SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-287528- -00011-0000
Fecha: 2015-10-09 16:40:01 Dep: 2020 DIR NUEVASCF
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-241551- -00000-0000
Fecha: 2015-10-09 16:40:01 Dep: 2020 DIR NUEVASCF
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 114

Industria y
SUPERINTI

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** Composiciones estables de povidona yodada con esteroides o antiinflamatorios no esteroidales

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** Foresight Biotherapeutics INC

DOMICILIO Estados Unidos de America

74. **APODERADO** Jesus Mendez Bermudez

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Calle 83A # 23-90

(FORMA P-10)

209984-Imprenta Nacional de Colombia-2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-287528- -00011-0000
Fecha: 2015-10-09 16:40:01 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIOS
No. 15-241551- -00000-0000
Fecha: 2015-10-09 16:40:01 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 114

DIRECCIÓN DE NUEV
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y F

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **Division** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

Foresight Biotherapeutics INC.
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: ☐C.C. ☐C.E. ☐NIT ☒Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular		Ciudad
Estados Unidos de América	50 W. 57th St., 15th Floor, New York, NY 10019, US		NEW YORK
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	
notificaciones@wolfmendez.com	6235828	6235828	

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Méndez Bermúdez Jesús M. **13.491.525** **99.678**
Apellidos y Nombre **Documento de identificación** **Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 83ª No. 23-90		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@wolfmendez.com	6235828	6235828

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ _____ _____ De: _____ A: _____	Expediente: 13-287.528 De: _____ A: _____	Expediente_____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No_____ **Fecha** DD / MM / AA

6. Anexos

- [-] Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- [-] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos JESÚS MÉNDEZ	Firma
C.C 13491528	Tarjeta Profesional

COMPOSICIONES ESTABLES DE POVIDONA YODADA CON ESTEROIDES O ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

ANTECEDENTES

Los corticosteroides tópicos son utilizados rutinariamente para controlar la inflamación ocular. Sus mecanismos de acción involucran la inhibición de la respuesta inmune y la subsiguiente destrucción del tejido que la inflamación exuberante puede causar. El corticosteroide tiene el efecto colateral no deseado de limitar la capacidad intrínseca del cuerpo de pelear contra la infecciones. De hecho, el uso inoportuno de esteroides puede empeorar el curso de una infección secundario de micobacterias, virus u hongos. Así, el uso de un medicamento combinado de antimicrobianos y esteroides en infecciones oculares solo se recomienda bajo observación cuidadosa de un oftalmólogo entrenado debido a estos riesgos significativos. De hecho, TOBRADEX (Alcon), el fármaco de combinación antimicrobiano con esteroides oftálmico más comúnmente prescrito, lista específicamente como contraindicaciones absolutas de uso 'la enfermedad viral de la córnea y conjuntiva, infección micobateriana, e infección fúngica'. Claramente, estos fármacos de combinación no fueron diseñados para ser usados en casos de conjuntivitis infecciona en los cuales la infección bacteriana no puede ser confirmada.

En la Patente Estadounidense 7.767.217, se muestra que bajo ciertas condiciones específicas, la dexametasona puede ser combinada con povidona yodada (PVP-I) para formar una composición farmacéutica de antimicrobiano-esteroide efectiva. Sin embargo, también se muestra que la mayoría de las preparaciones que combinan PVP-I (o yodo) con un esteroide sufren de inestabilidad debido, en parte, a la reactividad del yodo con el esteroide. De

hecho, la patente Estadounidense 3.886.268 demuestra la bien conocida inestabilidad de las combinaciones de esteroide y yodo.

BREVE RESUMEN

En una modalidad, descrita aquí se da una composición oftálmica adecuada para administración tópica a un ojo, efectiva para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por microorganismos o un desorden de al menos un tejido del ojo, que comprende povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10%, y un esteroide seleccionado del grupo que consiste de acetato de prednisolona, loteprednol, etabonato, difluprednato, acetato de hidrocortisona, y combinaciones de estos.

En una modalidad, la povidona yodada está entre 0,1% y 2,5% en peso. En una modalidad, la povidona yodada está entre 0,5% y 2% en peso. En una modalidad, el peso total de la povidona yodada y el esteroide está entre 0,1% y 4,5% en la solución. En una modalidad, el esteroide está en una concentración entre 0,01% y 2%. En una modalidad, el esteroide está en una concentración entre 0,05% y 1%.

En una modalidad, se describe aquí una composición farmacéutica que comprende povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10% y un esteroide seleccionado del grupo que consiste de prednisolona, loteprednol, etabonato, difluprednato, acetato de hidrocortisona, y combinaciones de estos, en donde el esteroide está en una concentración entre 0,05% y 1%. En una modalidad, la povidona yodada está en una concentración alrededor de 0,4%. En una modalidad, el esteroide está en una concentración seleccionada del grupo entre cerca de 0,1%, cerca de 0,05% y cerca de 0,005%.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende además un anestésico tópico que alivia el dolor. En una modalidad, un anestésico tópico es

seleccionado del grupo que consiste de proparacaína, lidocaína, tetracaína y una combinación de estos.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende además un promotor de penetración que promueve la penetración de la povidona yodada dentro de los tejidos oculares. En una modalidad, un promotor de penetración es un anestésico tópico.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende además un preservativo antimicrobiano. En una modalidad, el preservativo antimicrobiano se selecciona del grupo que consiste de cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, feniletil alcohol, EDTA, ácido sórbico, Onamer M y combinaciones de estos. En una modalidad, el preservativo antimicrobiano está en una concentración de cerca de 0,001% a 1,0% en peso de dicha solución.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende además un cosolvente/tensoactivo. En una modalidad, el cosolvente/tensoactivo se selecciona del grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F.84, Pluronic F-103, ciclodextrina, tiloxapol y una combinación de estos. En una modalidad, el cosolvente/tensoactivo está en una concentración de cerca de 0,01% a 2% en peso en dicha composición.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende además un agente que incrementa la viscosidad. En una modalidad, el agente que incrementa la viscosidad se selecciona del grupo que consiste de alcohol de polivinilo, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, y una combinación de estos. En una modalidad, el agente que incrementa la viscosidad está en una concentración entre cerca de 0,01% a 2% en peso en dicha solución.

En una modalidad, una composición oftálmica adecuada para administración tópica a un ojo, efectiva para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por microorganismos o un desorden de al menos un tejido del ojo, comprende povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10%, y bromfenaco. En una modalidad, una composición oftálmica comprende:

0,3% a 1% (p/p) de complejo polivinilpirrolidinona-yodo;

0,05% a 2% (p/p) de bromfenaco;

0,005% a 0.02% (p/p) de EDTA;

0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio;

0,02 a 0,1% (p/p) tiloxapol;

0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y

0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa.

En una modalidad, una composición oftálmica está en la forma de una solución, suspensión, emulsión, ungüento, crema, gel, o un vehículo de liberación controlada o liberación sostenida.

En una modalidad, un microorganismo, que es tratado o prevenido mediante profilaxis al usar una composición como la abarcada en la presente invención, se selecciona del grupo que consiste de bacterias, virus, hongos y amebas. En un aspecto, la bacteria es una micobacteria.

En una modalidad, un desorden, que es tratado usando una composición como la abarcada en la presente invención, es seleccionado del grupo que consiste de una infección por microorganismos en al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerativa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes.

En una modalidad, una composición oftálmica es usada para la profilaxis de una infección después de una abrasión corneal o cirugía ocular.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende:

0,3% a 1% (p/p) de complejo polivinilpirrolidinona-yodo;

0,05% a 2% (p/p) de esteroide;

0,005% a 0.02% (p/p) de EDTA;

0,01 a 0,5% (p/p) de cloruro de sodio;

0,02 a 0,1% (p/p) tiloxapol;

0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sodio; y

0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulosa.

En donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste de acetato de prednisolona, loteprednol, etabonato, difluprednato, acetato de hidrocortisona, y combinaciones de estos.

En una modalidad, una composición oftálmica comprende:

0,4% (p/p) de complejo polivinilpirrolidinona-yodo;

0,1% (p/p) de esteroide;

0,01% (p/p) de EDTA;

0,3% (p/p) de sal de cloruro de sodio;

0,05% (p/p) tiloxapol;

0,2% (p/p) de sulfato de sodio; y

0,25% (p/p) de hidroxietilcelulosa.

En donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste de acetato de prednisolona, loteprednol, etabonato, difluprednato, acetato de hidrocortisona, y combinaciones de estos.

En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 95% de su polivinilpirrolidinona yodada y 95% de su esteroide después de un periodo de 1 mes. En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 90% de su polivinilpirrolidinona yodada y 90% de su esteroide después de un periodo de 3 mes. En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 90% de su polivinilpirrolidinona yodada y 90% de su esteroide después de un periodo de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 95% de su polivinilpirrolidinona yodada y 95% de su NSAID después de un periodo de 1 mes. En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 90% de su polivinilpirrolidinona yodada y 90% de su NSAID después de un periodo de 3 mes. En una modalidad, una composición oftálmica retiene el 90% de su polivinilpirrolidinona yodada y 90% de su NSAID después de un periodo de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un esteroide retiene el 89% de su PVP-I después de un periodo de 1 mes, cerca del 90% de su PVP-I después de un período de un mes, cerca del 91% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 92% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 93% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 94% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 95% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 96% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 97% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 98% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 99% de su PVP-I después de un período de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un NSAID retiene el 89% de su PVP-I después de un periodo de 1 mes, cerca del 90% de su PVP-I después de un período de un mes, cerca del 91% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 92% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 93% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 94% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 95% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 96% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 97% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 98% de su PVP-I después de un período de 1 mes, cerca del 99% de su PVP-I después de un período de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un esteroide retiene el 89% de su PVP-I después de un periodo de 3 meses, cerca del 90% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 91% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 92% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 93% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 94% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 95% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 96% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 97% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 98% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 99% de su PVP-I después de un período de 3 meses.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un NSAID retiene el 89% de su PVP-I después de un periodo de 3 meses, cerca del 90% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 91% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 92% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 93% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 94% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 95% de su PVP-I después de un período de 3

meses, cerca del 96% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 97% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 98% de su PVP-I después de un período de 3 meses, cerca del 99% de su PVP-I después de un período de 3 meses.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un esteroide retiene el 89% de su al menos un esteroide después de un periodo de 1 mes, cerca del 90% de su al menos un esteroide después de un período de un mes, cerca del 91% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 92% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 93% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 94% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 95% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 96% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 97% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 98% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes, cerca del 99% de su al menos un esteroide después de un período de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende polivinilpirrolidinona yodada (PVP-I) y al menos un esteroide retiene el 89% de su al menos un NSAID después de un periodo de 1 mes, cerca del 90% de su al menos un NSAID después de un período de un mes, cerca del 91% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 92% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 93% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 94% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 95% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 96% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 97% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes, cerca del 98% de su al menos un NSAID

después de un período de 1 mes, cerca del 99% de su al menos un NSAID después de un período de 1 mes.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende PVP-I y al menos un esteroide retiene el 89% de su al menos un esteroide después de un periodo de 3 meses, cerca del 90% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 91% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 92% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 93% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 94% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 95% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 96% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 97% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 98% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses, cerca del 99% de su al menos un esteroide después de un período de 3 meses.

En una modalidad, una composición oftálmica que comprende PVP-I y al menos un NSAID retiene el 89% de su al menos un NSAID después de un periodo de 3 meses, cerca del 90% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 91% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 92% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 93% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 94% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 95% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 96% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 97% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 98% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses, cerca del 99% de su al menos un NSAID después de un período de 3 meses.

En una modalidad, una composición oftálmica es una solución acuosa.

En una modalidad, se suministra un método para tratar y/o la profilaxis de un desorden ocular o de una infección por un microorganismo de al menos un tejido ocular que comprende la etapa de administrar una o más dosis de una composición oftálmica descrita aquí al ojo. En una modalidad, la profilaxis es profilaxis de una infección luego de efectuar una abrasión ocular o una cirugía ocular. En una modalidad, el desorden ocular se selecciona del grupo que consiste de una infección por microorganismos en al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerativa, queratitis epitelial, queratitis estromal y queratitis relacionada con el virus del herpes. En una modalidad, el microorganismo es una bacteria, virus, hongos y amebas. En un aspecto, la bacteria es una micobacteria.

En una modalidad, en un método de tratamiento, la suma de la povidona yodada y el esteroide está entre 0,001 mg a 5 mg por dosis. En una modalidad, en un método de tratamiento, cada dosis esta entre 10 microlitros a 200 microlitros. En una modalidad, en un método de tratamiento, cada dosis está entre 50 microlitros a 80 microlitros, En una modalidad, en un método de tratamiento, la etapa de administrar comprende administrar una composición descrita aquí a un ojo una a cuatro veces al día. En una modalidad, en un método de tratamiento, la etapa de administrar comprende administrar una composición descrita aquí a un ojo entre una a veinticuatro veces al día. En una modalidad, en un método de tratamiento, el método incluye almacenar la composición durante al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, o al menos 1 año antes de la etapa de administrar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una imagen que ilustra los datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del fosfato de dexametasona.

La Figura 2 es una imagen que ilustra los datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del acetato de prednisolona.

La Figura 3 es una imagen que ilustra los datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del etabonato de lotoprednol.

La Figura 4 es una imagen que ilustra los datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del difluprednato.

La Figura 5 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del PVP-I a una concentración de 200 µg/mL para el fosfato de dexametasona sodio.

La Figura 6 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para el Día 0.

La Figura 7 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio.

La Figura 8 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para dos semanas.

La Figura 9 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para dos semanas.

La Figura 10 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes.

La Figura 11 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes.

La Figura 12 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV (expandidos) del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes.

La Figura 13 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV (expandidos) del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes.

La Figura 14 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en referencia a muestras estándar.

La Figura 15 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I.

La Figura 16 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I.

La Figura 17 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 20 µg/mL para el acetato de prednisolona.

La Figura 18 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para el Día 0.

La Figura 19 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para el Día 0.

La Figura 20 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para dos semanas.

La Figura 21 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para dos semanas.

La Figura 22 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para un mes.

La Figura 23 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para un mes.

La Figura 24 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en referencia a muestras estándar.

La Figura 25 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I.

La Figura 26 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I.

La Figura 27 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 40 µg/mL para el etabonato de loteprednol.

La Figura 28 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para el Día 0.

La Figura 29 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para el Día 0.

La Figura 30 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para dos semanas.

La Figura 31 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para dos semanas.

La Figura 32 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para un mes.

La Figura 33 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para un mes.

La Figura 34 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol en referencia a muestras estándar.

La Figura 35 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I.

La Figura 36 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I.

La Figura 37 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 400 µg/mL para el difluprednato.

La Figura 38 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para el Día 0.

La Figura 39 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para el Día 0.

La Figura 40 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para dos semanas.

La Figura 41 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para dos semanas.

La Figura 42 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para un mes.

La Figura 43 es una imagen que ilustra los cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para un mes.

La Figura 44 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del difluprednato en referencia a muestras estándar.

La Figura 45 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del difluprednato en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I.

La Figura 46 es una imagen que ilustra los cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del difluprednato en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I.

DESCRIPCION DETALLADA

Es conocido que el yodo, incluyendo las preparaciones de PVP-I, reacciona químicamente con diversos esteroides cuando se le combina con un esteroide, lo que resulta en una composición inestable, debido en parte a la reactividad de yodo con el esteroide. la patente Estadounidense 3.886.268 demuestra la bien conocida inestabilidad de las combinaciones de esteroide y yodo. También se conoce que ciertos compuestos antiinflamatorios no esteroidales ("NSAID") también reaccionan con el yodo. Sin embargo, la Patente Estadounidense 7.767.217, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad, muestra que bajo ciertas condiciones específicas, la dexametasona, por ejemplo, puede ser combinada con PVP-I para formar una composición farmacéutica de antimicrobiano- esteroide efectiva. La solicitud de patente provisional Estadounidense No. 61/485.475, de la cual la presente solicitud reclama prioridad, también se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Composiciones

En una modalidad, las composiciones divulgadas aquí comprenden PVP-I y un esteroide. En una modalidad, las composiciones divulgadas aquí comprenden PVP-I y un NSAID. En otra modalidad, una composición divulgada aquí es una composición farmacéutica. En otra modalidad, una composición divulgada aquí es una composición oftálmica.

La invención suministra, en parte, composiciones que comprenden PVP-I en el rango entre cerca de 0,01% a cerca de 10% (peso/peso o peso/volumen) y un esteroide en una concentración entre cerca de 0,001% a cerca de 10%. La invención también suministra, en parte, composiciones oftálmicas que comprenden povidona yodada en el rango entre cerca de 0,01% a cerca de 10% (peso/peso o peso/volumen) y una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide en una concentración entre cerca de 0,001% a cerca de 10%. La invención suministra, en parte, composiciones que comprenden PVP-I en el rango entre cerca de 0,01% a cerca de 10% (peso/peso o peso/volumen) y un NSAID en una concentración entre cerca de 0,001% a cerca de 10%. La invención también suministra, en parte, composiciones oftálmicas que comprenden povidona yodada en el rango entre cerca de 0,01% a cerca de 10% (peso/peso o peso/volumen) y una cantidad terapéuticamente efectiva de un NSAID en una concentración entre cerca de 0,001% a cerca de 10%.

