

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 372**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2013 PCT/US2013/069449**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2013 E 13852751 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2916818**

54 Título: **Composición de enema para tratamiento de la colitis ulcerosa que tiene estabilidad a largo plazo**

30 Prioridad:

09.11.2012 US 201261724678 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

**SCIDOSE LLC (100.0%)
196 North Pleasant Street
Amherst, MA 01002, US**

72 Inventor/es:

**PALEPU, NAGESH R. y
BUXTON, PHILIP CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 622 372 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

Composición de enema para tratamiento de la colitis ulcerosa que tiene estabilidad a largo plazo

Referencia cruzada a solicitud relacionada

5 Esta solicitud de patente reivindica la prioridad en virtud de 35 USC §119 (e) de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/724.678, presentada el 9 de noviembre de 2012, titulada "Composición de enema para el tratamiento de la colitis ulcerosa que tiene estabilidad a largo plazo", cuyo contenido se incorpora a modo de referencia en la presente memoria en su totalidad.

Antecedentes de la invención

10 La colitis ulcerosa (UC) es una enfermedad inflamatoria del intestino caracterizada por episodios recurrentes de sangrado rectal y diarrea con sangre. La reacción inflamatoria inicial empieza en la mucosa rectal en más del 95% de los casos y se puede extender de manera contigua para involucrar a todo el colon. El tratamiento incluye a menudo la administración de enemas que contienen corticosteroides, mesalamina y otros ingredientes que son útiles en gran medida en el cuidado paliativo y en el control de la enfermedad. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 7.312.243 de Pravda y la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2010/0184728, cuyo contenido, de cada una de ellas, se incorpora a la presente memoria como referencia.

15 Los productos de enema con multicomponentes a menudo son preparados por un farmacéutico cuando se necesitan. La budesonida en un producto de enema con multicomponentes es propensa a la oxidación y, por lo tanto, no es adecuada para almacenamiento a largo plazo en un producto de enema con multicomponentes. Aunque los productos de enema con multicomponentes han demostrado ser prometedores en tratamientos avanzados para los pacientes con colitis ulcerosa, existe una necesidad continua de proporcionar tratamientos en una forma que no sólo tenga mejor vida útil, sino que tenga también un formato que aumente el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. La presente invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

25 En algunos aspectos de la invención, las soluciones que contienen budesonida incluyen cromoglicato sódico, un agente antioxidante, ácido benzoico y un fluido farmacéuticamente aceptable que incluye propilenglicol y agua. La cantidad de budesonida incluida en las composiciones es preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg y la cantidad de cromoglicato sódico incluido en las composiciones es preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg. Otros aspectos de la invención incluyen kits que contienen un recipiente que incluye las soluciones que contienen budesonida y uno o más recipientes separados que incluyen mesalamina, butirato de sodio, y ácido lipoico. Otros aspectos más de la invención incluyen métodos de tratamiento que utilizan los kits.

35 Una de las ventajas de las soluciones de la invención que contienen budesonida es que han mejorado sustancialmente la estabilidad a largo plazo. Por ejemplo, las soluciones de la invención están sustancialmente libres de impurezas, esto es, menos de un 5% de productos de degradación totales, después de aproximadamente 3 meses a una temperatura de aproximadamente 40°C.

Descripción detallada de la invención

40 A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término de la presente memoria, prevalecen los de esta sección a menos que se indique otra cosa.

Como se usa aquí, RRT (tiempo de retención relativo) se calcula dividiendo el tiempo de retención del pico de interés por el tiempo de retención del pico principal. Cualquier pico con un $RRT < 1$ eluye antes del pico principal, y cualquier pico con un $RRT > 1$ eluye después del pico principal.

45 Para los fines de la presente invención, "sustancialmente libre de impurezas" se entiende que incluye soluciones que contienen budesonida en las que la cantidad de impurezas totales es inferior a aproximadamente el 5%, calculada en base a una respuesta de área del pico ("PAR") normalizada, tal como se determina por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") a una longitud de onda de 223 nm, después de un período de aproximadamente 3 meses a una temperatura de 40°C. La cantidad de impurezas se calcula además en base a la cantidad original de budesonida que está presente en las soluciones.

50 Para los fines de la presente invención, un fluido farmacéuticamente aceptable es un fluido que es adecuado para uso farmacéutico.

En un aspecto de la invención, se proporcionan soluciones que contienen budesonida estables a largo plazo, que incluyen:

- a) budesonida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - b) una cantidad estabilizante de cromoglicato o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - c) un agente antioxidante;
 - d) un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable; y
- 5 e) un fluido farmacéuticamente aceptable, que incluye:
- i) propilenglicol; y
 - ii) agua.

