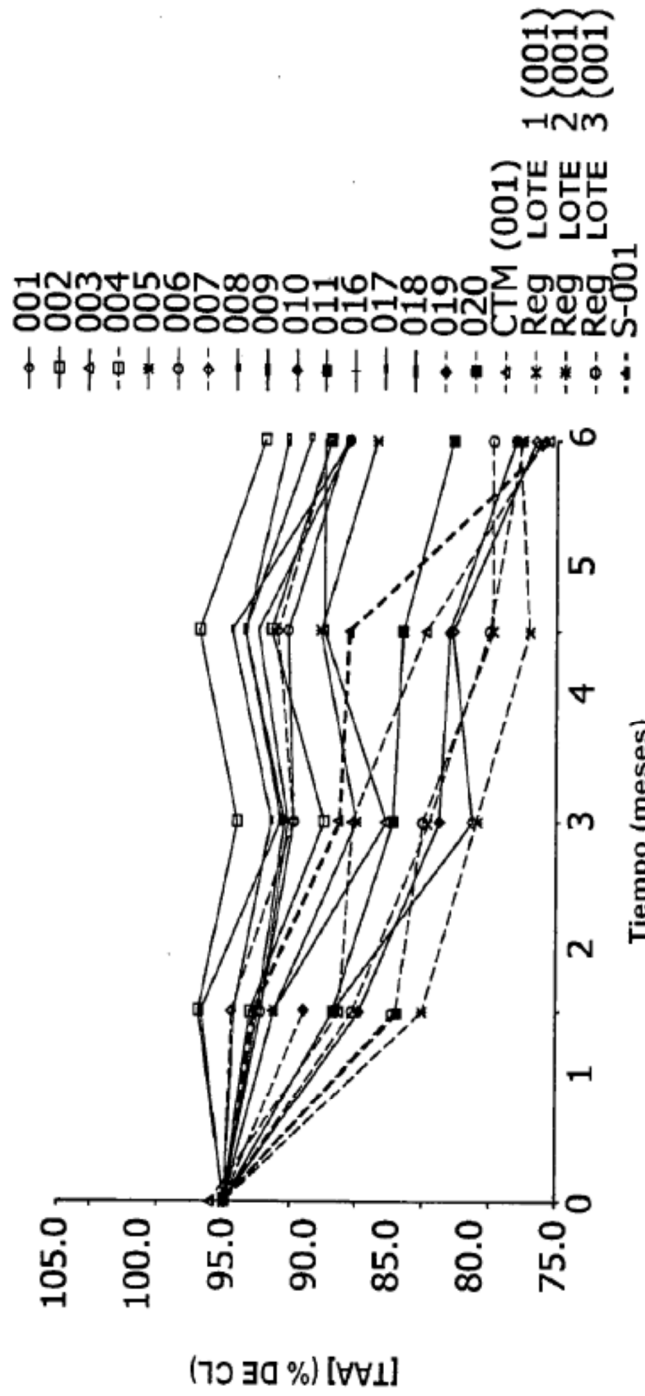


FIG. 8