La afinidad del yodo libre para reaccionar con los grupos funcionales –OH, -SH y –NH está bien descrita en la literatura y forma la base para la actividad antimicrobiana de las soluciones que contienen yodo (Rackur H.J. Hosp. Infect. 1985; 6: 13-23, y las referencias en este). La dexametasona, (9-fluoro-11.beta., 17, 21-trihidroxi-16.alfa.-metilpregna-1, 4-diene-3, 20-diona) por ejemplo, contiene tres de tales partes (-OH) en las posiciones 11, 17 y 21. La persona versada en la materia concluiría que estos grupos hidroxilo estarían propensos a reacciones de sustitución covalente por el yodo libre generado en la reacción de equilibrio de la solución descrita antes para la PVP-I.

Al preparar las composiciones presentes, se llevaron a cabo experimentos de combinaciones de varios esteroides y PVP-I, al igual que combinaciones de varios NSAID y PVP-I. Se observó que muchas formulaciones no fueron exitosas debido a la rápida reacción entre el PVP-I y el esteroide agregado. Fue sorprendente descubrir que soluciones separadas de PVP-I y acetato de

prednisolona, PVP-I y etabonato de loteprednol, PVP-I y acetato de hidrocortisona, y PVP-I y difluprednato demostraron una estabilidad inesperada, con base el lo que se conocía en el estado de la técnica. También fue sorprendente descubrir que soluciones de PVP-I y bromfenaco demostraron una estabilidad inesperada, con base en el conocimiento previo de la técnica. En una modalidad, una combinación de PVP-I y uno de los esteroides o NSAID identificados antes cada una permaneció estable durante un mes o más tiempo.

En una modalidad, una composición comprende PVP-I y acetato de prednisolona. En otra modalidad, una composición es una composición farmacéutica que comprende PVP-I y acetato de prednisolona. En otra modalidad, una composición es una preparación oftálmica que comprende PVP-I y acetato de prednisolona.

En una modalidad, una composición comprende PVP-I y etabonato de loteprednol. En otra modalidad, una composición es una composición farmacéutica que comprende PVP-I y etabonato de loteprednol. En otra modalidad, una composición es una preparación oftálmica que comprende PVP-I y etabonato de loteprednol.

En una modalidad, una composición comprende PVP-I y acetato de hidrocortisona. En otra modalidad, una composición es una composición farmacéutica que comprende PVP-I y acetato de hidrocortisona. En otra modalidad, una composición es una preparación oftálmica que comprende PVP-I y acetato de hidrocortisona.

En una modalidad, una composición comprende PVP-I y difluprednato. En otra modalidad, una composición es una composición farmacéutica que comprende PVP-I y difluprednato. En otra modalidad, una composición es una preparación oftálmica que comprende PVP-I y difluprednato.

En una modalidad, una composición comprende PVP-I y bromfenaco. En otra modalidad, una composición es una composición farmacéutica que comprende PVP-I y bromfenaco. En otra modalidad, una composición es una preparación oftálmica que comprende PVP-I y bromfenaco.

Los porcentajes de los componentes de las composiciones se suministran aquí en peso/peso (p/p), a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, 0,6% de PVP-I indica 0.6% de PVP-I en peso, con respecto al peso total del 100% para una composición.

En una modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración en el rango entre cerca de 0,1% a cerca de 2,5%. En otra modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración en el rango entre cerca de 0,2% a cerca de 1,5%, y en otra modalidad, entre 0,3% a cerca de 1,0%. En una modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración en el rango entre cerca de 0,2% a cerca de 2,0%, cerca de 0,3% a cerca de 1,5%, cerca de 0,36% a cerca de 1,0%, y cerca de 0,4% a cerca de 0,75%. En una modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración cerca de 0,05%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9% o cerca de 1,0%. En una modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75%, 0,8%, 0,85%, 0,9%, 0,95% o 1,0%. En otra modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración cerca de 2%, cerca de 3%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6%, cerca de 7%, cerca de 8%, cerca de 9% o cerca de 10%. En otra modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración cerca de 2% o menos, cerca de 3% o menos, cerca de 4% o menos, cerca de 5% o menos, cerca de 6% o menos, cerca de 7% o menos, cerca

de 8% o menos, cerca de 9% o menos o cerca de 10% o menos. En otra modalidad, una composición comprende povidona yodada (PVP-I) en una concentración cerca de 1% o más, cerca de 2% o más, cerca de 3% o más, cerca de 4% o más, cerca de 5% o más, cerca de 6% o más, cerca de 7% o más, cerca de 8% o más, cerca de 9% o más o cerca de 10% o más. En otra modalidad, una composición comprende PVP-I en una concentración de 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10%.

Las composiciones descritas aquí comprenden uno o más esteroides. Dichos esteroides incluyen, sin limitarse a, dexametasona, dexametasona alcohol, dexametasona sodio fosfato, acetato de flurometalona, acetato de fluormetalona, flurometalona alcohol, etabonato de lotoprednol, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona sodio, difluprednato, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida trometamina, y combinaciones de estos. En una modalidad, un esteroide está presente en la composición o preparación a un nivel de 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, o 2,0%. En una modalidad, un esteroide está presente en la composición o preparación a un nivel de cerca de 0,001%, cerca de 0,002%, cerca de 0,003%, cerca de 0,004%, cerca de 0,005%, cerca de 0,006%, cerca de 0,007%, cerca de 0,008%, cerca de 0,009%, cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1,0%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, o cerca de 2,0%. En una modalidad, un esteroide está presente en la composición o preparación a un

nivel de cerca de 0,001% o menos, cerca de 0,002% o menos, cerca de 0,003% o menos, cerca de 0,004% o menos, cerca de 0,005% o menos, cerca de 0,006% o menos, cerca de 0,007% o menos, cerca de 0,008% o menos, cerca de 0,009% o menos, cerca de 0,01% o menos, cerca de 0,02% o menos, cerca de 0,03% o menos, cerca de 0,04% o menos, cerca de 0,05% o menos, cerca de 0,06% o menos, cerca de 0,07% o menos, cerca de 0,08% o menos, cerca de 0,09% o menos, cerca de 0,1% o menos, cerca de 0,2% o menos, cerca de 0,3% o menos, cerca de 0,4% o menos, cerca de 0,5% o menos, cerca de 0,6% o menos, cerca de 0,7% o menos, cerca de 0,8% o menos, cerca de 0,9% o menos, cerca de 1,0% o menos, cerca de 1,1% o menos, cerca de 1,2% o menos, cerca de 1,3% o menos, cerca de 1,4% o menos, cerca de 1,5% o menos, cerca de 1,6% o menos, cerca de 1,7% o menos, cerca de 1,8% o menos, cerca de 1,9% o menos, o cerca de 2,0% o menos. En una modalidad, un esteroide está presente en la composición o preparación a un nivel de cerca de 0,001% o más, cerca de 0,002% o más, cerca de 0,003% o más, cerca de 0,004% o más, cerca de 0,005% o más, cerca de 0,006% o más, cerca de 0,007% o más, cerca de 0,008% o más, cerca de 0,009% o más, cerca de 0,01% o más, cerca de 0,02% o más, cerca de 0,03% o más, cerca de 0,04% o más, cerca de 0,05% o más, cerca de 0,06% o más, cerca de 0,07% o más, cerca de 0,08% o más, cerca de 0,09% o más, cerca de 0,1% o más, cerca de 0,2% o más, cerca de 0,3% o más, cerca de 0,4% o más, cerca de 0,5% o más, cerca de 0,6% o más, cerca de 0,7% o más, cerca de 0,8% o más, cerca de 0,9% o más, cerca de 1,0% o más, cerca de 1,1% o más, cerca de 1,2% o más, cerca de 1,3% o más, cerca de 1,4% o más, cerca de 1,5% o más, cerca de 1,6% o más, cerca de 1,7% o más, cerca de 1,8% o más, cerca de 1,9% o más, o cerca de 2,0% o más.

Las composiciones descritas aquí comprenden uno o más NSAIDs. Dichos NSAIDs incluyen, sin limitarse a, bromfenaco, cetorolac, nepafenaco, fumarato de

cetotifeno, diclofenaco sodio, flurbiprofeno sodio, cetorlac trometamina, suprofeno, celecoxib, naproxeno, rofecoxib, y cualesquier combinaciones de estos. En una modalidad, un NSAID está presente en la composición a un nivel de 0,001% a cerca de 10%. En una modalidad, un NSAID está presente en la composición o en la preparación a un nivel de 0,001%, 0,002%, 0,003%, 0,004%, 0,005%, 0,006%, 0,007%, 0,008%, 0,009%, 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, o 2,0%. En una modalidad, un NSAID está presente en la composición o preparación a un nivel de cerca de 0,001%, cerca de 0,002%, cerca de 0,003%, cerca de 0,004%, cerca de 0,005%, cerca de 0,006%, cerca de 0,007%, cerca de 0,008%, cerca de 0,009%, cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1,0%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, o cerca de 2,0%. En una modalidad, un NSAID está presente en la composición o preparación a un nivel de cerca de 0,001% o menos, cerca de 0,002% o menos, cerca de 0,003% o menos, cerca de 0,004% o menos, cerca de 0,005% o menos, cerca de 0,006% o menos, cerca de 0,007% o menos, cerca de 0,008% o menos, cerca de 0,009% o menos, cerca de 0,01% o menos, cerca de 0,02% o menos, cerca de 0,03% o menos, cerca de 0,04% o menos, cerca de 0,05% o menos, cerca de 0,06% o menos, cerca de 0,07% o menos, cerca de 0,08% o menos, cerca de 0,09% o menos, cerca de 0,1% o menos, cerca de 0,2% o menos, cerca de 0,3% o menos, cerca de 0,4% o menos, cerca de 0,5% o menos, cerca de 0,6% o menos, cerca de 0,7% o menos, cerca de 0,8% o menos, cerca de 0,9% o menos, cerca de 1,0% o menos, cerca de 1,1% o menos, cerca de 1,2% o menos, cerca de 1,3% o menos, cerca de 1,4% o menos, cerca de 1,5% o menos, cerca de 1,6% o menos, cerca

de 1,7% o menos, cerca de 1,8% o menos, cerca de 1,9% o menos, o cerca de 2,0% o menos. En una modalidad, un NSAID está presente en la composición o preparación a un nivel de cerca de 0,001% o más, cerca de 0,002% o más, cerca de 0,003% o más, cerca de 0,004% o más, cerca de 0,005% o más, cerca de 0,006% o más, cerca de 0,007% o más, cerca de 0,008% o más, cerca de 0,009% o más, cerca de 0,01% o más, cerca de 0,02% o más, cerca de 0,03% o más, cerca de 0,04% o más, cerca de 0,05% o más, cerca de 0,06% o más, cerca de 0,07% o más, cerca de 0,08% o más, cerca de 0,09% o más, cerca de 0,1% o más, cerca de 0,2% o más, cerca de 0,3% o más, cerca de 0,4% o más, cerca de 0,5% o más, cerca de 0,6% o más, cerca de 0,7% o más, cerca de 0,8% o más, cerca de 0,9% o más, cerca de 1,0% o más, cerca de 1,1% o más, cerca de 1,2% o más, cerca de 1,3% o más, cerca de 1,4% o más, cerca de 1,5% o más, cerca de 1,6% o más, cerca de 1,7% o más, cerca de 1,8% o más, cerca de 1,9% o más, o cerca de 2,0% o más.

Las composiciones divulgadas aquí pueden ser administradas como soluciones, suspensiones, emulsiones (dispersiones), geles, cremas, o ungüentos en un vehículo oftálmicamente adecuado. En cualquiera de las composiciones de esta divulgación para administración tópica, tal como administración tópica en el ojo, las mezclas son formuladas preferiblemente como soluciones acuosas a un pH entre 3,5 a 6,5. Preferencialmente el pH se ajusta entre 4 y 5. Este rango de pH puede ser logrado mediante agregar ácidos o bases a la solución.

En una modalidad, una composición oftálmica puede comprender un co-solvente opcional. En otra modalidad, la solubilidad de los componentes de las presentes composiciones se puede mejorar mediante un tensoactivo u otro co-solvente apropiado en la composición. Tales co-solventes o tensoactivos incluyen polisorbato -20, -60, y -80, un tensoactivo de polioxietileno/polioxipropileno (por ejemplo, Pluronic F-68, F-84 y P-103), ciclodextrina, tiloxapol, PEG 35 Aceite de ricino (Cremophor EL), Estearato de polioxilo 40 (Myrj 52), otros agentes

conocidos por aquellos versados en la técnica, o una combinación de estos. Típicamente, tales co-solventes están presentes en un nivel de cerca de 0,01% a cerca de 2% en peso. En una modalidad, un co-solvente está presente a un nivel de cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1,0%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, o cerca de 2,0%.

En una modalidad, una composición puede comprender un agente opcional que puede incrementar la viscosidad. Como lo podrá entender un artesano versado cuando conoce la presente divulgación, puede ser deseable incrementar la viscosidad por encima de aquella de una simple solución acuosa para poder incrementar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en el suministro de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o para de otra manera mejorar la formulación oftálmica. Tales agentes que mejoran la viscosidad incluyen, sin limitarse a, polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, otros agentes conocidos por aquellos versados en la técnica, o cualquier combinación de los anteriores. Tales agentes son típicamente empleados en un nivel de cerca de 0,01% a cerca de 2% en peso. En una modalidad, tales agentes opcionales están presentes a un nivel de cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1,0%, cerca de 1,1%, cerca de

1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, o cerca de 2,0%.

En otro aspecto, las composiciones pueden comprender agentes bioadhesivos, para poder incrementar el tiempo de retención del gradiente de fármaco sobre un sustrato biológico. Los agentes bioadhesivos incluyen, sin limitarse a, polivinilopirrolidona (PVP), goma de xantano, goma de algarroba, goma de acacia, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), alginato de sodio, pectina, gelatina, carbómero, polivinilalcohol, goma de gelano, tragacanto, acacia, y sodio carboximetil celulosa, al igual que otros agentes conocidos por aquellos versados en la técnica, o cualquier combinación de estos.

En otra mofdalidad, las composiciones de la invención pueden comprender agentes viscoelásticos tales como metil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, polivinil alcohol, dextrán, sulfato de chondroitina y sales de estos, y ácido hialurónico y sales de este.

En una modalidad, una composición oftálmica puede además comprender uno o más de (1) un mejorador de la penetración el cual mejora la penetración de la povidona yodada dentro de los tejidos del ojo (este puede ser un anestésico tópico), (2) un co-solvente o un agente tensoactivo no iónico – tensoactivo, que, por ejemplo, pueda estar entre 0,01% a 2% en peso; (3) un agente que incremente la viscosidad, que, por ejemplo, pueda estar entre 0,01% a 2% en peso; y (4) un vehículo oftálmicamente adecuado.

La composición oftálmica puede estar en la forma de una solución, una suspensión, una emulsión, una preparación, un ungüento, una crema, un gel, o un vehículo de liberación controlada/liberación sostenida. Como ejemplo no limitativo, la composición puede estar en la forma de una solución para lentes de contacto, lavado de ojos, gotas para los ojos, y similares.

Métodos

En una modalidad, las composiciones descritas aquí son útiles para la preparación de y uso como composiciones farmacéuticas. En otra modalidad, las composiciones descritas aquí son útiles para la preparación de y uso como composiciones diferentes a composiciones farmacéuticas.

En una modalidad, las composiciones descritas aquí son útiles para la preparación de y uso como composiciones oftálmicas. En un aspecto, una composición de la invención es útil en el tratamiento de infecciones de la conjuntiva y la córnea. En otro aspecto, la actividad antimicrobiana de amplio espectro de la povidona yodada permite que una composición de la invención sea utilizada para tratar infecciones oculares de la conjuntiva o de la córnea causadas por micobacterias, virus, hongos, y amebas. Adicionalmente la composición es útil en la profilaxis de infecciones de pacientes que se recuperan de una cirugía oftálmica.

En una modalidad, se suministra una composición oftálmica adecuada para administración tópica a un ojo, efectiva para el tratamiento y/o profilaxis de una infección por microorganismos o un desorden de al menos un tejido de los ojos. La profilaxis puede ser, por ejemplo, profilaxis de infecciones luego de una cirugía, profilaxis de una infección después del nacimiento del recién nacido, o profilaxis por un contacto accidental con material contaminante. Un contacto accidental con material contaminante puede ocurrir, por ejemplo, durante la cirugía o durante el procesamiento de alimentos.

En un aspecto, la composición oftálmica puede ser usada para el tratamiento y/ profilaxis de una infección por microorganismos. El microorganismo puede ser una bacteria, un virus, un hongo, o una ameba, un parásito, o una combinación de los anteriores. En una modalidad, la bacteria puede ser una micobacteria.