10 El total de los productos de degradación en las soluciones de la invención que resultan de la degradación de la budesonida en las composiciones, es menos de aproximadamente el 5% de la PAR determinada por HPLC a una longitud de onda de 223 nm después de al menos aproximadamente 3 meses a una temperatura de aproximadamente 40°C. La estabilidad a 40°C se traduce en estabilidad de la budesonida durante al menos 18 a 30 meses en condiciones ambientales de almacenamiento. Preferiblemente, las soluciones que contienen budesonida demuestran una estabilidad de almacenamiento a largo plazo durante al menos aproximadamente 2 años, especialmente cuando se almacenan a las temperaturas más bajas (refrigeradas). Las soluciones de la invención presentan menos de la mitad de los productos de degradación totales en condiciones de refrigeración en comparación con las soluciones que no incluyen cromoglicato sódico.

20 En algunos aspectos de la invención, la cantidad de budesonida en las soluciones de la invención es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 7,5 mg. Se debe entender que se contemplan las soluciones que contienen cualquier concentración útil dentro de los intervalos, es decir, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, . . . 10. Preferiblemente, la cantidad de budesonida es aproximadamente 5 mg. En aspectos alternativos, la cantidad de budesonida está fuera de estos intervalos, pero las cantidades serán suficientes para administraciones únicas o múltiples de las dosis consideradas en general como cantidades eficaces. En algunos aspectos de la invención, se contemplan también las sales de budesonida farmacéuticamente aceptables.

25 En algunos aspectos de la invención, el cromoglicato es cromoglicato sódico o cromoglicato disódico.

30 Sin querer ceñirse a ninguna teoría o hipótesis, el cromoglicato sódico puede tener un efecto estabilizante sobre la budesonida. Para los fines de la presente invención, "cantidad estabilizante" se debe entender que incluye aquellas cantidades que aumentan o mejoran la estabilidad de la budesonida en las composiciones descritas en la presente memoria. La cantidad estabilizante de cromoglicato sódico estabiliza la budesonida al mismo tiempo que es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En algunos aspectos de la invención, una cantidad estabilizante de cromoglicato sódico en las soluciones que contienen budesonida es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg, preferiblemente de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 125 mg. En otras realizaciones, la cantidad de cromoglicato sódico es aproximadamente 33 mg. En otras realizaciones, la cantidad de cromoglicato sódico es aproximadamente 70 mg. Preferiblemente, la cantidad de cromoglicato sódico es aproximadamente 100 mg. En algunos aspectos de la invención, las composiciones de la invención están sustancialmente libres de impurezas, es decir, menos de 5% de productos de degradación totales después de aproximadamente 3 meses a 40°C. Sin querer ceñirse a ninguna teoría o hipótesis, menos del 5% de productos de degradación totales para la budesonida, se debe entender que es un nivel suficiente para mantener la eficacia terapéutica de la budesonida.

40 Las soluciones que contienen budesonida según la invención pueden incluir también un agente antioxidante que es farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el agente antioxidante se puede seleccionar entre bisulfitos y sus sales, ácido sulfuroso y sales, ácido ascórbico/iso-ascórbico y sus sales, tioles y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente antioxidante es metabisulfito de potasio. Las cantidades adecuadas de agente antioxidante en las soluciones de la invención pueden variar de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg. Preferiblemente, la cantidad del agente antioxidante es aproximadamente 10 mg.

45 En algunos aspectos de la invención, las soluciones que contienen budesonida incluyen un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido benzoico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido sórbico y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el ácido orgánico es ácido benzoico. La cantidad del ácido orgánico en las soluciones de la invención puede ser de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 50 mg, y preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas otras realizaciones, la cantidad del ácido orgánico en las soluciones que contienen budesonida es aproximadamente 10 mg.

50 En varios aspectos de la invención, el fluido farmacéuticamente aceptable incluye una mezcla de propilenglicol (PG) y agua. Por ejemplo, el fluido farmacéuticamente aceptable puede incluir aproximadamente 50% de PG y aproximadamente 50% de agua. Alternativamente, el fluido farmacéuticamente aceptable incluye aproximadamente

30% de PG y aproximadamente 70% de agua. La cantidad de PG y agua también se puede variar dentro de los intervalos, es decir, la relación de PG:agua en el fluido farmacéuticamente aceptable puede variar de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 30:70. Dentro de este intervalo, es un fluido farmacéuticamente aceptable que contiene aproximadamente 75% de PG y aproximadamente 25% de agua, y preferiblemente 50% de PG y 50% de agua.

5

Otras realizaciones de la invención incluyen soluciones que contienen budesonida estables a largo plazo, tales como las descritas anteriormente y que tienen además las características de

Ingrediente	Intervalo en % en peso	Intervalo por unidad de dosis
Budesonida	de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1	0,1 a 10 mg
Cromoglicato sódico	de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2	5 a 1000 mg
Agente antioxidante	de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2	0,2 a 20 mg
Ácido orgánico	de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2	0,2 a 50 mg
Propilenglicol	de aproximadamente 10 a aproximadamente 90	1 g a 9 g
Agua	de aproximadamente 10 a aproximadamente 90	1 g a 9 g
Ingredientes auxiliares/excipientes	de 0 a aproximadamente 10%	0 a 1 g
Total	100	10 g

Otros aditivos que se pueden incluir en las soluciones incluyen eliminadores de radicales libres o de metales tales como EDTA y ácido lactobiónico.