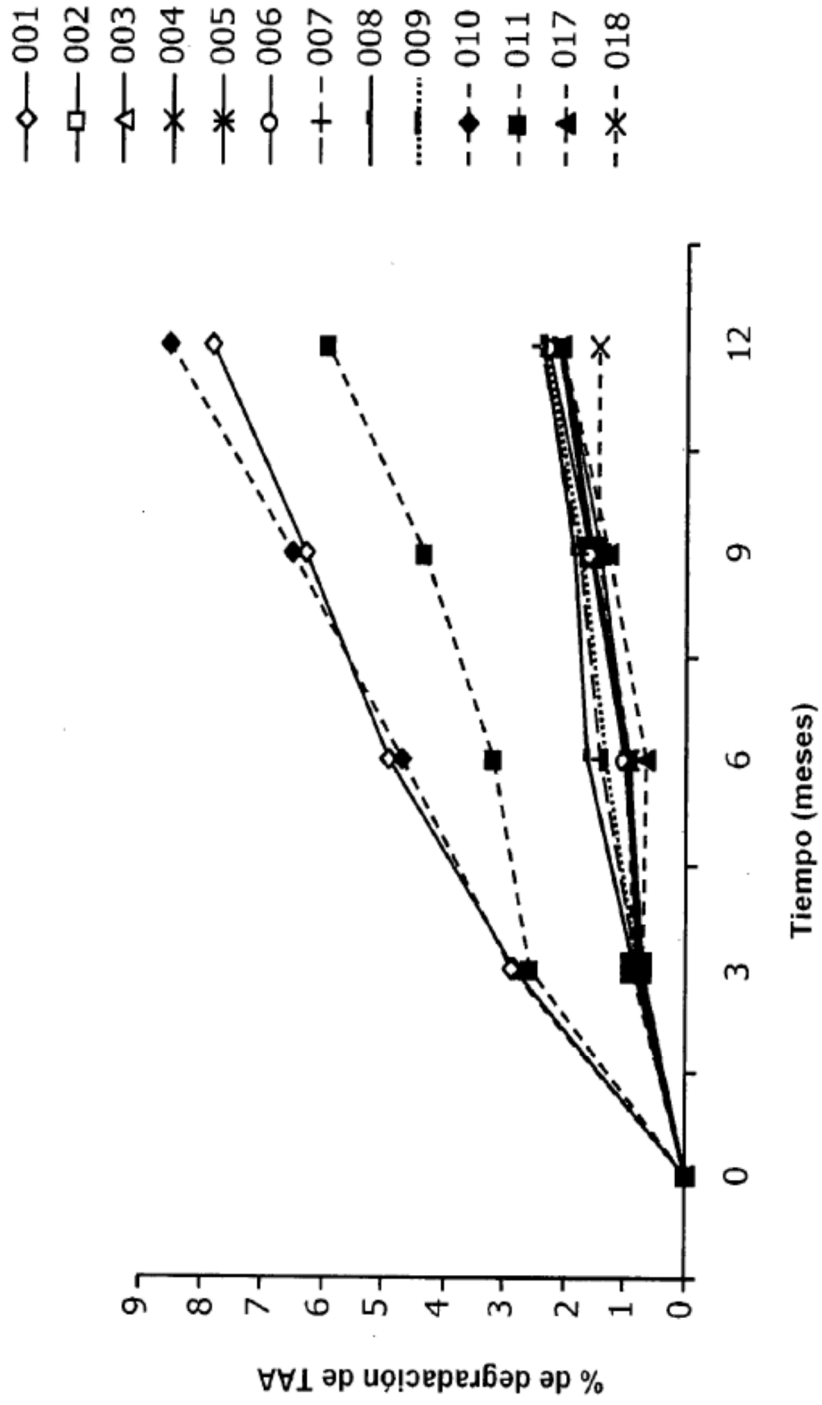


FIG. 9

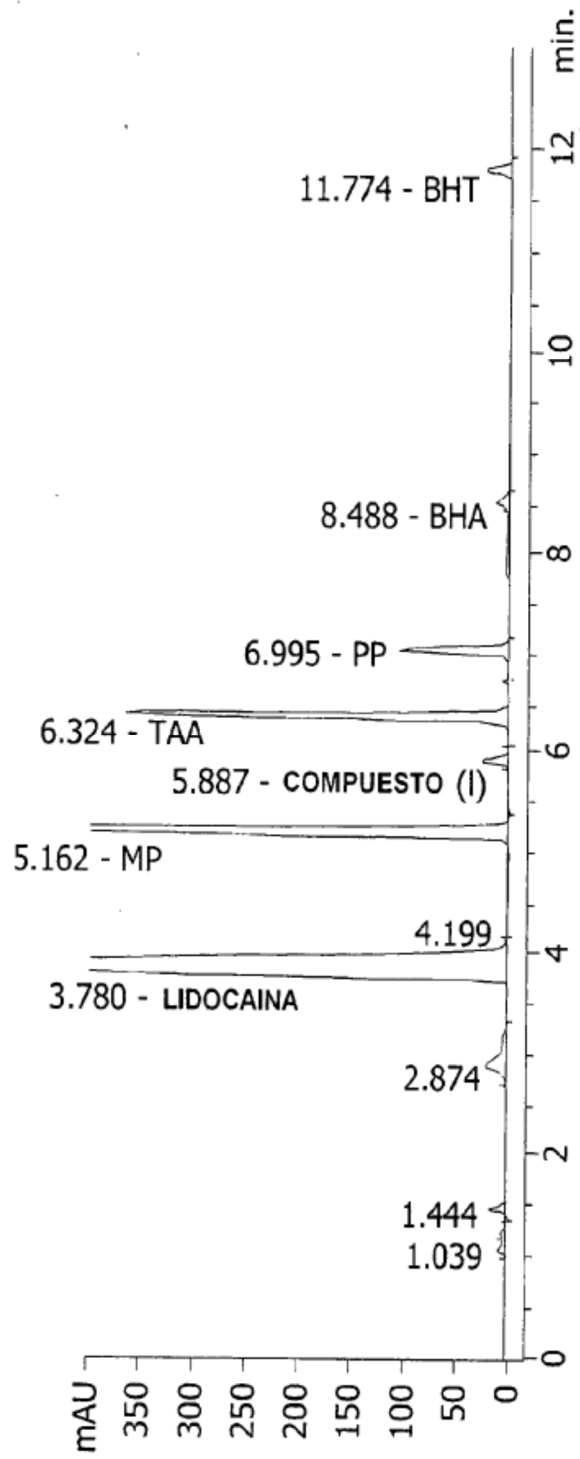