En un aspecto, una composición oftálmica puede ser usada para tratar un desorden tal como, pero sin limitarse a, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerativa, queratitis epitelial, queratitis estromal, queratitis relacionada con el virus del herpes, irregularidad de la superficie ocular, deficiencia de lágrimas, síndrome seco, disfunción de la glándula meibomiana, blefaritis y uveítis. En otro aspecto, una composición oftálmica puede ser usada para la profilaxis de desórdenes tales como conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerativa, queratitis epitelial, queratitis estromal, queratitis relacionada con el virus del herpes, irregularidad de la superficie ocular, deficiencia de lágrimas, síndrome seco, disfunción de la glándula meibomiana, blefaritis y uveítis.

En otra modalidad, la invención está dirigida a un método para tratar y/o profilaxis de un desorden en el ojo o una infección por un microorganismo de al menos un tejido ocular que comprende la etapa de administrar una o más dosis de una composición oftálmica, discutida antes, en el ojo. El desorden del ojo puede ser, por ejemplo, una infección causada por microorganismos en al menos un tejido del ojo, conjuntivitis, abrasión corneal, queratitis infecciosa ulcerativa, queratitis epitelial, queratitis estromal, queratitis relacionada con el virus del herpes, irregularidad de la superficie ocular, deficiencia de lágrimas, síndrome seco, disfunción de la glándula meibomiana y blefaritis. El microorganismo puede ser bacterias (por ejemplo, micobacterias), virus, hongos, o amebas.

En una modalidad, el volumen de la dosis administrada a un sujeto puede estar entre cerca de 10 microlitros y cerca de 200 microlitros, en otra modalidad, entre cerca de 20 microlitros y cerca de 100 microlitros, y en otra modalidad, entre cerca de 50 microlitros y cerca de 80 microlitros, o cerca de una gota por ojo. Dos o más gotas pueden ser agregadas a un ojo. El tratamiento de un ojo puede ser efectuado mediante agregar una sola gota de la composición descrita aquí, o mediante agregar dos o más gotas, según se requiera para lograr el resultado deseado.

En una modalidad, la frecuencia de la administración puede estar entre 1 y 24 veces al día. En una modalidad, la frecuencia de la administración puede estar entre 1 y 48 veces al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede estar entre 2 y 24 veces al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede estar entre 2 y 4 veces al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede ser dos veces al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede ser una vez al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede ser menos de una vez al día. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede ser bajo demanda, a medida que el tratamiento terapéutico se requiera o se desee. En otra modalidad, la frecuencia de la administración puede 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 48, o 96 veces al día.

En una modalidad, una composición descrita aquí es usada para profilaxis y/o tratamiento de un tejido no oftálmico mediante hacer contacto entre el tejido y la composición.

La invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Debe reconocerse que las variaciones basadas en los rasgos inventivos están dentro de las habilidades de la persona versada en la materia, y que el alcance de la invención no debe ser limitado por los ejemplos. Para determinar apropiadamente el alcance de la presente divulgación, una parte interesada debería considerar las reivindicaciones adjuntas aquí, y cualquier equivalente de las mismas. Todas las patentes, solicitudes de patente, y referencias citadas aquí se incorporan por referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

La invención se describe ahora con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se dan con el propósito de ilustración solamente y la invención de

ninguna manera debe ser entendida como limitada a estos ejemplos, sino que debe ser interpretada para abarcar cualquiera y todas las variaciones que se hagan evidentes como resultado de las enseñanzas provistas aquí.

Ejemplo 1: Ensayo de estabilidad para Esteroides Combinados Con Povidona yodada

El objetivo de este estudio fue el de determinar si la povidona yodada (PVP-I) en una concentración de 4 mg/mL (0,4%) reacciona con cualquiera de cuatro esteroides (dexametasona sodio fosfato, acetato de prednisolona, etabonato de loteprednol, y difluprednato), los ingredientes activos, en formulaciones farmacéuticas bajo temperatura ambiente o a 40°C durante un tiempo de un mes.

Una solución oftálmica de dexametasona sodio fosfato (USP, 0.1%) de Alcon Laboratories, una suspensión oftálmica de acetato de prednisolona (USP, 1%) de Alcon Laboratories, una suspensión oftálmica de etabonato de loteprednol (0,5%) de Baush & Lomb, y una emulsión de difluprednato (0,05%) de Sirion Therapeutics fueron usadas en este estudio. La PVP-I fue preparada en agua a un concentración de 100 mg/mL (10%). Un mililitro de la solución, suspensión o emulsión se mezcló con 40 µL de PVP-I al 10% en frascos de vidrio ámbar de 1,5 mL, seguido por el almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C durante dos semanas y un mes. Las muestras resultantes en la presencia de PVP-I fueron analizadas usando HPLC. Los cuatro niveles de esteroides fueron medidos contra las muestras estándar de referencia almacenadas a temperatura ambiente en ausencia de PVP-I (0,4%). Las muestras del ensayo de Estabilidad durante un mes fueron analizadas con la muestra de referencia estándar usando el Método LC-MS/MS en el modo MRM con tres transiciones de ion características para confirmar la identidad de cuatro esteroides en las muestras del ensayo de estabilidad. La presencia de cada uno de los cuatro esteroides en las formulaciones farmacéuticas respectivas ensayadas fue confirmada por LC/UV-

MS y MS/MS. Así, las cuatro formulaciones farmacéuticas pueden ser usadas en el estudio.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0,4%), los niveles de dexametasona fosfato en muestras de dos semanas fueron solamente de 83,04% y 84,57% de aquellos en las muestras en el día 0 a temperatura ambiente y 40°C, respectivamente. Los datos respectivos son 84,24% y 84,09% para el ensayo de un mes, indicando que la dexametasona fosfato no era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las presentes condiciones de ensayo. Tres productos de degradación (D1, D2 y D3) fueron observados.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0,4%), los niveles de acetato de prednisolona en muestras de dos semanas fueron solamente de 99,24% y 99,60% de aquellos en las muestras en el día 0 a temperatura ambiente y 40°C, respectivamente. Los datos respectivos son 95,66% y 96,79% para el ensayo de un mes. Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas intensidades de la respuesta de las masa de iones fueron observados en las muestras de referencia estándar y de ensayos de un mes de estabilidad. Los resultados de los análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el acetato de prednisolona era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones actuales de ensayo.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0,4%), los niveles de etabonato de loteprednol en muestras de dos semanas fueron de 101,43% y 100,07% de aquellos en las muestras en el día 0 a temperatura ambiente y 40°C, respectivamente. Los datos respectivos son 100,72% y 96,02% para el ensayo de un mes. Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas intensidades de la respuesta de las masas de iones fueron observados en las muestras de referencia estándar y de ensayos de un mes de estabilidad. Los resultados de los análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el

etabonato de loteprednol era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones actuales de ensayo.

Después del almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0,4%), los niveles de difluprednato en muestras de dos semanas fueron solamente de 103,23% y 99,30% de aquellos en las muestras en el día 0 a temperatura ambiente y 40°C, respectivamente. Los datos respectivos son 104,47% y 100,24% para el ensayo de un mes. Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas intensidades de la respuesta de las masa de iones fueron observados en las muestras de referencia estándar y de ensayos de un mes de estabilidad. Los resultados de los análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el difluprednato era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones actuales de ensayo.

1. MATERIALES

1.1. Formulaciones farmacéuticas de ensayo

Los cuatro esteroides y sus formulaciones farmacéuticas relacionadas se listan en la Tabla I y la Tabla II.

1.2. Povidona yodada

La POvidona yodada (USP) fue obtenida de Spectrum Chemicals. Lote No. Y fecha de expiración son YQ0429 y Enero 31 de 2011, respectivamente.

1.3. Solventes, Reactivos y Suministros

Agua OmniSolv® fue obtenida de EM Science. El acetonitrilo, el metanol, y el acetato de amonio fueron comprados en Sigma-Aldrich.

1.4. Suministros y Equipo

1.4.1. Suministros

- Pipetas serológicas, Kimble Glass Inc.
- Micropipetas Wiretrol, Drummond® Scientific Company
- Frascos de muestreador automatic, Sun International
- Pipetas automáticas, Gilson

1.4.2. Equipo

- Pesas Sartorius, BP301S, Sartorius Corporation

2. MÉTODOS

2.1. Preparación de las Muestras del Ensayo de Estabilidad

2.1.1. Preparación de la solución de PVP-I (10%, 100 mg/mL)

Pesar 1 g de PVP-I y disolver en 10 mL de agua.

2.1.2. Preparación de las muestras del ensayo de estabilidad

2.1.2.1 Preparación de las muestras de dexametasona sodio fosfato para ensayo de estabilidad

Una alícuota de 1 mL de solución oftálmica (USP, 0,1%) dentro de ocho frascos ámbar para HPLC para dar las siguientes muestras:

dexametasona sodio fosfato- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9.

Se agregó 40 µL de la solución de partida de PVP-I (10%) en las dexametasona sodio fosfato- 3, 4, 5, y 6, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

dexametasona sodio fosfato + PVP-I-3, 4, 5, y 6

Se almacenaron las muestras de dexametasona sodio fosfato + PVP-I-3 y 4 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de dexametasona sodio fosfato + PVP-I-5 y 6 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se agregaron 40 µL de agua en las muestras de dexametasona sodio fosfato-7, 8 y 9, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

Dexametasona sodio fosfato + H_2O-7, 8, y 9

Se almacenaron las muestras de dexametasona sodio fosfato + H_2O-9 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de dexametasona sodio fosfato + H_2O-7 y 8 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se usó la dexametasona sodio fosfato + PVP-I-3 y -5 y la Dexametasona sodio fosfato + H_2O-7 durante dos semanas en el ensayo de estabilidad. Se uso dexametasona sodio fosfato + PVP-I- 4 y -6 y la Dexametasona sodio fosfato + H_2O-8 durante el ensayo de estabilidad de un mes. Se usó la Dexametasona sodio fosfato + H_2O-9 para preparar la referencia estándar.

Se almacenaron las muestras de dexametasona sodio fosfato-1 y 2 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente. En la semana 4, se agregaron 40 µL de PVP-I (10%, recién preparada) y se mezcló bien para dar dexametasona sodio fosfato + PVP-I-1 y 2. Las muestras resultantes se usaron como muestras de tiempo cero para el análisis HPLC.

2.1.2.2. Preparación de las muestras de Acetato de prednisolona para ensayo de estabilidad

Una alícuota de 1 mL de suspensión oftálmica (USP, 1%) dentro de ocho frascos ámbar para HPLC para dar las siguientes muestras:

Acetato de prednisolona- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9.

Se agregó 40 µL de la solución de partida de PVP-I (10%) en las muestras de acetato de prednisolona- 3, 4, 5, y 6, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

Acetato de prednisolona + PVP-I-3, 4, 5, y 6

Se almacenaron las muestras de acetato de prednisolona + PVP-I-3 y 4 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de acetato de prednisolona + PVP-I-5 y 6 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se agregaron 40 µL de agua en las muestras de acetato de prednisolona-7, 8 y 9, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

Acetato de prednisolona + H_2O-7, 8, y 9

Se almacenaron las muestras de Acetato de prednisolona + H_2O-9 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de Acetato de prednisolona + H_2O-7 y 8 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se usó el Acetato de prednisolona + PVP-I-3 y -5 y el Acetato de prednisolona + H_2O-7 durante dos semanas en el ensayo de estabilidad. Se uso Acetato de prednisolona + PVP-I- 4 y -6 y Acetato de prednisolona + H_2O-8 durante el ensayo de estabilidad de un mes. Se usó Acetato de prednisolona + H_2O-9 para preparar la referencia estándar.

Se almacenaron las muestras de Acetato de prednisolona -1 y 2 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente. En la semana 4, se agregaron 40 µL de PVP-I (10%, recién preparada) y se mezcló bien para dar Acetato de prednisolona + PVP-I-1 y 2. Las muestras resultantes se usaron como muestras de tiempo cero para el análisis HPLC.

2.1.2.3. Preparación de las muestras de difluprednato para ensayo de estabilidad

Una alícuota de 1 mL de emulsión oftálmica (0,05%) dentro de ocho frascos ámbar para HPLC para dar las siguientes muestras:

difluprednato - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9.

Se agregó 40 µL de la solución de partida de PVP-I (10%) en las muestras de difluprednato - 3, 4, 5, y 6, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

difluprednato + PVP-I-3, 4, 5, y 6

Se almacenaron las muestras de difluprednato + PVP-I-3 y 4 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de difluprednato + PVP-I-5 y 6 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se agregaron 40 µL de agua en las muestras de difluprednato -7, 8 y 9, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

difluprednato + H_2O-7, 8, y 9

Se almacenaron las muestras de difluprednato + H_2O-9 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de difluprednato + H_2O-7 y 8 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se usó el difluprednato + PVP-I-3 y -5 y el difluprednato + H_2O-7 durante dos semanas en el ensayo de estabilidad. Se usó difluprednato + PVP-I- 4 y -6 y difluprednato + H_2O-8 durante el ensayo de estabilidad de un mes. Se usó el difluprednato + H_2O-9 para preparar la referencia estándar.

Se almacenaron las muestras de difluprednato -1 y 2 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente. En la semana 4, se agregaron 40 µL de PVP-I (10%, recién preparada) y se mezcló bien para dar difluprednato + PVP-I-1 y 2. Las muestras resultantes se usaron como muestras de tiempo cero para el análisis HPLC.

2.1.2.4. Preparación de las muestras de etabonato de loteprednol para ensayo de estabilidad

Una alícuota de 1 mL de solución oftálmica (USP, 0,1%) dentro de ocho frascos ámbar para HPLC para dar las siguientes muestras:

etabonato de loteprednol - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, y 9.

Se agregó 40 µL de la solución de partida de PVP-I (10%) en las muestras de etabonato de loteprednol - 3, 4, 5, y 6, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

etabonato de loteprednol + PVP-I-3, 4, 5, y 6

Se almacenaron las muestras de etabonato de loteprednol + PVP-I-3 y 4 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de etabonato de loteprednol + PVP-I-5 y 6 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se agregaron 40 µL de agua en las muestras de etabonato de loteprednol - 7, 8 y 9, y se mezcló bien para dar las siguientes muestras:

etabonato de loteprednol + H_2O-7, 8, y 9

Se almacenaron las muestras de etabonato de loteprednol + H_2O-9 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente y se almacenaron las muestras de etabonato de loteprednol + H_2O-7 y 8 en una cámara de ensayo de estabilidad a 40°C.

Se usó el etabonato de loteprednol + PVP-I-3 y -5 y el etabonato de loteprednol + H_2O-7 durante dos semanas en el ensayo de estabilidad. Se usó etabonato de loteprednol + PVP-I- 4 y -6 y etabonato de loteprednol + H_2O-8 durante el ensayo de estabilidad de un mes. Se usó etabonato de loteprednol + H_2O-9 para preparar la referencia estándar.

Se almacenaron las muestras de etabonato de loteprednol -1 y 2 en un banco de laboratorio a temperatura ambiente. En la semana 4, se agregaron 40 µL de PVP-I (10%, recién preparada) y se mezcló bien para dar etabonato de

loteprednol + PVP-I-1 y 2. Las muestras resultantes se usaron como muestras de tiempo cero para el análisis HPLC.

2.2. Preparación de las Muestras del Ensayo de Estabilidad para el análisis HPLC/UV

2.2.1. Preparación de la solución de PVP-I para el análisis HPLC/UV

2.2.1.1 Preparación de PVP-I- 4 mg/mL.

Mezclar 40 µL de PVP-I (10% con 1 mL de agua para dar PVP-I-4 mg/mL.

2.2.1.2 Preparación de la solución de PVP-I para ensayar la dexametasona sodio fosfato

Mezclar 100 µL de PVP-I- 4 mg/mL con 1,9 mL de agua para dar PVP-I-200µL para el análisis HPLC

2.2.1.3 Preparación de la solución de PVP-I para ensayar el Acetato de prednisolona

Mezclar 100 µL de PVP-I- 4 mg/mL con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar PVP-I-40µg/L.

Mezclar 750 µL de PVP-I- 40 mg/L con 750 µL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar PVP-I-20 µg/L para el análisis HPLC.

2.2.1.4 Preparación de la solución de PVP-I para ensayar el difluprednato

Mezclar 100 µL de PVP-I- 4 mg/mL con 0,9 mL de metanol para dar PVP-I-400 µg/L para el análisis HPLC.

2.2.1.5 Preparación de la solución de PVP-I para ensayar el etabonato de loteprednol

Mezclar 100 µL de PVP-I- 4 mg/mL con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar PVP-I-40 µg/L para el análisis HPLC.

2.2.2 Preparación de la Dexametasona sodio fosfato para el análisis HPLC/UV

2.2.2.1 Preparación de la dexametasona sodio fosfato estándar

Mezclar 100 µL de dexametasona sodio fosfato + H_2O-9 con 1,9 mL de H2O en un frasco HPLC para dar dexametasona sodio fosfato+H_2O-9-50 µg/mL.