10 En algunos aspectos de la invención, las cantidades de los ingredientes de las soluciones de la invención se dan por dosis unitaria. Preferiblemente, el volumen de la dosis unitaria es de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 15 ml. En algunos aspectos el volumen de la dosis unitaria es de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 15 ml. En aspectos alternativos, el volumen está fuera de estos intervalos, pero las cantidades de los ingredientes serán suficientes para administraciones únicas o múltiples de las dosis. Preferiblemente, el volumen de la dosis unitaria es
15 aproximadamente 10 ml.

Las soluciones que contienen budesonida descritas en la presente memoria tienen ventajosamente estabilidad a largo plazo. Por ejemplo, las soluciones de la invención tienen menos de un 0,2% de productos de degradación totales (budesonida) después de 3 meses a 5°C. La cantidad de productos de degradación totales en la solución después de 3 meses a 25°C es menos del 0,5%. Mientras que la cantidad de productos de degradación totales en la
20 solución después de 3 meses a 40°C es menos del 5%. Estos datos de estabilidad acelerada confirman que la vida útil de las soluciones es muy superior a un año o más cuando se almacenan a temperatura ambiente o refrigeradas.

La invención incluye también kits para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Algunos kits preferidos de acuerdo con la invención incluyen una pluralidad de recipientes adecuados para contener materiales farmacéuticamente aceptables. Un primer recipiente incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de las soluciones que contienen budesonida estables a largo plazo descritas en esta memoria. Un segundo recipiente incluye una cantidad terapéuticamente
25 eficaz de mesalamina o ácido aminosalicílico farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la mesalamina se mantiene a un pH por debajo de aproximadamente 5,0. En algunos aspectos de la invención, el segundo recipiente incluye opcionalmente butirato de sodio. En otros aspectos de la invención, el kit incluye un tercer recipiente que incluye una cantidad terapéuticamente suficiente de butirato de sodio.

30 Según varios aspectos preferidos de la invención, el contenido del recipiente está formulado para administración rectal. En algunos aspectos de la invención, el contenido del recipiente está en forma de supositorios o de una solución de enema. Preferiblemente el contenido es un producto de enema. Los contenidos de los recipientes que se encuentran en el kit se combinan utilizando técnicas bien conocidas por los expertos con el fin de formar un producto para la administración rectal, que está listo para la administración a un paciente que lo necesite.

35 En algunos aspectos preferidos de la invención, el segundo recipiente incluye mesalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como agentes farmacéuticamente aceptables, incluyendo un agente acidificante, un agente antioxidante, un conservante antimicrobiano, eliminadores de radicales libres o eliminadores de metales, una mezcla de celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa (CMC), y agua. En otros aspectos de la invención, el segundo recipiente incluye también butirato de sodio.