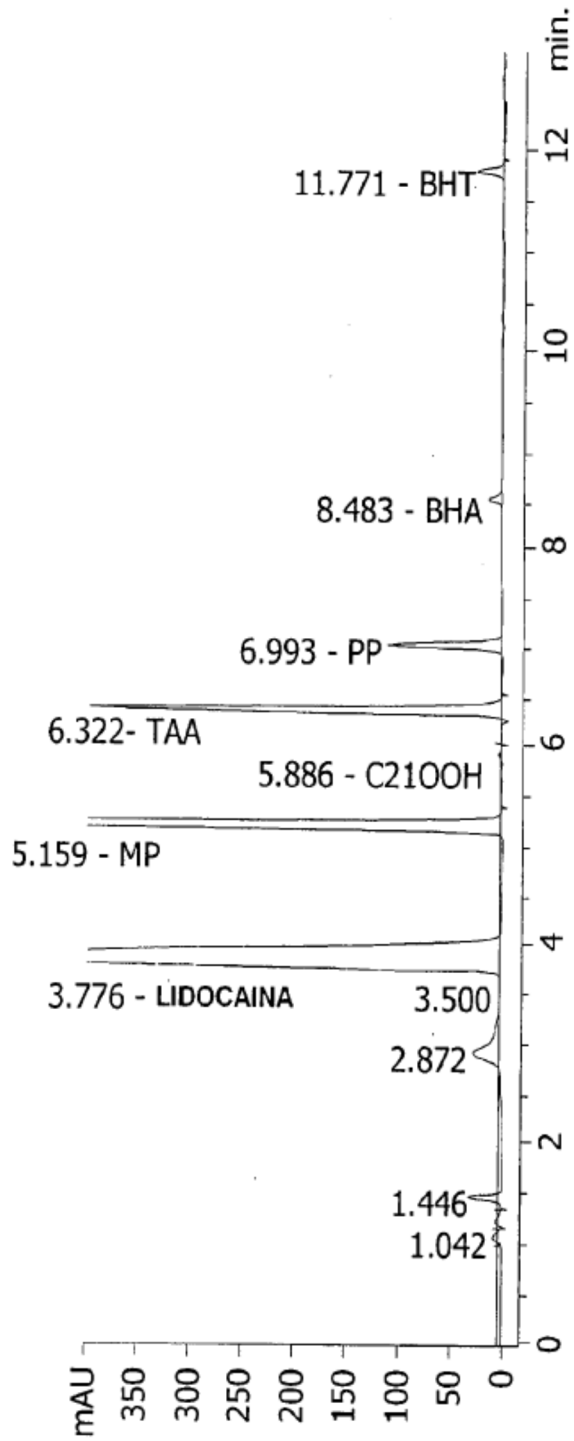