2.2.2.2 Preparación de las muestras de dexametasona sodio fosfato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de dexametasona sodio fosfato + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con 1,9 mL de H_2O en un frasco HPLC para dar dexametasona sodio fosfato + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.2.3 Preparación de las muestras de control de dexametasona sodio fosfato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de dexametasona sodio fosfato + H_2O- 7 u 8 con 1,9 mL de H_2O en un frasco HPLC para dar dexametasona sodio fosfato + H_2O-7 u 8-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.3 Preparación del Acetato de prednisolona para el análisis HPLC/UV

2.2.3.1 Preparación del Acetato de prednisolona estándar

Mezclar 100 µL de Acetato de prednisolona + H_2O-9 con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar Acetato de prednisolona+H_2O-9-100 µg/mL.

Mezclar 750 µL de Acetato de prednisolona + H_2O-9-100 µg/mL con 750 µL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco HPLC para dar Acetato de prednisolona+H_2O-9-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.3.2 Preparación de las muestras de Acetato de prednisolona para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de Acetato de prednisolona + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar Acetato de prednisolona + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-100 µg/mL.

Mezclar 750 µL de Acetato de prednisolona + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-100 µg/mL con 750 µL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco HPLC para dar Acetato de prednisolona + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.3.3 Preparación de las muestras de control de Acetato de prednisolona para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de Acetato de prednisolona + H_2O-7 u 8 con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar Acetato de prednisolona + H_2O-7 u 8-100 µg/mL.

Mezclar 750 µL de Acetato de prednisolona dada + H_2O-7 u 8-100 µg/mL con 750 µL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco HPLC para dar Acetato de prednisolona + H_2O-7 u 8-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.4 Preparación del etabonato de loteprednol para el análisis HPLC/UV

2.2.4.1 Preparación del etabonato de loteprednol estándar

Mezclar 100 µL de etabonato de loteprednol + H_2O-9 con 9,9 mL de acetonitrilo:H_2O (1:1) para dar etabonato de loteprednol+H_2O-9-50 µg/mL.

2.2.4.2 Preparación de las muestras de etabonato de loteprednol para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de etabonato de loteprednol + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con 9,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) para dar etabonato de loteprednol + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-50 µg/mL.

2.2.4.3 Preparación de las muestras de control de etabonato de loteprednol para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de etabonato de loteprednol + H_2O- 7 u 8 con 9,9 mL de acetonitrilo:H_2O (1:1) para dar etabonato de loteprednol + H_2O-7 u 8-50 µg/mL.

2.2.2 Preparación de la difluprednato para el análisis HPLC/UV

2.2.5.1 Preparación del difluprednato estándar

Mezclar 100 µL de difluprednato + H_2O-9 con 0,9 mL de metanol en un frasco HPLC para dar difluprednato +H_2O-9-50 µg/mL.

2.2.5.2 Preparación de las muestras de difluprednato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de difluprednato + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con 0,9 mL de metanol en un frasco HPLC para dar difluprednato + PVP- 1, 2, 3, 4, 5 o 6-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.2.5.3 Preparación de las muestras de control de difluprednato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de difluprednato + H_2O- 7 u 8 con 0,9 mL de metanol en un frasco HPLC para dar difluprednato + H_2O-7 u 8-50 µg/mL para el análisis HPLC.

2.3 Preparación de las Muestras del Ensayo de Estabilidad para el análisis LC-MS/MS

2.3.1 Preparación de la Dexametasona sodio fosfato para el análisis LC-MS/MS

2.3.1.1 Preparación de la dexametasona sodio fosfato estándar

Mezclar 100 µL de dexametasona sodio fosfato + H_2O-9-50 µg/mL con 0,9 mL de H_2O en un frasco HPLC.

2.3.1.2 Preparación de las muestras de dexametasona sodio fosfato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de dexametasona sodio fosfato + PVP- 4 o 6-50 µg/mL con 0,9 mL de H_2O en un frasco HPLC.

2.3.2 Preparación del Acetato de prednisolona para el análisis HPLC

2.3.2.1 Preparación del Acetato de prednisolona estándar

Mezclar 100 µL de Acetato de prednisolona + H_2O-9-50 µg/mL con 0,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco para HPLC.

2.3.2.2 Preparación de las muestras de acetato de prednisolona para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de Acetato de prednisolona + PVP- 4 o 6- 50 µg/mL con 0,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco para HPLC.

2.3.3 Preparación del etabonato de loteprednol para el análisis HPLC

2.3.3.1 Preparación del etabonato de loteprednol estándar

Mezclar 100 µL de etabonato de loteprednol + H_2O-9- 50 µg/mL con 0,9 mL de acetonitrilo:H_2O (1:1) en un frasco para HPLC.

2.3.3.2 Preparación de las muestras de etabonato de loteprednol para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de etabonato de loteprednol + PVP- 4 o 6- 50 µg/mL con 0,9 mL de acetonitrilo:agua (1:1) en un frasco para HPLC.

2.3.4 Preparación de la difluprednato para el análisis HPLC

2.3.4.1 Preparación del difluprednato estándar

Mezclar 100 µL de difluprednato + H_2O-9- 50 µg/mL con 0,9 mL de metanol en un frasco HPLC.

2.3.4.2 Preparación de las muestras de difluprednato para el ensayo de estabilidad

Mezclar 100 µL de difluprednato + PVP- 4 o 6- 50 µg/mL con 0,9 mL de metanol en un frasco HPLC.

2.4 Cromatografía HPLC/UV

2.4.1 HPLC Método 1 (para la dexametasona sodio fosfato)

Sistema HPLC:	Sistema SHIMADZU HPLC (Bomba: LC-10ADVP; Automuestreador: SIL-HTC)
UV:	SPD-10AVvp@239 y 210nm
Columna:	Waters XTerra MS C18 3,5 µm, 2,1x150mm, S/N 019435216117
Temperatura de columna:	Temperatura ambiente
Temperatura del Automuestreador:	Temperatura ambiente
Vol. De inyección:	10 µL

Fase móvil A: 0,01M NH4OAc en H2O

Fase móvil B: ACN

Gradiente:

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	A	B
Inicial	0,2	100	0
40	0,2	40	60
45	0,2	2	98
50	0,2	2	98
51	0,2	100	100
70	0,2	pare	

2.4.2 HPLC Método 2 (para el Acetato de prednisolona)

Igual al Método 1 excepto por el gradiente que fue cambiado como sigue:

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	A	B
Inicial	0,2	100	0
40	0,2	30	70
45	0,2	2	98
50	0,2	2	98
51	0,2	100	100
70	0,2	pare	

2.4.2 HPLC Método 3 (para el etabonato de loteprednol y difluprednato)

Igual al Método 1 excepto por el gradiente que fue cambiado como sigue:

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	A	B
Inicial	0,2	100	0

40	0,2	20	80
45	0,2	2	98
50	0,2	2	98
51	0,2	100	100
70	0,2	pare	

2.4.4 Fecha de integración y cálculos

El software suministrado con el sistema HPLC (software LCSolution™, versión 1.23, instalado por SHIMADZU) fue usado para integrar el área pico.

El área pico medida fue convertida en concentraciones (µg/mL) usando la siguiente ecuación:

$C_x = A_x \times C_s/A_x$

En donde,

C_x = concentración (µg/mL) del analito en las muestras de estabilidad

A_x = área pico del analito en las muestras de estabilidad

C_s = concentración (µg/mL) del analito en las muestras estándar

A_s = área pico del analito en las muestras estándar

2.5 Cromatografía líquida/espectrometría de masas tándem (LC-MS/MS)

Métodos HPLC: Igual a los métodos HPLC 1, 2 y 3 de la sección 2.4.

Condiciones MS:

Espectrómetro de masa: Sistema API 3000 LC/MS/MS

Modo de ionización: ESI en modo Positivo

ESI: 5000 V

Temperatura: 350°C

Flujo de Gas nebulizador (NEB): 12 psi

Flujo de gas cortina (CUR): 12 unidades

Flujo de gas rociado turbo ion: 7000-8000 mL/min

Gas de colisión (CAD): 6 unidades

DP: 30

FP: 80

EP: 8

CXP: 10

Ion precursor, ion producto, energía de colisión, y tiempo de retención HPLC

Compuesto	Ion precursor (m/z)	Ion producto (m/z)	Energía de colisión (eV)	Tiempo de retención (min)
dexametasona fosfato	473,3	355,2	20	~21,82
	473,3	337,2	20	~21,82
	473,3	237,2	35	~21,82
Acetato de prednisolona	403,1	325,2	20	~27,62
	403,1	307,2	20	~27,62
	403,1	147,1	30	~27,62
etabonato de loteprednol	467,3	359,2	20	~33,15
	467,3	265,2	30	~33,15
	467,3	147,1	35	~33,15
difluprednato	509,3	303,2	20	~31,85
	509,3	279,2	20	~31,85

	509,3	101,1	30	~31,85

3. RESULTADOS

3.1. Análisis LC/MS y MS/MS de cuatro formulaciones

Las cuatro formulaciones usadas en este estudio fueron analizadas por HPLC-UV y MS y MS/MS. Los cromatogramas HPLC-UV y los datos espectrales ESI-MS y MS/MS se presentaron en las figuras 1 a 4.

La presencia de cuatro esteroides en las formulaciones farmacéuticas fueron confirmados por LC/UV-MS y MS/MS. Así, las cuatro formulaciones farmacéuticas pueden ser usadas para este estudio.

3.2. Ensayo de idoneidad del sistema HPLC

Las cuatro muestras estándar en la concentración de 50 µg/mL fueron analizadas usando métodos HPLC/UV desarrollados en PharmaOn. Los datos se resumen en la Tabla III.

Como se muestra en la Tabla III, el sistema usado en este estudio era idóneo para determinar los niveles de cuatro esteroides en las muestras del ensayo de estabilidad.

3.3. Análisis HPLC/UV y LC-MS/MS de las muestras del ensayo de estabilidad

3.3.1 Dexametasona sodio fosfato

3.3.1.1 Muestra PVP-I

El PVP-I en solvente a la misma concentración de las muestras del ensayo de estabilidad de dexametasona sodio fosfato se analizó usando el Método 1 de HPLC. Los cromatogramas del HPLC/UV se ilustran en la Figura 5.

No se observó dexametasona fosfato en la muestra de PVP-I

3.3.1.2 Muestras de estabilidad de dexametasona sodio fosfato

Muestras del ensayo de estabilidad del día 0, dos semanas y un mes fueron analizadas con las muestras estándar de referencia (almacenadas a temperatura ambiente en ausencia de PVP-I) usando el método 1 de HPLC. La muestra con ausencia de PVP-I con la misma concentración de dexametasona fosfato que la de las de las muestras de estabilidad en la presencia de PVP-I fueron almacenadas en la misma cámara de estabilidad a 40°C durante un mes como muestras de control. La muestra de control fue analizada bajo las mismas condiciones. Las concentraciones de dexametasona fosfato en las muestras de estabilidad fueron calculadas. Los datos se resumen en la Tabla IV. Los cromatogramas para HPLC/UV de todas los estándares de referencia y las muestras del ensayo de estabilidad se ilustran en las Figuras 6 a 13.

Las muestras del ensayo de estabilidad de un mes fueron analizadas junto con las muestras estándar de referencia usando el método LC-MS/MS en el modo MRM con tres transiciones características de ion para confirmar la identidad de la dexametasona fosfato en las muestras del ensayo de estabilidad. Los cromatogramas de masa de iones se presentan en las figuras 14 a 16.

La identidad de la dexametasona fosfato en la muestra estándar de referencia y dos muestras del ensayo de estabilidad de un mes fue confirmada por LC-MS/MS.

Después de almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0.4%), los niveles de dexametasona fosfato en muestras de dos semanas fueron solamente de 83,04% y 84,57% de aquellos encontrados en las muestras del día 0 a temperatura ambiente y a 40°C, respectivamente (Tabla IV). Los datos respectivos son 84,24% y 84,09% para ensayos de un mes (Tabla IV), indicaron que la dexametasona fosfato no era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones de ensayo presentes.

Como se muestra en las figuras 6 a 13, tres picos adicionales, Productos 1, 2 y 3 (D1, D2 y D3), fueron observados tanto en las muestras del ensayo de estabilidad de dos semanas como en el de un mes en la presencia de PVP-I.

3.3.2 Acetato de prednisolona

3.3.1.1 Muestra PVP-I

El PVP-I en solvente a la misma concentración de las muestras del ensayo de estabilidad del acetato de prednisolona se analizó usando el Método 2 de HPLC. Los cromatogramas del HPLC/UV se ilustran en la Figura 17.

No se observó acetato de prednisolona en la muestra de PVP-I

3.3.2.2 Muestras de estabilidad de acetato de prednisolona

Muestras del ensayo de estabilidad del día 0, dos semanas y un mes fueron analizadas con las muestras estándar de referencia (almacenadas a temperatura ambiente en ausencia de PVP-I) usando el método 2 de HPLC. La muestra con ausencia de PVP-I con la misma concentración de acetato de prednisolona que la de las de las muestras de estabilidad en la presencia de PVP-I fueron almacenadas en la misma cámara de estabilidad a 40°C durante dos semanas y un mes como muestras de control. Las muestras de control fueron analizadas bajo las mismas condiciones. Las concentraciones de acetato de prednisolona en las muestras de estabilidad fueron calculadas. Los datos se resumen en la Tabla V. Los cromatogramas para HPLC/UV de todas las muestras estándar de referencia y las muestras del ensayo de estabilidad se ilustran en las Figuras 18 a 23.

Las muestras del ensayo de estabilidad de un mes fueron analizadas junto con las muestras estándar de referencia usando el método LC-MS/MS en el modo MRM con tres transiciones características de ion para confirmar la identidad del

acetato de prednisolona en las muestras del ensayo de estabilidad. Los cromatogramas de masa de iones se presentan en las figuras 24 a 26.

Después de almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0.4%), los niveles de acetato de prednisolona en muestras de dos semanas fueron solamente de 99,24% y 96,60% de aquellos encontrados en las muestras del día 0 a temperatura ambiente y a 40°C, respectivamente (Tabla V). Los datos respectivos son 95,66% y 96,79% para ensayos de un mes (Tabla V). Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas respuestas de masa de iones fueron observados en las muestras estándar de referencia y las del ensayo de estabilidad de un mes. Los resultados tanto del análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el acetato de prednisolona era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones de ensayo presentes.

3.3.3 Etabonato de loteprednol

3.3.3.1 Muestra PVP-I

El PVP-I en solvente a la misma concentración de las muestras del ensayo de estabilidad de etabonato de loteprednol se analizó usando el Método 3 de HPLC. Los cromatogramas del HPLC/UV se ilustran en la Figura 27.

No se observó etabonato de loteprednol en la muestra de PVP-I

3.3.3.2 Muestras de estabilidad de etabonato de loteprednol

Muestras del ensayo de estabilidad del día 0, dos semanas y un mes fueron analizadas con las muestras estándar de referencia (almacenadas a temperatura ambiente en ausencia de PVP-I) usando el método 3 de HPLC. La muestra con ausencia de PVP-I con la misma concentración de etabonato de loteprednol que la de las de las muestras de estabilidad en la presencia de PVP-I fue almacenada en la misma cámara de estabilidad a 40°C durante dos semanas y un mes como muestras de control. Las muestras de control fueron analizadas

bajo las mismas condiciones. Las concentraciones de etabonato de loteprednol en las muestras de estabilidad fueron calculadas. Los datos se resumen en la Tabla VI. Los cromatogramas para HPLC/UV de todas las muestras estándar de referencia y las muestras del ensayo de estabilidad se ilustran en las Figuras 28 a 33.

Las muestras del ensayo de estabilidad de un mes fueron analizadas junto con las muestras estándar de referencia usando el método LC-MS/MS en el modo MRM con tres transiciones características de ion para confirmar la identidad del etabonato de loteprednol en las muestras del ensayo de estabilidad. Los cromatogramas de masa de iones se presentan en las figuras 34 a 36.

Después de almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0.4%), los niveles de etabonato de loteprednol en muestras de ensayo de dos semanas fueron de 101,43% y 100,07% de aquellos encontrados en las muestras del día 0 a temperatura ambiente y a 40°C, respectivamente (Tabla VI). Los datos respectivos son 100,72% y 96,02% para ensayos de un mes (Tabla VI). Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas respuestas de masa de iones fueron observados en las muestras estándar de referencia y las del ensayo de estabilidad de un mes. Los resultados tanto del análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el etabonato de loteprednol era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones de ensayo presentes.

3.3.4 Difluprednato

3.3.3.1 Muestra PVP-I

El PVP-I en solvente a la misma concentración de las muestras del ensayo de estabilidad de difluprednato se analizó usando el Método 3 de HPLC. Los cromatogramas del HPLC/UV se ilustran en la Figura 37.

No se observó difluprednato en la muestra de PVP-I

3.3.4.2 Muestras de estabilidad de difluprednato

Muestras del ensayo de estabilidad del día 0, dos semanas y un mes fueron analizadas con las muestras estándar de referencia (almacenadas a temperatura ambiente en ausencia de PVP-I) usando el método 3 de HPLC. La muestra con ausencia de PVP-I con la misma concentración de difluprednato que la de las de las muestras de estabilidad en la presencia de PVP-I fue almacenada en la misma cámara de estabilidad a 40°C durante dos semanas y un mes como muestras de control. Las muestras de control fueron analizadas bajo las mismas condiciones. Las concentraciones de difluprednato en las muestras de estabilidad fueron calculadas. Los datos se resumen en la Tabla VII. Los cromatogramas para HPLC/UV de todas las muestras estándar de referencia y las muestras del ensayo de estabilidad se ilustran en las Figuras 38 a 43.