- La cantidad de mesalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma típicamente incluida en dosis unitarias, incluidas en los kits, es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 5000 mg, preferiblemente de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 3000 mg o de aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2600 mg. Preferiblemente, la cantidad de mesalamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluida en las dosis unitarias incluidas en el segundo recipiente, es aproximadamente 2000 mg.
- 5 El agente acidificante se puede seleccionar de ácido acético, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico, HCl y ácido fosfórico. Preferiblemente, el agente acidificante es ácido cítrico. La cantidad del agente acidificante incluida en dosis unitarias en los kits es de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg, y preferiblemente 100 mg.
- 10 El agente antioxidante en el segundo recipiente de los kits se puede seleccionar entre bisulfitos y sus sales, ácido sulfuroso y sales, ácido ascórbico/iso-ascórbico y sus sales, tioles y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el agente antioxidante es metabisulfito de potasio. La cantidad del agente antioxidante incluida en dosis unitarias en el segundo recipiente es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, y preferiblemente aproximadamente 60 mg.
- 15 El conservante antimicrobiano se puede seleccionar de ácido benzoico y sales, ácido sórbico y sales, ácidos bóricos y sales, parabenos, imidurea, monoioglicerol, ácido pentético, borato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, ácido láctico y sales, sulfito de sodio, y timerosal. Preferiblemente, el conservante antimicrobiano es benzoato de sodio. La cantidad del conservante antimicrobiano incluida en dosis unitarias en los kits es de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg, y preferiblemente aproximadamente 180 mg.
- 20 El eliminador de metales en el segundo recipiente de los kits se puede seleccionar entre EDTA y ácido lactobiónico. Preferiblemente, el eliminador de metales es EDTA. La cantidad de eliminador de metales incluida en dosis unitarias en el segundo recipiente es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg, y preferiblemente aproximadamente 50 mg.
- 25 Algunas realizaciones incluyen también una cantidad eficaz de un taponador de cadena (es decir, un eliminador de radicales libres). Los eliminadores de radicales libres se seleccionan de BHT, BHA, alfa-tocoferol y sus diversas formas farmacéuticas, galato de propilo y otros compuestos que son conocidos por eliminar radicales libres. La cantidad del eliminador de radicales libres se determina por la naturaleza de cada compuesto. Por ejemplo, BHT y BHA se presentan en cantidades de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,3% dentro de la formulación. El alfa-tocoferol se presenta en cantidades de aproximadamente 0,001% a 0,05% dentro de la formulación.
- 30 Las mezclas de MCC y CMC en los kits según varios aspectos de la invención, pueden ser mezclas de MCC y CMC tales como los productos disponibles bajo el nombre comercial de AVICEL, esto es, AVICEL RC-591 y AVICEL CL-611. Preferiblemente, la mezcla de MCC y CMC es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, tal como AVICEL RC-591. La cantidad de la mezcla de MCC y CMC incluida en las dosis unitarias de los kits es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1,5 g, y preferiblemente de aproximadamente 590 mg a aproximadamente 1 g. Preferiblemente, la cantidad de mezcla de MCC y CMC es aproximadamente 590 mg.
- 35 La cantidad de butirato de sodio incluida normalmente en dosis unitarias en los kits es de aproximadamente 5 milimoles a aproximadamente 50 milimoles, preferiblemente 15 milimoles. En otros aspectos de la invención, la cantidad de butirato de sodio es de aproximadamente 0,56 mg a aproximadamente 5,55 g, preferiblemente de 100 mg a 1700 mg. En algunas realizaciones, la cantidad es 125 mg. En otras realizaciones, la cantidad es 1665 mg.
- 40 En algunos aspectos de la invención, las cantidades de los ingredientes de las soluciones en el segundo recipiente se proporcionan por dosis unitaria. Preferiblemente, el volumen de la dosis unitaria en el segundo recipiente es de aproximadamente 40 ml a aproximadamente 70 ml. En algunos aspectos el volumen de la dosis unitaria en el segundo recipiente es de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 60 ml. En aspectos alternativos, el volumen en el segundo recipiente está fuera de estos intervalos, pero las cantidades serán suficientes para administraciones únicas o múltiples de las dosis. Preferiblemente, el volumen de la dosis unitaria en el segundo recipiente es aproximadamente 60 ml.
- 45 En algunos aspectos de la invención, las cantidades de los ingredientes del contenido del tercer recipiente se proporcionan por dosis unitaria. Preferiblemente, el volumen de la dosis unitaria en el tercer recipiente es de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 15 ml. En algunos aspectos el volumen de la dosis unitaria en el tercer recipiente es aproximadamente 10 ml. En algunos aspectos de la invención, el contenido del tercer recipiente se formula como un producto de enema. En aspectos alternativos, el contenido del tercer recipiente incluye supositorios. Preferiblemente, el contenido del tercer recipiente se formula como un producto de enema.
- 50 En algunos aspectos de la invención, el butirato de sodio se puede formular como una entidad separada. El butirato de sodio se puede formular como supositorios o como una solución acuosa de enema. En algunas realizaciones, después de la administración rectal de un producto de enema como se describe en la presente memoria, se puede insertar un supositorio de butirato de sodio para evitar cualquier fuga del enema. Preferiblemente, el supositorio se disuelve en 30 a 45 minutos. En realizaciones alternativas, se puede añadir una solución acuosa de enema de butirato de sodio (1,6 g en 10 ml de agua) a los contenidos reunidos del primero y segundo recipientes.
- 55

En algunos aspectos de la invención, el kit también puede incluir opcionalmente una cantidad eficaz de un ácido lipoico proporcionado en un recipiente separado. El ácido lipoico se selecciona de ácido alfa lipoico y ácido R-dihidro-lipoico. Preferiblemente, el ácido lipoico es ácido R-dihidro-lipoico. La cantidad de ácido lipoico se proporciona por dosis unitaria. Preferiblemente, la cantidad de ácido lipoico es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg. En algunos aspectos, la cantidad de ácido lipoico está fuera de estos intervalos, pero las cantidades serán suficientes para administraciones únicas o múltiples de las dosis. Preferiblemente, la cantidad de ácido lipoico es 300 mg. El ácido lipoico se formula preferiblemente para administración oral. El contenido del recipiente que incluye ácido lipoico que se encuentra en el kit se prepara utilizando técnicas bien conocidas por los expertos con el fin de formar un producto para administración oral que esté listo para la administración a un paciente que lo necesite.

Como será apreciado por los expertos, los kits contendrán otros materiales farmacéuticamente necesarios para el almacenamiento y/o administración del fármaco, incluidas instrucciones para el almacenamiento y uso, diluyentes adicionales, si se desea, etc.

Otra realización de la invención proporciona métodos de tratamiento de la colitis ulcerosa. Los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite el contenido de uno de los kits que contiene las soluciones que contienen budesonida descritas en esta memoria. Los métodos incluyen proporcionar a un paciente que lo necesite uno de los kits descritos en esta memoria, posteriormente combinar los contenidos de los recipientes primero, segundo y, si está presente, tercero, para formar una composición de enema, y administrar por vía rectal la combinación resultante, opcionalmente en combinación con la administración oral de ácido lipoico.