FIG. 10



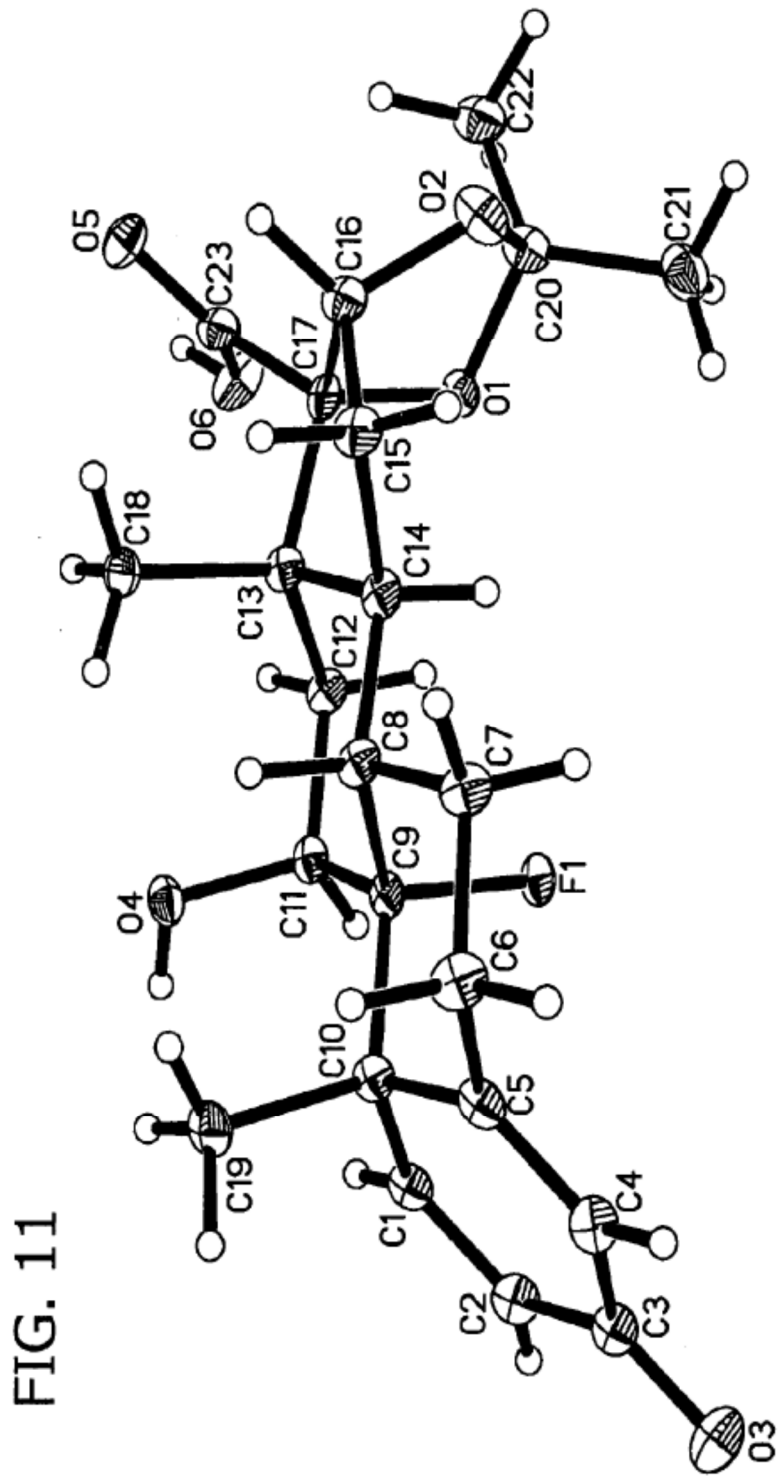


FIG. 11