Las muestras del ensayo de estabilidad de un mes fueron analizadas junto con las muestras estándar de referencia usando el método LC-MS/MS en el modo MRM con tres transiciones características de ion para confirmar la identidad del difluprednato en las muestras del ensayo de estabilidad. Los cromatogramas de masa de iones se presentan en las figuras 44 a 46.

Después de almacenamiento a temperatura ambiente y a 40°C en la presencia de PVP-I (0.4%), los niveles de difluprednato en muestras de ensayo de dos semanas fueron de 103,23% y 99,30% de aquellos encontrados en las muestras del día 0 a temperatura ambiente y a 40°C, respectivamente (Tabla VII). Los datos respectivos son 104,47% y 100,24% para ensayos de un mes (Tabla VII). Cromatogramas de masas de iones idénticos y las mismas respuestas de masa de iones fueron observados en las muestras estándar de referencia y las del ensayo de estabilidad de un mes. Los resultados tanto del análisis HPLC/UV y LC-MS/MS indicaron que el difluprednato era estable en la presencia de PVP-I (0,4%) bajo las condiciones de ensayo presentes.

TABLAS

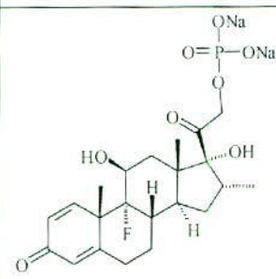
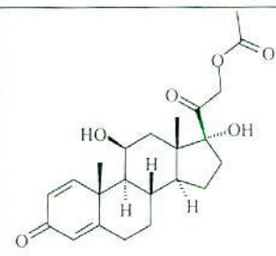
Tabla 1

Cuatro formulaciones farmacéuticas

Nombre de los esteroides	Formulación/producto	Fabricante/vendedor	Lote No.
dexametasona sodio fosfato	Solución oftálmica USP, 0,1%	Alcon Laboratories	153643F
acetato de prednisolona	Suspensión oftálmica USP, 1%	Alcon Laboratories	148757F
etabonato de loteprednol	Suspensión oftálmica, 0,5%	Baush & Lomb	437291
difluprednato	Emulsión oftálmica, 0,05%	Sirion Therapeutics	SIR9F001

Tabla II

Cuatro esteroides

Nombre	Estructura	Peso Molecular	*Rt* (min)
dexametasona sodio fosfato		516.41	~21.13
acetato de prednisolona		402.49	~26.51

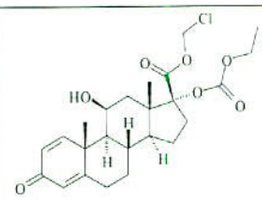
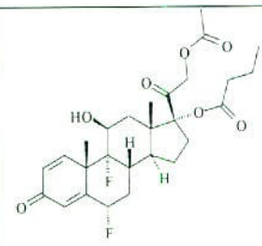
etabonato de loteprednol		466.96	~32.15
difluprednato		508.56	~31.04

Tabla III

Resumen del ensayo de idoneidad del sistema

dexametasona Sodio fosfato			
Replicado	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico
1	09701005_002	21.16	4860116
2	09701005_003	21.12	4887168
3	09701005_004	21.16	4845056
4	09701005_005	21.12	4841633
5	09701005_006	21.11	4815314
Media		21.13	4849857
DE		0.024	26369
CV (%)		0.11	0.54
acetato de prednisolona			
Replicado	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico
1	09701005_012	26.53	5275846
2	09701005_013	26.52	5280425
3	09701005_014	26.54	5197617
4	09701005_015	26.39	5262924
5	09701005_016	26.55	5237854
Media		26.51	5250933

DE		0.066	34088
CV (%)		0.25	0.65
etabonato de loteprednol			
Replicado	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico
1	09701005_017	32.19	4352552
2	09701005_018	32.27	4272956
3	09701005_019	32.11	4368753
4	09701005_020	32.11	4281766
5	09701005_021	32.08	4292832
Media		32.15	4313772
DE		0.078	43748
CV (%)		0.24	1.01
Difluprednato			
Replicado	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico
1	09701005_007	31.02	4746034
2	09701005_008	31.02	4715228
3	09701005_009	31.04	4761819
4	09701005_010	31.06	4715455
5	09701005_011	31.07	4728211
Media		31.04	4733349
DE		0.023	20288
CV (%)		0.07	0.43

Tabla IV

Resumen de los datos Analíticos del Ensayo de Estabilidad de la dexametasona Sodio fosfato en PVP-I (0.4 %)

Muestras	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico	Conc. Nominal (µg/mL) [a]	Calc. Conc. (µg/mL) [b]	DF [c]	Calc Conc. (mg/mL) [d]	% of Std	% of Día 0
Día 0									
Std1	09701006_002	20.96	4964292						
Std2	09701006_003	21.23	4873676						
Media			4918984	50	—	20	1.0000	—	—
Temp Amb. 1	09701006_004	21.17	5084959		51.69	20	1.0337	103.37	—
Temp Amb. 2	09701006_005	21.20	5093624		51.78	20	1.0355	103.55	—
Media			5089292		51.73	20	1.0346	103.46	—
2 Semanas									
Std1	09701004_001	23.91	5019426						
Std2	09701004_002	23.07	5004047						
Media			5011737	50	—	20	1.0000	—	—
Temp. Amb.	09701004_003	23.08	4305845		42.96	20	0.8592	85.92	83.04
40 °C	09701004_004	23.08	4385137		43.75	20	0.8750	87.50	84.57
Un mes									
Std1	09701007_023	20.99	4845855						
Std2	09701007_024	21.03	4810095						
Media			4827975	50	—	20	1.0000	—	—
Temp. Amb.	09701007_025	21.06	4207982		43.58	20	0.8716	87.16	84.24
40 °C	09701007_026	21.08	4216932		43.67	20	0.8734	87.34	84.42
40 °C	09701007_027	21.07	4184100		43.33	20	0.8666	86.66	83.76
Media			4200516		43.50	20	0.8700	87.00	84.09
40 °C Control [e]	09701007_028	21.11	4471624		46.31	20	0.9262	92.62	92.62

[a]: Concentración nominal en muestras HPLC; [b]: Concentración en muestras HPLC; [c]: Factor de dilución; [d]: Concentración en muestras de estabilidad; [e]: Almacenados a 40 °C sin PVP-I.

Tabla V

Resumen de los datos Analíticos del Ensayo de Estabilidad del acetato de prednisolona en PVP-I (0.4 %)

Muestras	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico	Conc. Nominal (µg/mL) [a]	Calc. Conc. (µg/mL) [b]	DF [c]	Calc Conc. (mg/mL) [d]	% of Std	% of Día 0
Día 0									
Std1	09701006_010	26.74	5112497						
Std2	09701006_011	26.75	5081143						
Media			5096820	50	—	200	10.000	—	—
Temp. Amb. 1	09701006_012	26.76	5342803		52.41	200	10.483	104.83	—
Temp. Amb. 1	09701006_013	26.77	5323574		52.22	200	10.445	104.45	—
Media			5333189		52.32	20	10.464	104.64	—
2 Semanas									
Std1	09701004_012	27.70	5305927						
Std2	09701004_013	27.73	5317386						
Media			5311657	50	—	200	10.000	—	—
Temp. Amb.	09701004_014	27.74	5515685		51.92	200	10.384	103.84	99.24
40 °C	09701004_015	27.71	5369264		50.54	200	10.108	101.08	96.60
40 °C Control [e]	09701004_016	27.61	5351149		50.37	200	10.074	100.74	100.74
Un mes									
Std1	09701007_012	26.78	5181293						
Std2	09701007_013	26.79	5127543						
Media			5154418	50	—	200	10.000	—	—
Temp. Amb.	09701007_014	26.81	5159554		50.05	200	10.010	100.10	95.66
40 °C	09701007_015	26.78	5220242		50.64	200	10.128	101.28	96.79
40 °C Control [e]	09701007_016	26.80	5169543		50.15	200	10.029	100.29	100.29

[a]: Concentración nominal en muestras HPLC; [b]:Concentración en muestras HPLC; [c]: Factor de dilución; [d]: Concentración en muestras de estabilidad; [e]:Almacenados a 40 °C sin PVP-I.

Tabla VI

Resumen de los datos Analíticos del Ensayo de Estabilidad del acetato de etabonato de loteprednol en PVP-I (0.4 %)

Muestras	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico	Conc. Nominal (µg/mL) [a]	Calc. Conc. (µg/mL) [b]	DF [c]	Calc Conc. (mg/mL) [d]	% of Std	% of Día 0
Día 0									
Std1	09701006_014	32.41	4172610						
Std2	09701006_015	32.41	4193226						
Media			4182918	50	—	100	5.0000	—	—
Temp. Amb. 1	09701006_016	32.45	4224688		50.50	100	5.0499	101.00	—
Temp. Amb. 1	09701006_017	32.27	4180845		49.98	100	4.9975	99.95	—
Media	09701006_017	32.27	4202767		50.24	20	5.0237	100.48	—
2 Semanas									
Std1	09701004_017	32.87	4460467						
Std2	09701004_018	33.02	4431159						
Media			4445813	50	—	100	5.0000	—	—
Temp. Amb.	09701004_019	33.03	4530572		50.95	100	5.0953	101.91	101.43
40 °C	09701004_020	32.99	4470012		50.27	100	5.0272	100.54	100.07
40 °C Control [e]	09701004_021	32.98	4521010		50.85	100	5.0846	101.69	101.69
Un mes									
Std1	09701007_017	32.45	4074874						
Std2	09701007_018	32.30	4068504						
Media			4071689	50	—	100	5.0000	—	—
Temp. Amb.	09701007_019	32.34	4120353		50.60	100	5.0598	101.20	100.72
40 °C	09701007_020	32.48	3928248		48.24	100	4.8239	96.48	96.02
40 °C Control [e]	09701007_021	32.46	3975565		48.82	100	4.8820	97.64	97.64

[a]: Concentración nominal en muestras HPLC; [b]: Concentración en muestras HPLC; [c]: Factor de dilución; [d]: Concentración en muestras de estabilidad; [e]: Almacenados a 40 °C sin PVP-I.

Tabla VII

Resumen de los datos Analíticos del Ensayo de Estabilidad del acetato de prednisolona en PVP-I (0.4 %)

Muestras	Corrida HPLC No.	*Rt* (min)	Area del Pico	Conc. Nominal (µg/mL) [a]	Calc. Conc. (µg/mL) [b]	DF [c]	Calc Conc. (mg/mL) [d]	% of Std	% of Día 0
Día 0									
Std1	09701006_006	31.17	4647615						
Std2	09701006_007	31.10	4757011						
Media			4702313	50	—	10	0.5000	—	—
Temp. Amb. 1	09701006_008	31.17	4503933		47.89	10	0.4789	95.78	—
Temp. Amb. 1	09701006_009	31.16	4548076		48.36	10	0.4836	96.72	—
Media	09701006_009	31.16	4526005		48.13	20	0.4813	96.25	—
2 Semanas									
Std1	09701004_007	31.76	4849758						
Std2	09701004_008	31.76	4871971						
Media			4860865	50	—	10	0.5000	—	—
Temp. Amb.	09701004_009	31.75	4829559		49.68	10	0.4968	99.36	103.23
40 °C	09701004_010	31.74	4645691		47.79	10	0.4779	95.57	99.30
40 °C Control [e]	09701004_011	31.85	4350242		44.75	10	0.4475	89.50	89.50
Un mes									
Std1	09701007_007	31.26	4519656						
Std2	09701007_008	31.21	4538123						
Media			4528890	50	—	10	0.5000	—	—
Temp. Amb.	09701007_009	31.20	4554140		50.28	10	0.5028	100.56	104.47
40 °C	09701007_010	31.21	4369678		48.24	10	0.4824	96.48	100.24
40 °C Control [e]	09701007_011	31.24	4432171		48.93	10	0.4893	97.86	97.86

[a]: Concentración nominal en muestras HPLC; [b]: Concentración en muestras HPLC; [c]: Factor de dilución; [d]: Concentración en muestras de estabilidad; [e]: Almacenados a 40 °C sin PVP-I.

Ejemplo 2: Ensayo de estabilidad para Esteroides y NSAID Combinados con Povidona yodada al 0,6%

Los esteroides y los NSAID fueron mezclados con PVP-I a una concentración de 0,6% p/p en el Día 1. Las mezclas resultantes fueron divididas en frascos de vidrio y almacenadas a temperatura ambiente. Fluorometalona alcohol, medrisona, prednisona sodio fosfato, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida trometamina, nepafenaco, bromfenaco y cetorolac. Los puntos de tiempo del ensayo incluyeron el Día 0 (Tiempo cero), y semana 4. Los ensayos fueron conducidos a temperatura ambiente. Las muestras de ensayo fueron analizadas usando métodos de cromatografía líquida y espectrometría de masas tándem (LC/MS/MS) en el día 0, y la Semana 4. Los esteroides y NSAID estándar también fueron analizados y se determinaron los niveles de los esteroides y NSAID en las muestras de ensayo.

Las muestras de rimexolona, acetato de hidrocortisona, lodoxamida, y bromfenaco mostraron ser estables. El nepafenaco en general fue estable, pero a un grado menor. La Prednisolona sodio fosfato fue estable a un grado menor que el nepafenaco. En una modalidad, un resultado en donde se observó una reducción en la concentración de cerca del 10% o mayor de un compuesto de interés, es una indicación de que el compuesto no es estable. En una modalidad, un resultado en donde se observa una reducción en la concentración de un compuesto de interés, pero se observa menos de cerca del 10% en la reducción de la concentración de un compuesto de interés, es una indicación de que el compuesto es semiestable. En una modalidad, un resultado en donde sustancialmente no se observa ninguna reducción en la concentración de un compuesto de interés, es una indicación de que el compuesto es estable.

La Tabla VIII ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad del bromfenaco en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. La Tabla IX ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad del acetato de

hidrocortisona en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. La Tabla X ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad de la rimexolona en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. La Tabla XI ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad de la prednisona sodio fosfato en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. La Tabla XII ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad del nepafenaco en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. La Tabla XIII ilustra el resumen de los datos analíticos del ensayo de estabilidad de la fluorometalona en PVP-I al 0,6% a temperatura ambiente. Para las Tablas VIII-XIII, a: Concentración nominal en muestras HPLC; b: concentración calculada en muestras HPLC; c: Factor de dilución; d: Concentración calculada en muestras de estabilidad; e: 50 µL de H_2O enriquecida y almacenada a temperatura ambiente sin PVP-I.