20 Ejemplos

A continuación, se detallan ejemplos que ilustran procedimientos para la práctica de la invención. Estos ejemplos no se deben interpretar como limitantes. Todos los porcentajes están en peso y todas las proporciones de mezclas de disolventes están en volumen a menos que se indique otra cosa

Ejemplo 1

25 Se prepararon soluciones a granel que contienen budesonida, como sigue:

La Formulación A (comparativa) se preparó reuniendo 75,8 mg de budesonida, 150,2 mg de ácido benzoico, y 150,3 mg de metabisulfito de potasio y mezclándolos. Se añadieron 75 ml de propilenglicol a la mezcla de budesonida, ácido benzoico y metabisulfito de potasio, y después se añadieron 75 ml de agua para inyección. Seguidamente, se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 5-6 minutos para obtener una solución límpida. A continuación, la solución que contiene budesonida se transfirió a frascos que se taparon, conteniendo cada frasco 10 ml. Se mantuvieron las muestras a 40°C/75% de humedad relativa (RH), y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, tres meses o cinco meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas, como se indica en la Tabla 1. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

35 La Formulación B (invención) se preparó reuniendo 75,7 mg de budesonida, 521,1 mg de cromoglicato sódico, 150 mg de ácido benzoico, y 150,5 mg de metabisulfito de potasio y mezclándolos. Se añadieron 75 ml de propilenglicol a la mezcla de budesonida, cromoglicato sódico, ácido benzoico y metabisulfito de potasio, y después se añadieron 75 ml de agua para inyección. Seguidamente, se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 5-6 minutos para obtener una solución límpida. A continuación, la solución que contiene budesonida se transfirió a frascos que se taparon, conteniendo cada frasco 10 ml. Se mantuvieron las muestras a 40°C/75% RH, y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, tres meses o cinco meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la Tabla 1. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

45 La Formulación C (invención) se preparó reuniendo 75,71 mg de budesonida, 1,1 g de cromoglicato sódico, 150 mg de ácido benzoico, y 150,2 mg de metabisulfito de potasio y mezclándolos. Se añadieron 75 ml de propilenglicol a la mezcla de budesonida, cromoglicato sódico, ácido benzoico y metabisulfito de potasio, y después se añadieron 75 ml de agua para inyección. Seguidamente, se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 5-6 minutos para obtener una solución límpida. A continuación, la solución que contiene budesonida se transfirió a frascos que se taparon, conteniendo cada frasco 10 ml. Se mantuvieron las muestras a 40°C/75% RH, y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, tres meses o cinco meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la Tabla 1. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1.

50 La Formulación D (invención) se preparó reuniendo 75,73 mg de budesonida, 1,578 g de cromoglicato sódico, 150,1 mg de ácido benzoico y 150 mg de metabisulfito de potasio y mezclándolos. Se añadieron 75 ml de propilenglicol a la mezcla de budesonida, cromoglicato sódico, ácido benzoico y metabisulfito de potasio, y después se añadieron 75 ml de agua para inyección. Seguidamente, se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 5-6 minutos para obtener una solución límpida. A continuación, la solución que contiene budesonida se transfirió a frascos que se taparon, conteniendo cada frasco 10 ml. Se mantuvieron las muestras a 40°C/75% RH, y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, o tres meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la Tabla 2. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

Tabla 1 - Estabilidad de la budesonida

Formulación	Temperatura	Período de tiempo	Contenido (mg/mL)	% del inicial	% total prod. degradación	Observaciones
Formulación A (comparativa) Budesonida – 5 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio- 10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Inicial	0	0,51	100,0	0,00	Solución incolora límpida
	40°C	15D	0,48	94,1	3,02	Solución incolora límpida
		1M	0,45	88,2	7,54	Solución incolora límpida
		3M	0,24	47,1	14,8	Solución incolora límpida
	25°C	15D	0,50	98,0	1,81	Solución incolora límpida
		1M	0,48	94,1	2,30	Solución incolora límpida
		3M	0,46	90,2	3,95	Solución incolora límpida
	5°C	15D	0,52	102,0	0,28	Solución incolora límpida
		1M	0,52	102,0	0,40	Solución incolora límpida
		3M	0,52	102,0	0,45	Solución incolora límpida
Formulación B Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-33 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio- 10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Inicial	0	0,53	100,0	No detectado	Solución incolora límpida
	40°C	15D	0,52	98,1	0,15	Solución incolora límpida
		1M	0,52	98,1	0,06	Solución incolora límpida
		3M	0,52	98,1	0,06	Solución incolora límpida
	25°C	15D	0,52	98,1	0,15	Solución incolora límpida
	5°C	15D	0,52	98,1	0,15	Solución incolora límpida
Formulación C Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-66 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio- 10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Inicial	0	0,51	100,0	No detectado	Solución incolora límpida
	40°C	15D	0,51	100,0	0,14	Solución incolora límpida
1M		0,50	98,0	0,27	Solución incolora límpida	
3M		0,51	100,0	0,08	Solución incolora límpida	
Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-66 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio- 10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	25°C	15D	0,51	100,0	0,00	Solución incolora límpida
	5°C	15D	0,51	100,0	0,00	Solución incolora límpida