FIG. 12

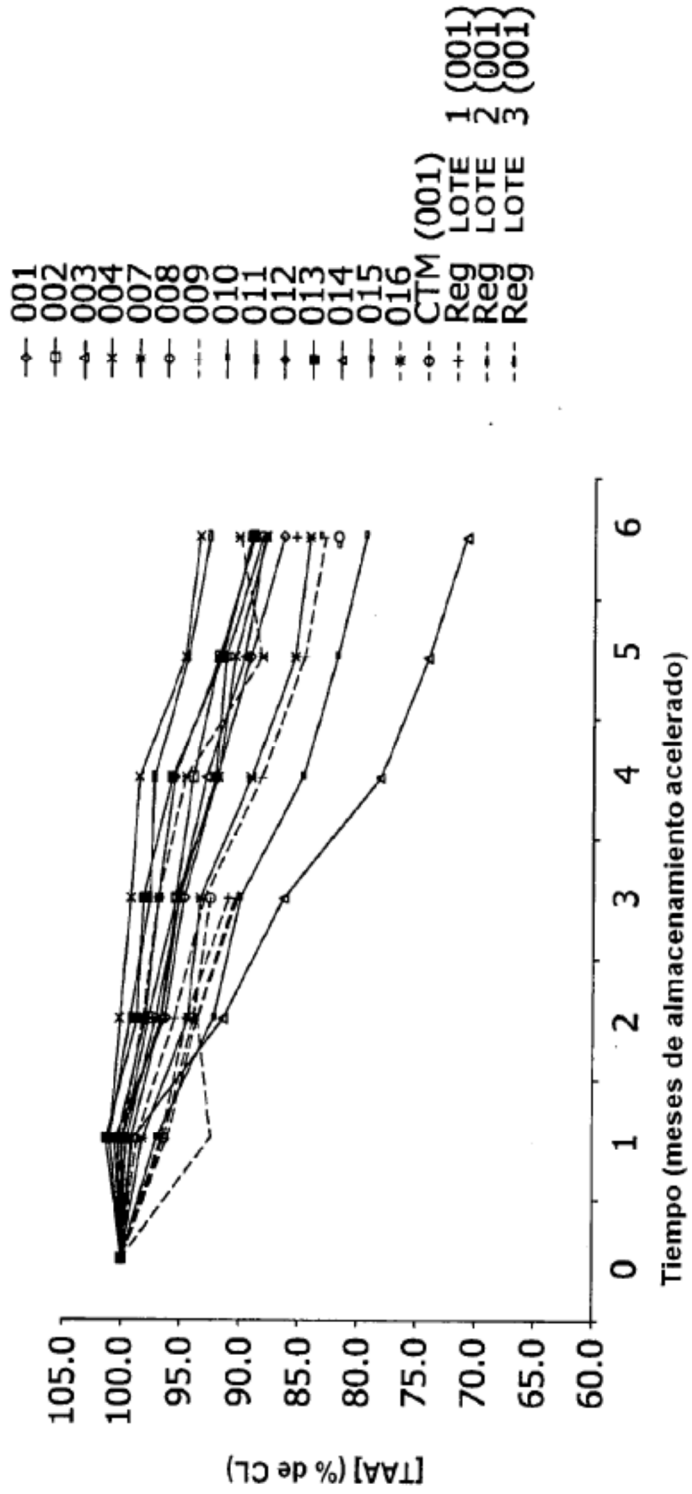


FIG. 13