Tabla VIII: Ensayo del Bromfenaco

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal (µg/mL)[a]	Conc. Nominal (µg/mL)[b]	DF[c]	Conc. Nominal (µg/mL)[d]	% de la estándar	% del Día 0
Estándar 1	24,925	11390037	90	-	10	900	-	-
Estándar 2	25,034	11288449	90	-	10	900	-	-
Media	24,980	11339243	90	-	10	900	-	-
Día 0								
Replicado 1	24,900	11310534	90	89,77	10	897,7	99,74	-
Replicado 2	24,889	11107933	90	88,16	10	881,6	97,96	-
Media	24,895	11209234	90	88,97	10	889,7	98,86	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	24,960	11211003	90	88,98	10	889,8	98,87	100,01
Replicado	24,963	11066657	90	87,84	10	878,4	97,6	98,73

2								
Media	24,962	11138830	90	88,41	10	884,1	98,23	99,37
Control[e]	24,978	11342445	90	90,03	10	900,3	100,03	101,19

Tabla IX: Ensayo del acetato de hidrocortisona

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal (µg/mL)[a]	Conc. Nominal (µg/mL)[b]	DF[c]	Conc. Nominal (µg/mL)[d]	% de la estándar	% del Día 0
Estándar 1	29,087	9578995	100	-	50	5000	-	-
Estándar 2	29,215	9456921	100	-	50	5000	-	-
Media	29,151	9517958	100	-	50	5000	-	-
Día 0								
Replicado 1	29,067	9672596	100	101,62	50	5081	101,62	-
Replicado 2	24,889	11107933	100	99,52	50	4976	99,52	-
Media	24,895	11209234	100	100,57	50	5029	100,57	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	29,125	9627042	100	101,15	50	5058	101,15	100,58
Replicado 2	29,127	9699896	100	101,91	50	5096	101,91	101,33
Media	29,126	9663469	100	101,53	50	5077	101,53	100,95
Control[e]	29,178	9676282	100	101,66	50	5083	101,66	101,08

Tabla X: Ensayo del Rimexolona

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal	Conc. Nominal	DF[c]	Conc. Nominal	% de la estándar	% del Día 0

			(µg/mL)[a]	(µg/mL)[b]		(µg/mL)[d]		
Estándar 1	39.98	3399891	100	—	100	10,000	-	-
Estándar 2	39.961	3404392	100	—	100	10,000	-	-
Media	39.971	3402142	100	—	100	10,000	-	-
Día 0								
Replicado 1	40.004	3362494	100	98.83	100	9883	98.83	-
Replicado 2	40.018	3418997	100	100.5	100	10050	100.5	-
Media	40.011	3390746	100	99.67	100	9967	99.67	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	40.035	3398853	100	99.9	100	9990	99.9	100.23
Replicado 2	39.948	3375059	100	99.2	100	9920	99.2	99.53
Media	39.992	3386956	100	99.55	100	9955	99.55	99.88
Control[e]	20.117	3303121	100	97.09	100	9709	97.09	97.41

Tabla XI: Ensayo de la prednisona sodio fosfato

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal (µg/mL)[a]	Conc. Nominal (µg/mL)[b]	DF[c]	Conc. Nominal (µg/mL)[d]	% de la estándar	% del Día 0
Estándar 1	26.61	8422981	100	—	50	5000	-	-
Estándar 2	26.748	8470831	100	—	50	5000	-	-
Media	26.679	8446906	100	—	50	5000	-	-
Día 0								
Replicado 1	26.843	8272276	100	97.93	50	4897	97.93	-
Replicado 2	26.717	8243394	100	97.59	50	4880	97.59	-

Media	26.780	8257835	100	97.76	50	4888	97.76	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	26.608	7853275	100	92.97	50	4649	92.97	95.1
Replicado 2	26.738	7946048	100	94.07	50	4704	94.07	96.23
Media	26.673	7899661.5	100	93.52	50	4676	93.52	95.66
Control[e]	26.477	8495335	100	100.57	50	5029	100.57	102.87

Tabla XII: Ensayo del Nepafenaco (270 nm)

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal (µg/mL)[a]	Conc. Nominal (µg/mL)[b]	DF[c]	Conc. Nominal (µg/mL)[d]	% de la estándar	% del Día 0
Estándar 1	34.589	727	50	—	100	5,000	-	-
Estándar 2	34.580	729	50	—	100	5,000	-	-
Media	34.585	728	50	—	100	5,000	-	-
Día 0								
Replicado 1	34.568	715	50	49.11	100	4911	98.22	-
Replicado 2	34.548	722	50	49.59	100	4959	99.18	-
Media	34.558	719	50	49.35	100	4935	98.7	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	34.538	703	50	48.28	100	4828	96.56	97.83
Replicado 2	34.577	694	50	47.66	100	4766	95.32	96.58
Media	34.558	698.5	50	47.97	100	4797	95.94	97.2
Control[e]	34.570	719	50	49.38	100	4938	98.76	100.06

Tabla XIII: Ensayo del Fluorometolona

Muestras	Rt (min)	Area del pico	Conc. Nominal (µg/mL)[a]	Conc. Nominal (µg/mL)[b]	DF[c]	Conc. Nominal (µg/mL)[d]	% de la estándar	% del Día 0
Estándar 1	38.664	1872	50	—	20	1,000	-	-
Estándar 2	38.614	1877	50	—	20	1,000	-	-
Media	38.639	1875	50	—	20	1,000	-	-
Día 0								
Replicado 1	38.648	1901	50	50.71	20	1014	101.42	-
Replicado 2	38.646	1896	50	50.57	20	1011	101.14	-
Media	38.647	1899	50	50.64	20	1013	101.28	-
Cuatro Semanas								
Replicado 1	38.611	1861	50	49.64	20	993	99.28	98.03
Replicado 2	38.613	1877	50	50.07	20	1001	100.14	98.87
Media	38.612	1869	50	49.85	20	997	99.7	98.44
Control[e]	38.602	1860	50	49.61	20	992	99.22	97.97

Debe entenderse que al menos algunas de las descripciones de la invención han sido simplificadas para enfocarse en los elementos que son relevantes para un claro entendimiento de la invención, mientras que se han eliminado, para propósitos de claridad, otros elementos que aquellos versados en la técnica podrán apreciar que también pueden comprender una porción de la invención. Sin embargo, debido a que esos elementos son bien conocidos en la técnica, y debido a que no necesariamente facilitan un mejor entendimiento de la invención, no se suministra una descripción de tales elementos.

Además, al grado en que el método no se basa en el orden particular de etapas establecido en la presente, el orden particular de las etapas no debe ser interpretado como limitación en las reivindicaciones. Las reivindicaciones dirigidas al método de la presente invención no deben limitarse al desempeño de sus etapas en el orden escrito, y una persona versada en la materia puede fácilmente apreciar que las etapas pueden variar y todavía permanecer dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

RESUMEN

Se describen aquí composiciones estables que comprenden povidona yodada y un esteroide, y también métodos de hacer y usar tales composiciones. También se describen aquí composiciones estables que comprenden povidona yodada y un NSAID, y métodos para hacer y usar tales composiciones.

Datos Espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del Fosfato de Dexametasona

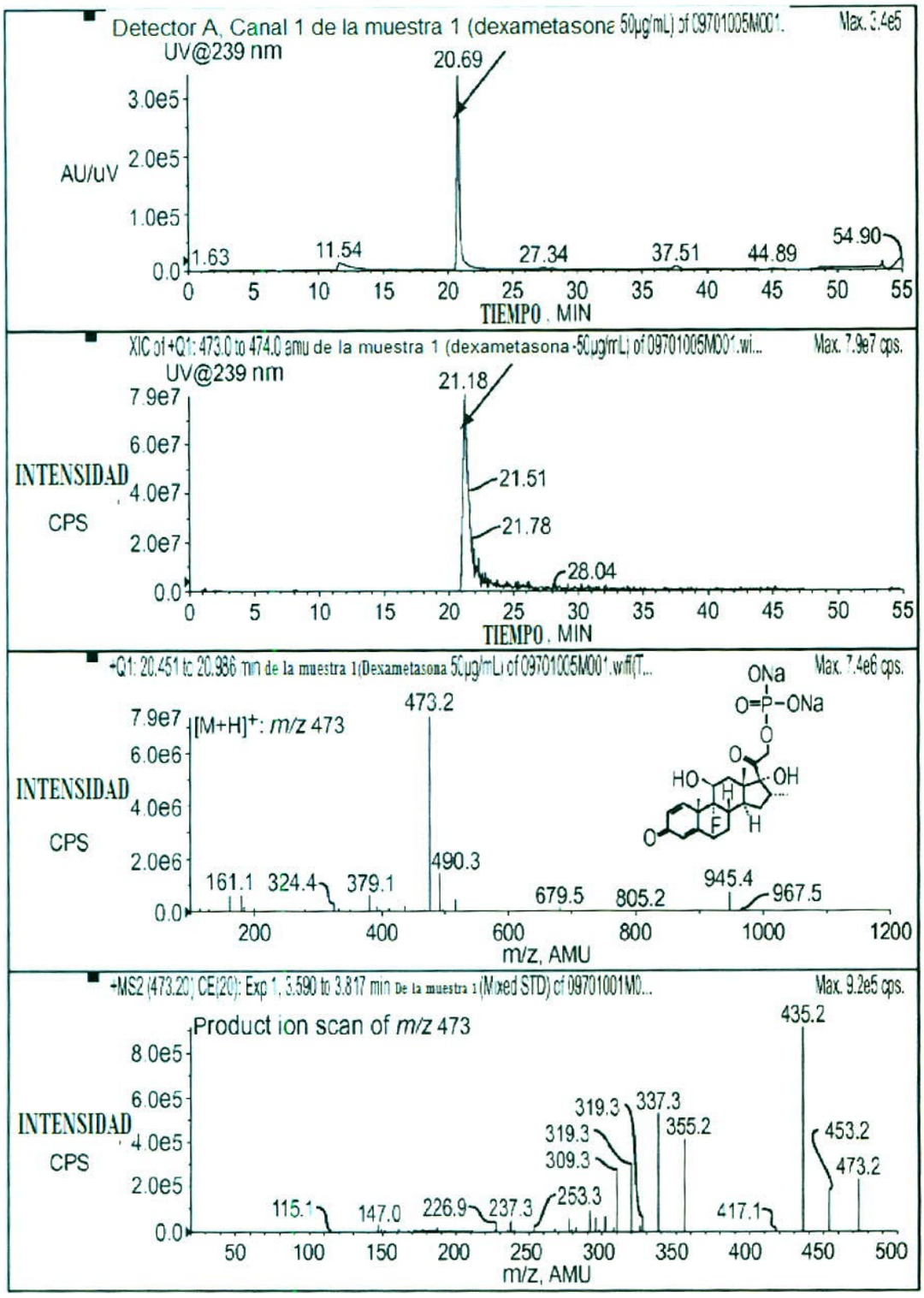


FIG. 1

Datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del acetato de prednisolona

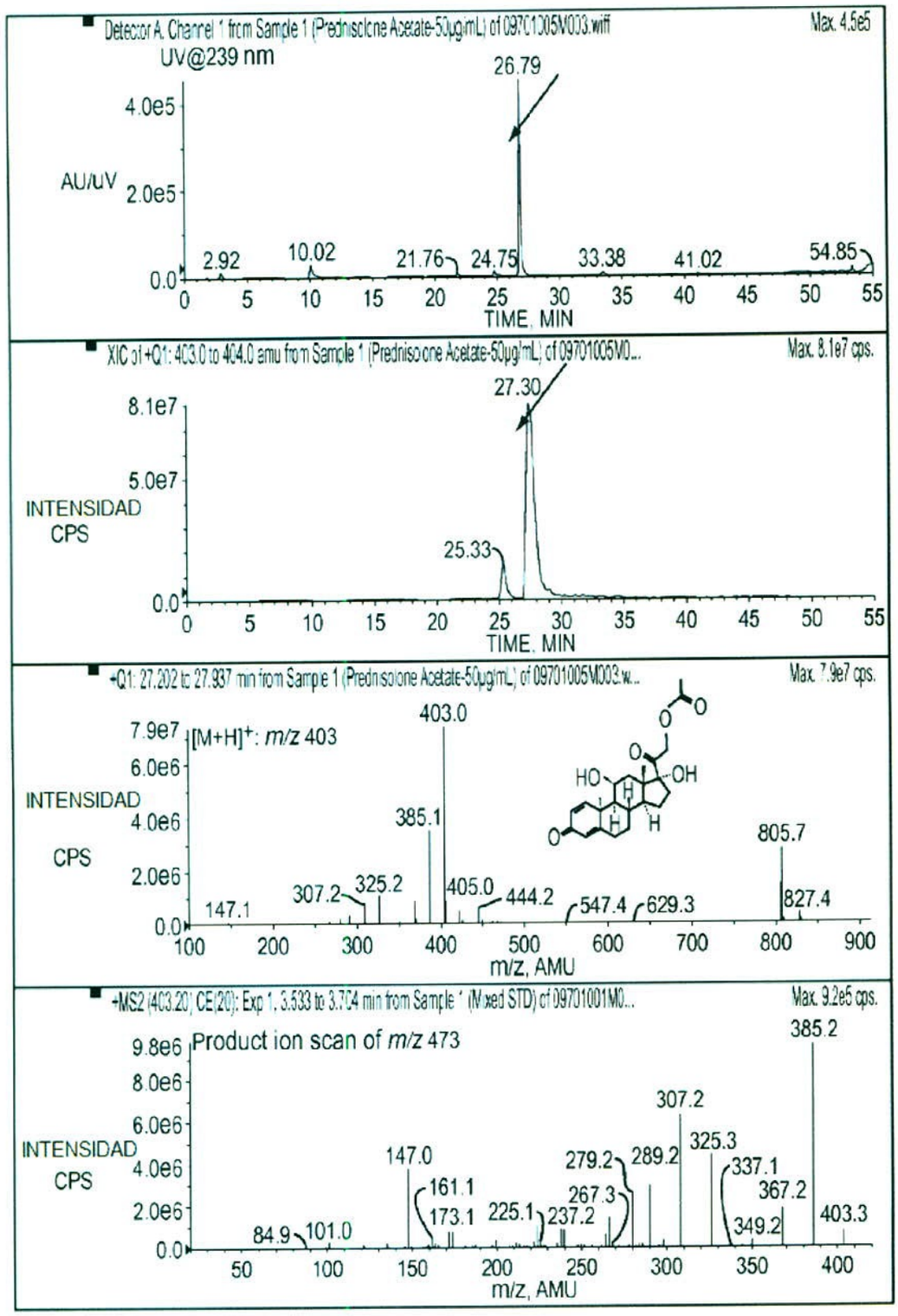


FIG. 2

datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del etabonato de lotoprednol