Formulación	Temperatura	Período de tiempo	Contenido (mg/mL)	% del inicial	% total prod. degradación	Observaciones
Formulación D	Inicial	0	0,50	100	No detectado	Solución incolora límpida
	40°C	15D	0,50	100	0,10	Solución incolora límpida
1M		0,50	100	0,43	Solución incolora límpida	
3M		0,48	96,0	3,87	Solución incolora límpida	
Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-100 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio-10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	25°C	15D	0,50	100	0,00	Solución incolora límpida
	5°C	15D	0,50	100	0,00	Solución incolora límpida

Tabla 2 - Estabilidad del cromoglicato sódico

Formulación	Temperatura	Período de tiempo	Contenido (mg/mL)	% del inicial
Formulación B Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-33 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio-10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Inicial	0	3,27	100
	40°C	15D	3,25	99,4
		1M	3,27	100
		3M	3,29	100,6
	25°C	15D	3,22	98,5
	5°C	15D	3,31	101,2
	Formulación C Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-66 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio-10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Inicial	0	6,46
40°C		15D	6,19	95,8
		1M	6,34	98,1
		3M	6,34	98,1
25°C		15D	6,37	98,6
5°C		15D	6,46	100,0
Formulación D Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico-100 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio-10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL		Inicial	0	9,7
	40°C	15D	9,52	98,1
		1M	9,80	101,0
		3M	9,67	99,7
	25°C	15D	9,63	99,3
	5°C	15D	9,88	101,9

Como se muestra en la Tabla 1, las soluciones de la invención que contienen budesonida son muy estables en soluciones que contienen cromoglicato sódico. La Tabla 1 muestra que las soluciones que contienen budesonida en presencia de 5 mg a 150 mg de cromoglicato sódico, tienen menos de aproximadamente un 5% de productos de degradación totales debidos a la degradación de la budesonida después de 3 meses de almacenamiento a 40°C. Incluso en condiciones de refrigeración, es decir, a 5°C, las soluciones de la invención demuestran una mejora del 50% o superior con respecto a la muestra comparativa. Los datos presentados en la Tabla 2 muestran que el cromoglicato sódico también es estable después de 3 meses de almacenamiento a 40°C.

Los datos presentados en las Tablas 1 y 2 se traducen en soluciones que contienen budesonida que incluyen 5 mg a 150 mg de cromoglicato sódico que tienen una vida útil de al menos aproximadamente 18 meses en condiciones de almacenamiento ambientales. De hecho, se espera que las composiciones de la invención sean estables durante al menos 30 meses en condiciones de almacenamiento ambientales con una degradación mucho más baja que la muestra comparativa. Por contraste, la muestra que no contenía cromoglicato sódico presentó más de un 14% de productos de degradación totales en las mismas condiciones de almacenamiento. Estas soluciones no serían adecuadas para almacenamiento a largo plazo como se describe en la presente memoria.

Ejemplo 2

La Formulación E (invención) se preparó de la misma manera que la Formulación D en el Ejemplo 1 anterior. Las muestras se mantuvieron a 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, o tres meses para determinar el contenido de budesonida y el perfil de impurezas, como se indica en la Tabla 3. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.

TABLA 3 - Estabilidad de la budesonida

Formulación E	Temperatura	Período de tiempo	Contenido (mg/mL)	% del inicial	% total prod. degradación	
Budesonida – 5 mg Cromoglicato sódico – 100 mg Ácido benzoico – 10 mg Metabisulfito de potasio-10 mg Propilenglicol –5 mL Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Budesonida					
		Inicial		0,52	100,0	
	25°C	15D	0,53	101,5		
		1M	0,53	101,9		
		3M	0,53	101,9	0,31	
	5°C	15D	0,53	101,7		
		1M	0,53	101,9		
3M		0,53	101,9	0,00		

Como se muestra en la tabla, se observó menos de aproximadamente un 0,5% de pérdida de potencia de la budesonida cuando se almacenó a 25°C durante 3 meses. Estos datos dan a entender que las soluciones que contienen budesonida en presencia de 5 mg a 150 mg de cromoglicato sódico son estables durante al menos 18 a 30 meses en condiciones ambientales de almacenamiento. El cromoglicato disódico no es un agente estabilizante reconocido. Sin embargo, se ha encontrado que la mejor estabilidad de la budesonida en presencia de cromoglicato disódico es inesperada.