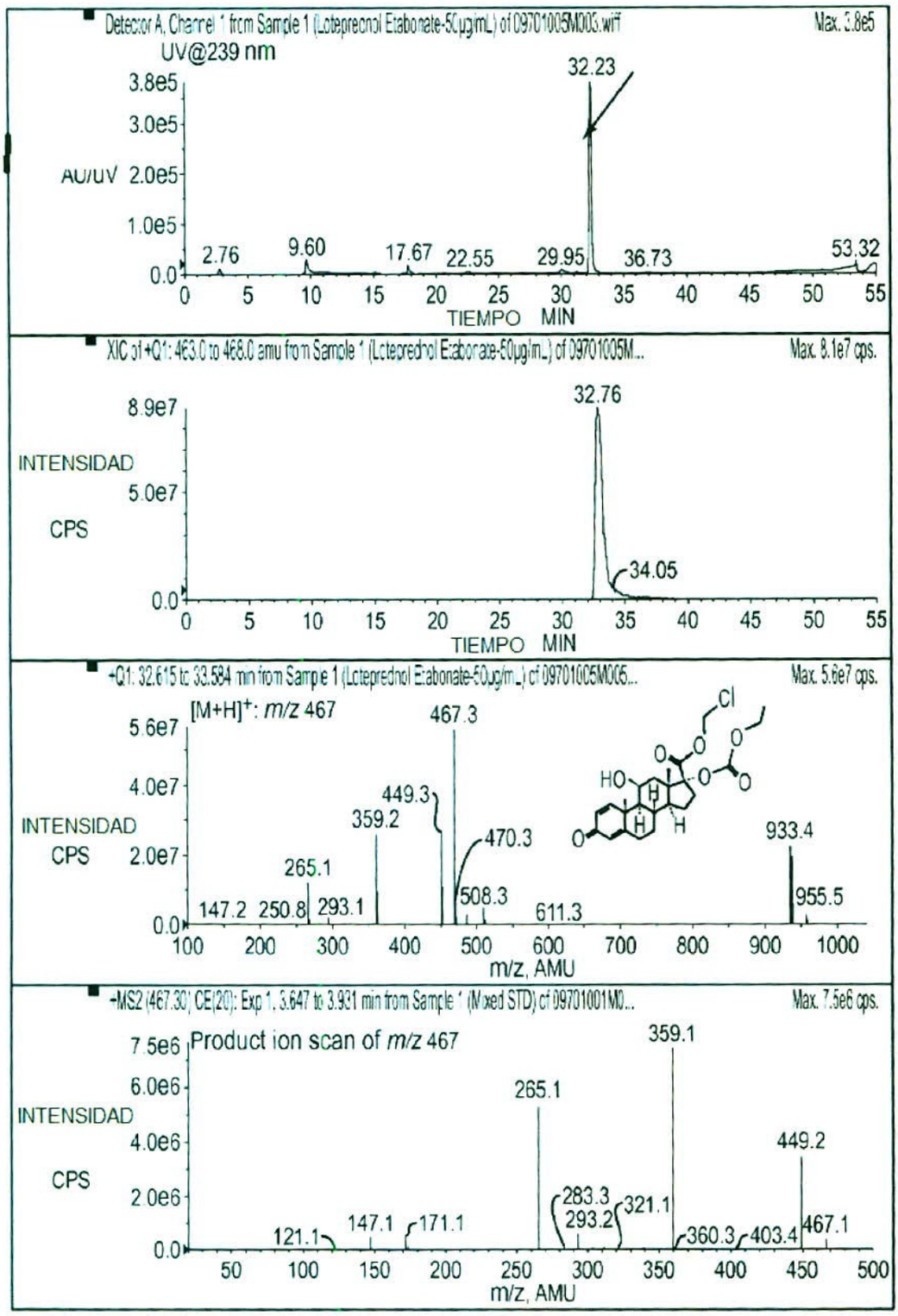


FIG. 3

Datos espectrales HPLC-UV/(+)ESI-MS y MS/MS del difluprednato

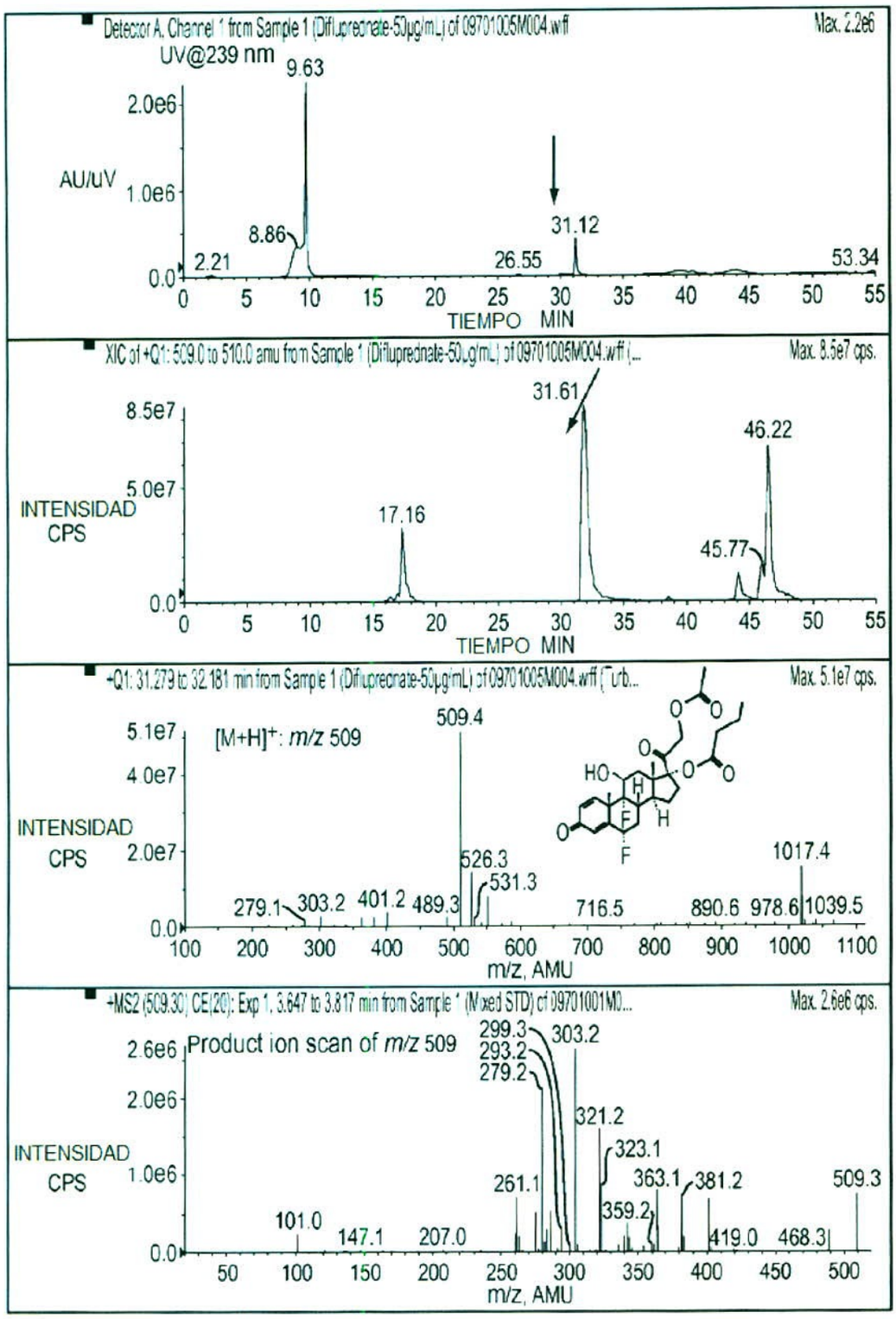


FIG. 4

Cromatogramas HPLC-UV del PVP-I a una concentración de 200 µg/mL para el fosfato de dexametasona sodio