Ejemplo 3

Se prepararon composiciones a granel que contienen mesalamina, como sigue:

La Formulación F (invención) se preparó añadiendo 2,61 g de benzoato de sodio a 500 ml de agua para inyección y mezclando durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 0,84 g de metabisulfito de potasio a la composición de benzoato de sodio y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 14,5 g de AVICEL RC-591 a la composición de benzoato de sodio y metabisulfito de potasio y se mezclaron durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron 29,89 g de mesalamina a la composición de benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, y AVICEL RC-591. La composición se mezcló durante aproximadamente 15 minutos y el pH de la mezcla era 5,25. Se añadieron entonces 1,45 g de ácido cítrico a la composición y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 0,725 g de EDTA, y la composición resultante se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. El pH de la composición era 4,25. Posteriormente, se añadieron 1,83 g de butirato de sodio a la composición y se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos. El pH de la composición era 4,45. A continuación, la composición resultante se transfirió a frascos de 40 c.c. que se sellaron, conteniendo cada frasco 10 ml. Se mantuvieron las muestras a 40°C/75% RH, y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 15 días, un mes, tres meses o cinco meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la Tabla 4. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 4.

La Formulación G (invención) se preparó añadiendo 2,61 g de benzoato de sodio a 500 ml de agua para inyección y mezclando durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 840,3 mg de metabisulfito de potasio a la composición de benzoato de sodio y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 14,45 g de AVICEL RC-591 a la composición de benzoato de sodio y metabisulfito de potasio y se mezclaron durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron 29,94 g de mesalamina a la composición de benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, y AVICEL RC-591. La composición se mezcló durante aproximadamente 15 minutos y el pH de la mezcla era 5,24. A continuación se añadieron 1,44 g de ácido cítrico a la composición y se mezclaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añadieron 720,5 mg de EDTA, y la composición resultante se mezcló durante aproximadamente 5 minutos. El pH de la composición era 4,24. Posteriormente, se añadieron 1,83 g de butirato de sodio a la composición y se mezclaron durante aproximadamente 20 minutos. El pH de la composición era 4,50. A continuación, la composición resultante se transfirió a frascos de 40 cc que se sellaron, conteniendo cada frasco 10 ml. Las muestras se mantuvieron a 40°C/75% RH, y 25°C/60% RH y 5°C/60% RH y se analizaron después de 7 días, 14 días, un mes o tres meses para determinar el contenido de fármaco y el perfil de impurezas como se indica en la Tabla 4. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 - Estabilidad de la mesalamina y del butirato de sodio

	Temperatura	Período de tiempo	Contenido (mg/mL)	% del inicial	% total prod. degradación
Formulación F Mesalamina – 2,08 g Butirato de sodio– 125 mg Ácido cítrico anhidro – 100 mg Metabisulfito de potasio - 58,3 mg Benzoato de sodio –180 mg EDTA – 50 mg AVICEL RC 591– 1 g Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Mesalamina				
	Inicial		41,1	100	0,00
	40°C	7D	28,4	69,2	0,21
		14D	57,5	140,1	0,14
	25°C	7D	27,0	65,8	0,07
		14D	70,9	172,7	0,00
	Butirato de sodio				
	Inicial		2,58	100	No detectado
	40°C	7D	2,56	99,2	
	25°C	7D	2,56	99,2	
Formulación G Mesalamina – 2,08 g Butirato de sodio– 125 mg Ácido cítrico anhidro – 100 mg Metabisulfito de potasio - 58,3 mg Benzoato de sodio –180 mg EDTA – 50 mg AVICEL RC 591– 1 g Agua para inyección c.s.p. 5 mL	Mesalamina				
	Inicial		41,8	100	0,00
	40°C	1M	41,6	99,5	0,21
		2M	41,5	99,3	0,27
		3M	41,4	99,0	0,96
	Butirato de sodio				
	Inicial		2,49	100	No detectado
	40°C	1M	2,49	100	
		2M	2,49	100	
		3M	2,45	98,4	

Como se muestra en la Tabla 4, las composiciones que contienen mesalamina y butirato de sodio son muy estables. La Tabla 4 muestra que las composiciones que contienen mesalamina y butirato de sodio tenían menos de aproximadamente un 1% de productos de degradación totales debidos a la degradación de la mesalamina después de 3 meses de almacenamiento a 40°C. Los datos presentados en la Tabla 4 muestran también que el cromoglicato sódico es estable después de 3 meses de almacenamiento a 40°C. Los datos presentados en la Tabla 4 se traducen en composiciones que contienen mesalamina y butirato de sodio que tienen una vida útil de al menos aproximadamente 18 meses en condiciones de almacenamiento ambientales.

REIVINDICACIONES

1. Una solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, que comprende
 - a) de 0,1 mg a 10 mg de budesonida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - b) de 5 mg a 150 mg de cromoglicato o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 5 c) de 5 mg a 25 mg de un agente antioxidante;
- d) de 5 mg a 50 mg de ácido benzoico; y
- e) un fluido farmacéuticamente aceptable, que comprende:
 - i) de 20% (v/v) a 90% (v/v) de propilenglicol; y
 - ii) agua.
- 10 2. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde la cantidad de la budesonida es de 2,5 mg a 7,5 mg, preferiblemente la cantidad de la budesonida es aproximadamente 5 mg.
3. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde el cromoglicato es cromoglicato sódico en una cantidad de 30 mg a 125 mg, preferiblemente la cantidad del cromoglicato sódico es aproximadamente 100 mg.
- 15 4. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste en metabisulfito de potasio, metabisulfito de sodio, ácido sulfuroso, ácido ascórbico/iso-ascórbico y sus sales, tioles y mezclas de los mismos, preferiblemente el agente antioxidante es metabisulfito de potasio.
- 20 5. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde la cantidad del agente antioxidante es de 0,2 mg a 20 mg, preferiblemente la cantidad del agente antioxidante es aproximadamente 10 mg.
6. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde la cantidad de ácido benzoico es de 0,2 mg a 50 mg, preferiblemente la cantidad de ácido benzoico es aproximadamente 10 mg.
- 25 7. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde el fluido farmacéuticamente aceptable comprende de 30% (v/v) a 75% (v/v) de propilenglicol, preferiblemente el fluido farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 50% (v/v) de propilenglicol.
8. La solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, que comprende además un eliminador de radicales libres o eliminador de metales, preferiblemente el eliminador de metales se selecciona del grupo que consiste en EDTA y ácido lactobiónico.
- 30 9. Una solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, que comprende
 - a) aproximadamente 5 mg de budesonida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - b) aproximadamente 100 mg de cromoglicato sódico;
 - c) aproximadamente 10 mg de metabisulfito de potasio;
 - d) aproximadamente 10 mg de ácido benzoico; y
- 35 e) un fluido farmacéuticamente aceptable que comprende:
 - i) aproximadamente 50% (v/v) de propilenglicol; y
 - ii) agua.
10. Una solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1, en donde la cantidad de productos de degradación totales en la solución después de 3 meses a 40°C es menos del 5%.
- 40 11. Un kit para uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa, que comprende:
 - a) un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la solución que contiene budesonida estable a largo plazo de la reivindicación 1; y
 - b) un segundo recipiente que comprende:

- i) de 50 mg a 5000 mg de mesalamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) de 5 milimoles a 50 milimoles de butirato de sodio;
 - iii) de 75 mg a 150 mg de ácido cítrico;
 - iv) de 40 mg a 80 mg de metabisulfito de potasio;
 - 5 v) de 150 mg a 250 mg de benzoato de sodio;
 - vi) de 40 mg a 70 mg de EDTA;
 - vii) de 500 mg a 1,5 g de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa; y
 - viii) agua.
12. Un kit para uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa, que comprende:
- 10 a) un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la solución que contiene budesonida, estable a largo plazo, de la reivindicación 1;
 - b) un segundo recipiente que comprende:
 - i) de 50 mg a 5000 mg de mesalamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) de 5 milimoles a 50 milimoles de butirato de sodio;
 - 15 iii) de 75 mg a 150 mg de ácido cítrico;
 - iv) de 40 mg a 80 mg de metabisulfito de potasio;
 - v) de 150 mg a 250 mg de benzoato de sodio;
 - vi) de 40 mg a 70 mg de EDTA;
 - vii) de 500 mg a 1,5 g de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa; y
 - 20 viii) agua; y
 - c) un tercer recipiente que comprende de 100 mg a 1000 mg de ácido lipoico.
13. El kit para uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa, que comprende:
- a) un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la solución que contiene budesonida estable a largo plazo de la reivindicación 1,
 - 25 b) un segundo recipiente que comprende:
 - i) de 50 mg a 5000 mg de mesalamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) de 75 mg a 150 mg de ácido cítrico;
 - iii) de 40 mg a 80 mg de metabisulfito de potasio;
 - iv) de 150 mg a 250 mg de benzoato de sodio;
 - 30 v) de 40 mg a 70 mg de EDTA;
 - vi) de 500 mg a 1,5 g de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa; y
 - vii) agua; y
 - c) un tercer recipiente que comprende:
 - i) de 5 milimoles a 50 milimoles de butirato de sodio; y
 - 35 ii) agua.
14. Un kit para uso en el tratamiento de la colitis ulcerosa, que comprende:
- a) un primer recipiente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la solución que contiene budesonida estable a largo plazo de la reivindicación 1,

- b) un segundo recipiente que comprende:
- i) de 50 mg a 5000 mg de mesalamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 - ii) de 75 mg a 150 mg de ácido cítrico;
 - iii) de 40 mg a 80 mg de metabisulfito de potasio;
 - 5 iv) de 150 mg a 250 mg de benzoato de sodio;
 - v) de 40 mg a 70 mg de EDTA;
 - vi) de 500 mg a 1,5 g de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa; y
 - vii) agua;
- c) un tercer recipiente que comprende;
- 10 i) de 5 milimoles a 50 milimoles de butirato de sodio; y
- ii) agua; y
- d) un cuarto recipiente que comprende de 100 mg a 1000 mg de ácido lipoico.
15. El kit de la reivindicación 12 o de la reivindicación 14, en donde el ácido lipoico es ácido alfa lipoico o ácido R-dihidro-lipoico.