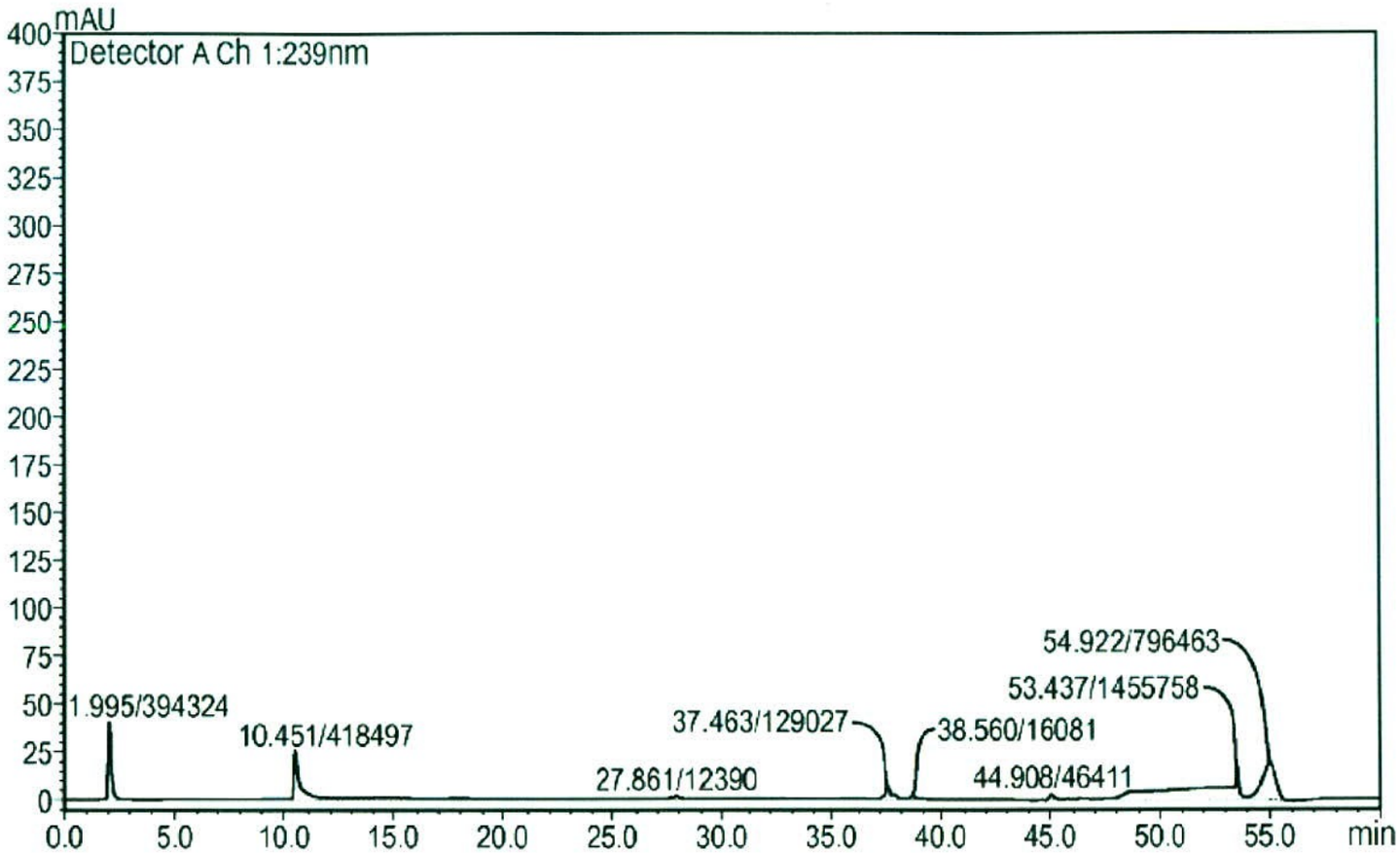


FIG. 5

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para el Día 0

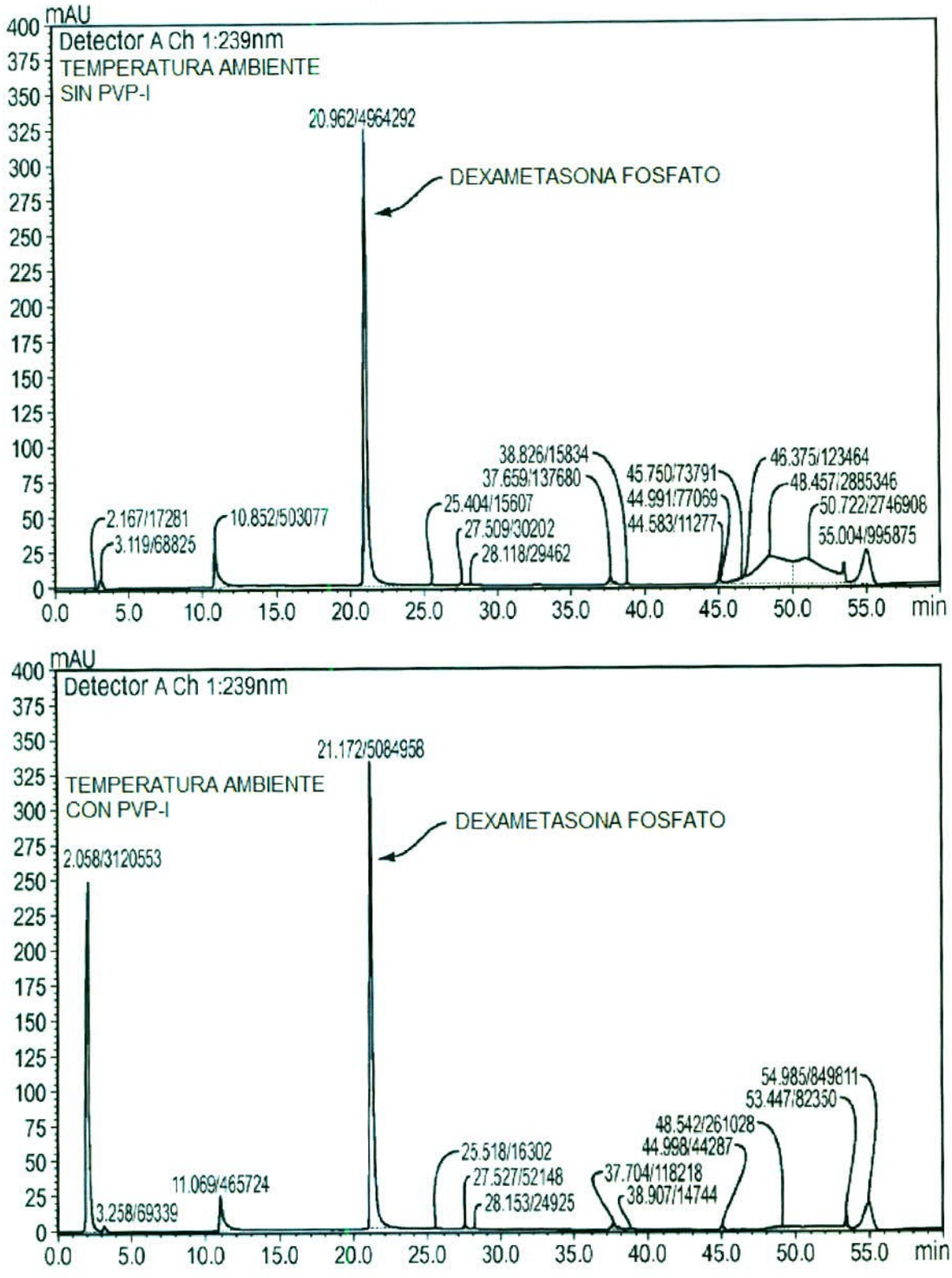


FIG. 6

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio
para el dia 0

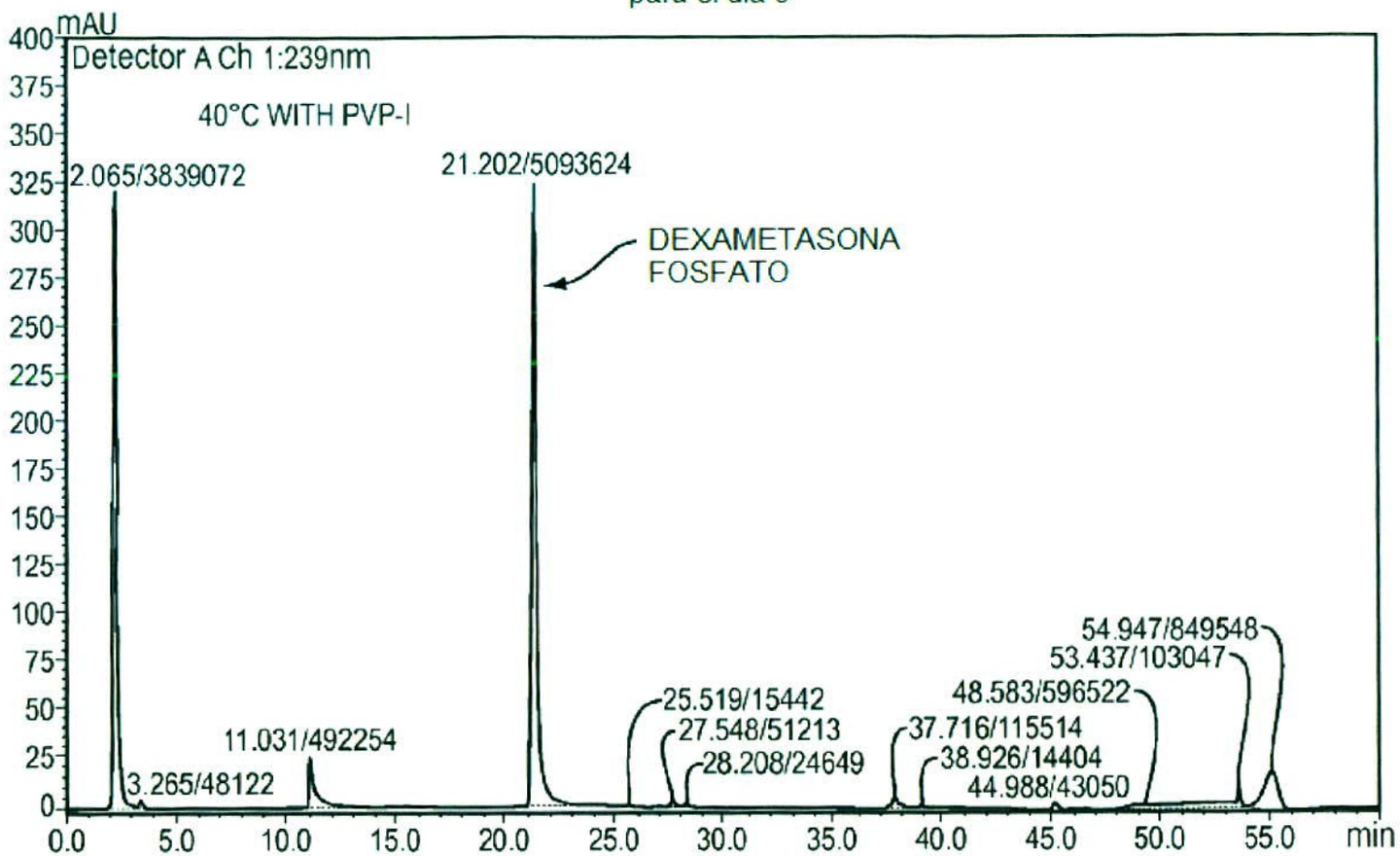


FIG. 7

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para dos semanas

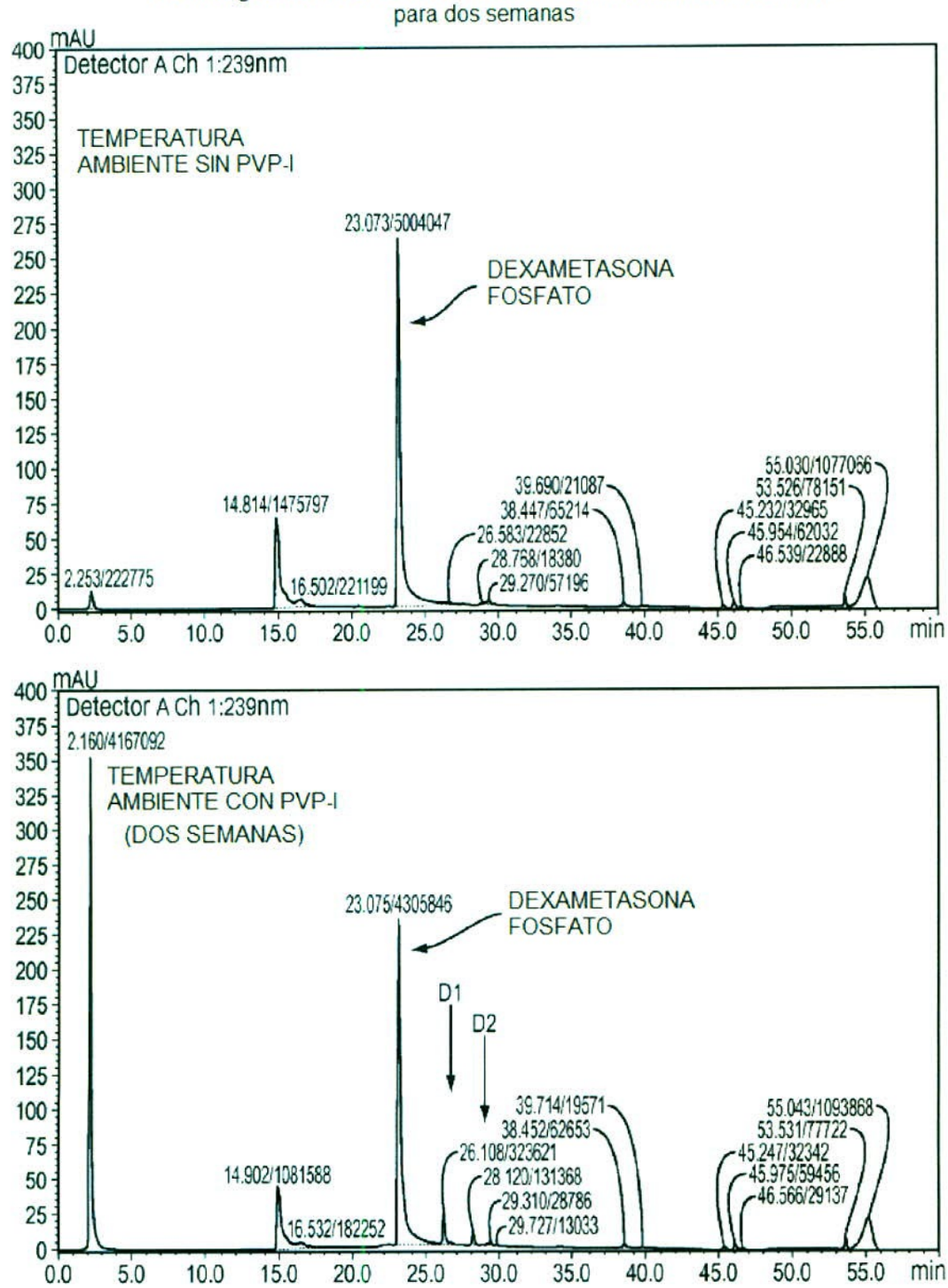


FIG. 8

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para dos semanas

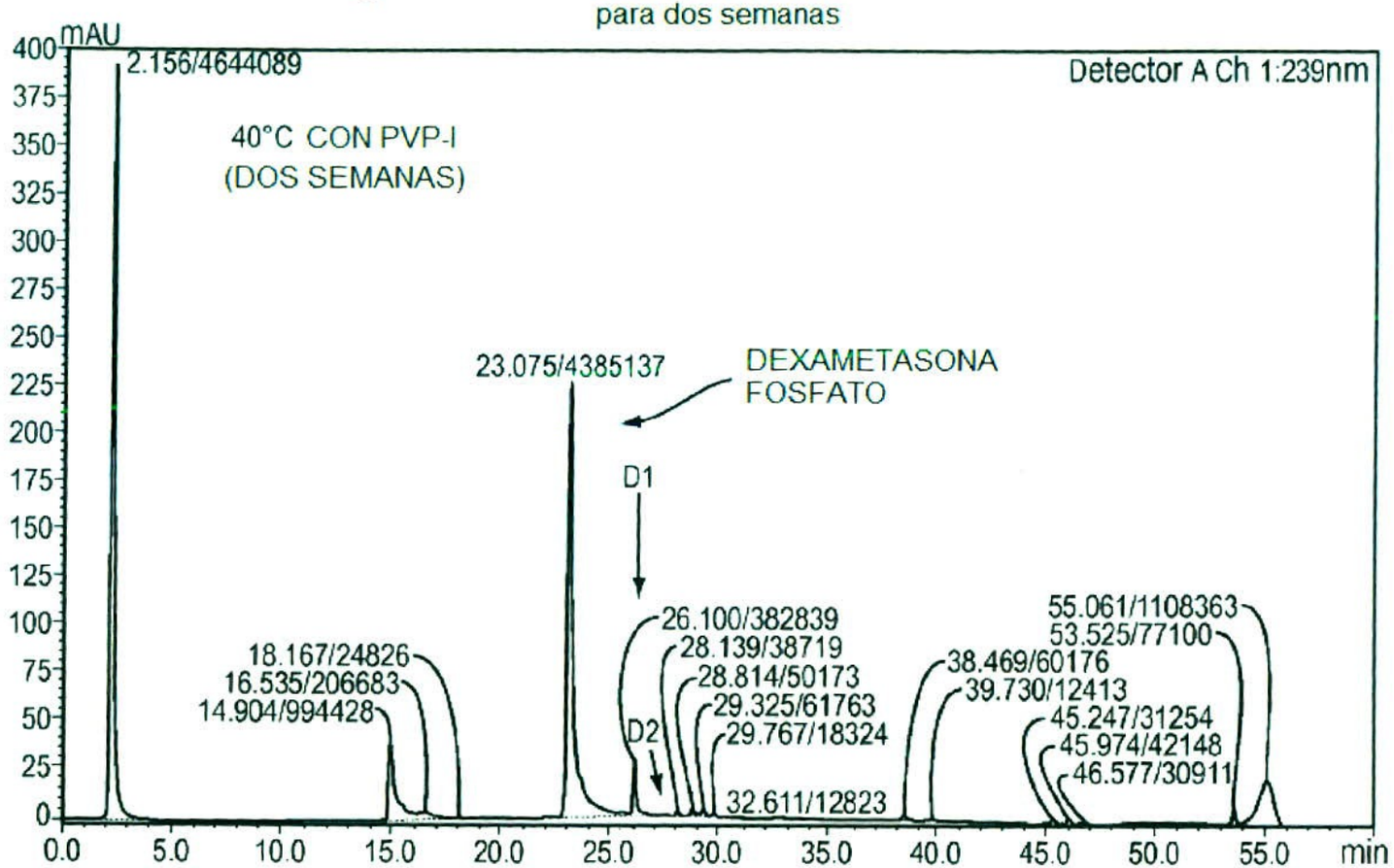


FIG. 9

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes

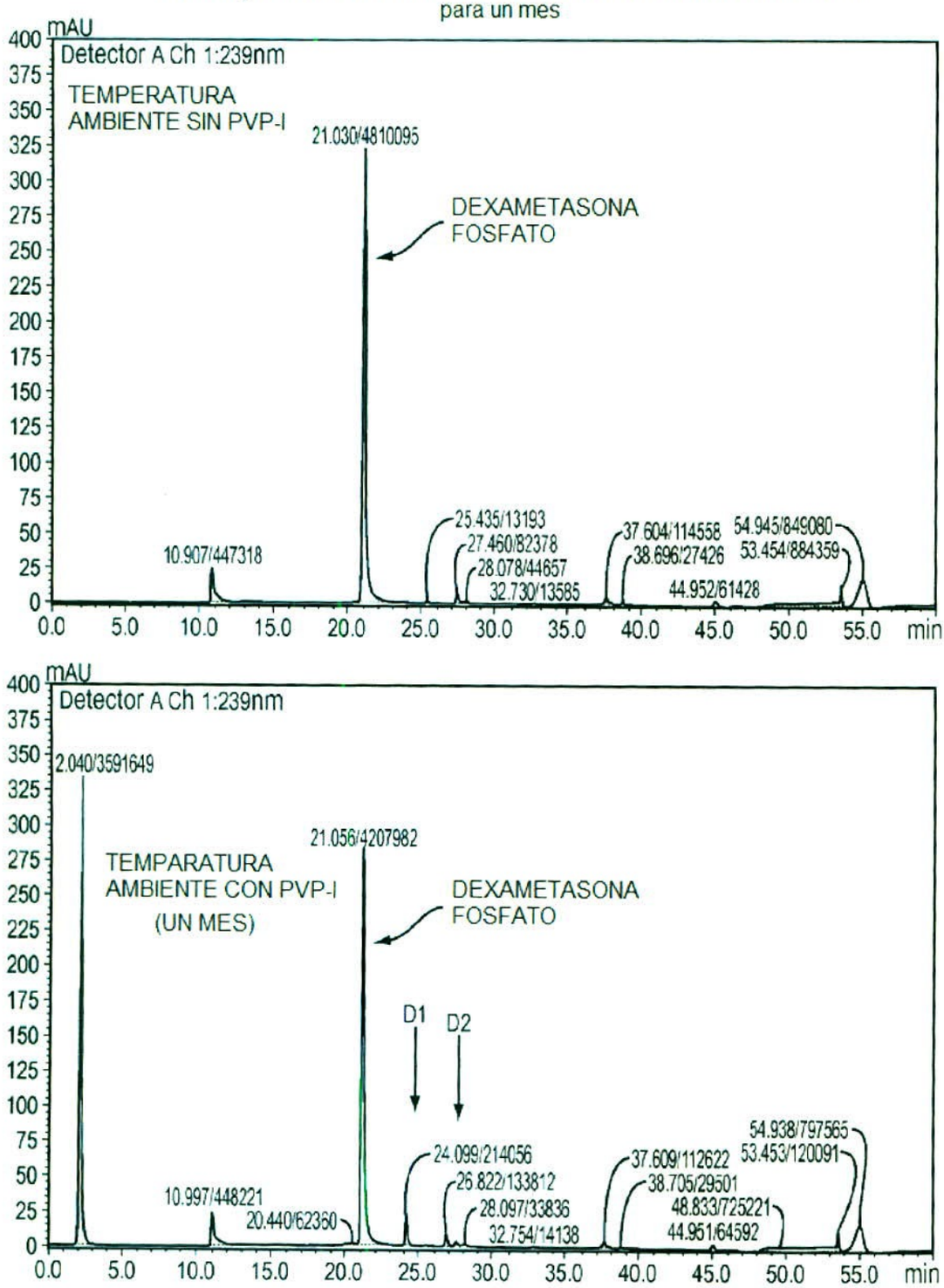


FIG. 10

Cromatogramas HPLC-UV del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes

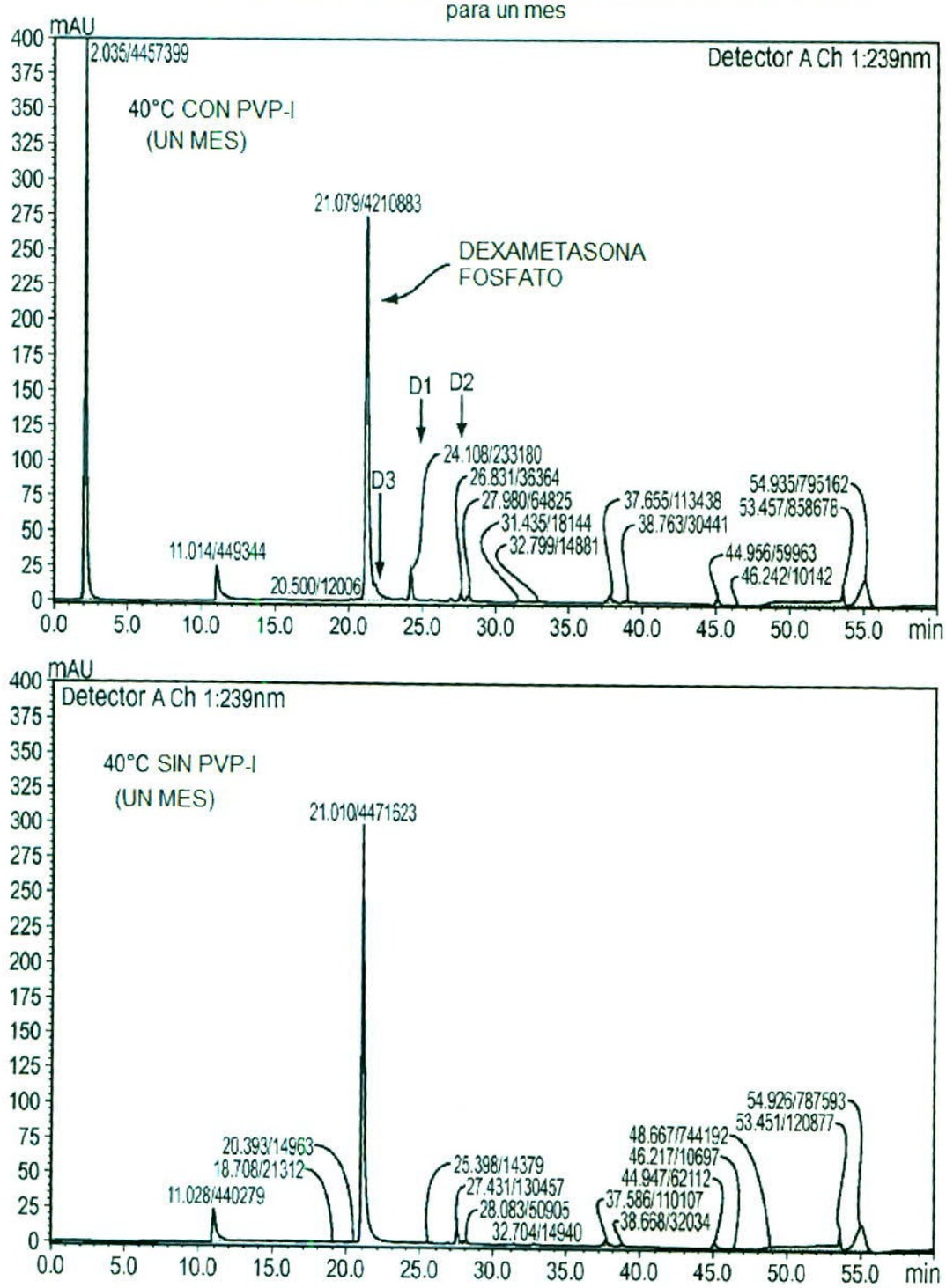


FIG. 11

Cromatogramas HPLC-UV (expandidos) del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes

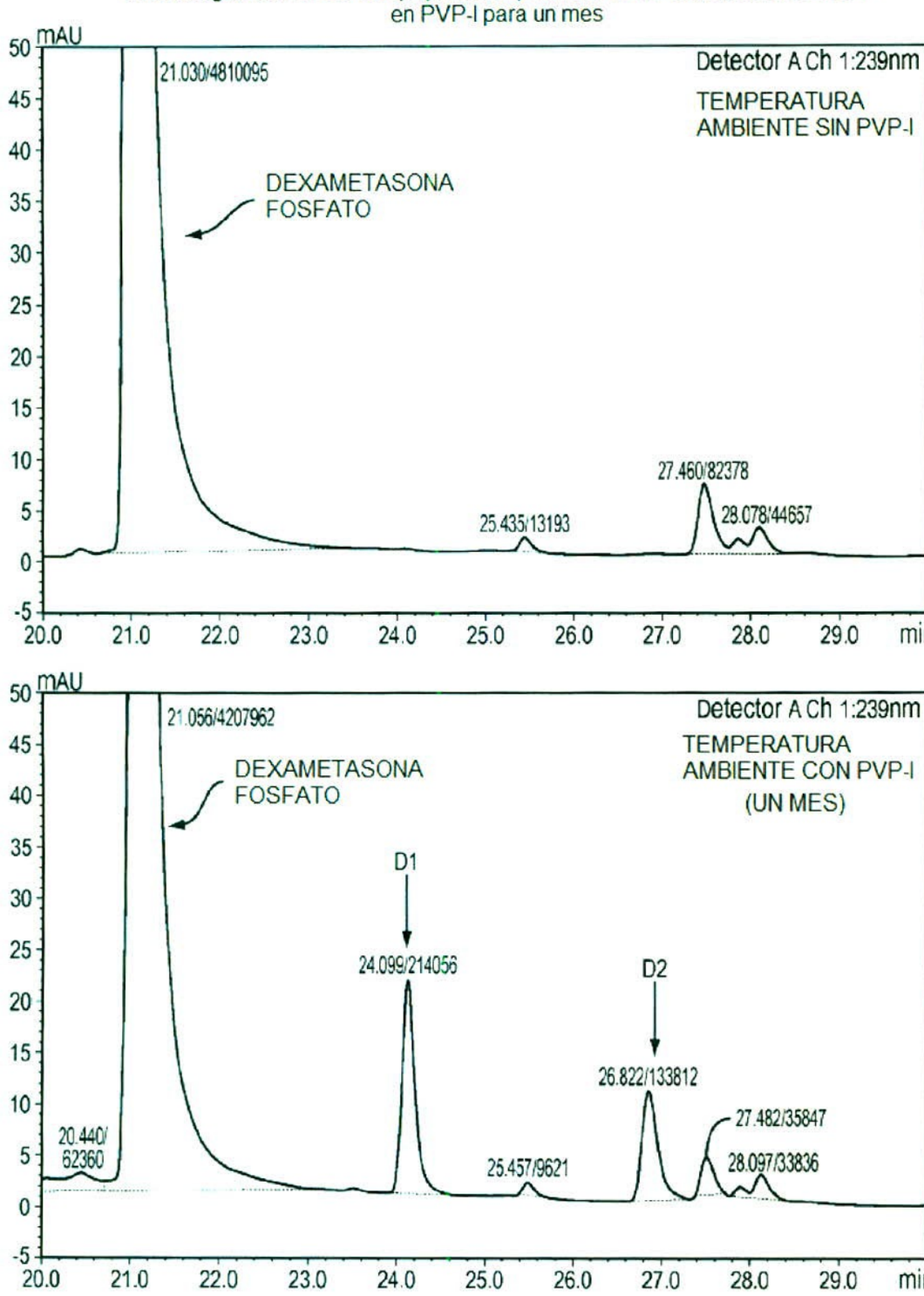


FIG. 12

Cromatogramas HPLC-UV (expandidos) del fosfato de dexametasona sodio en PVP-I para un mes

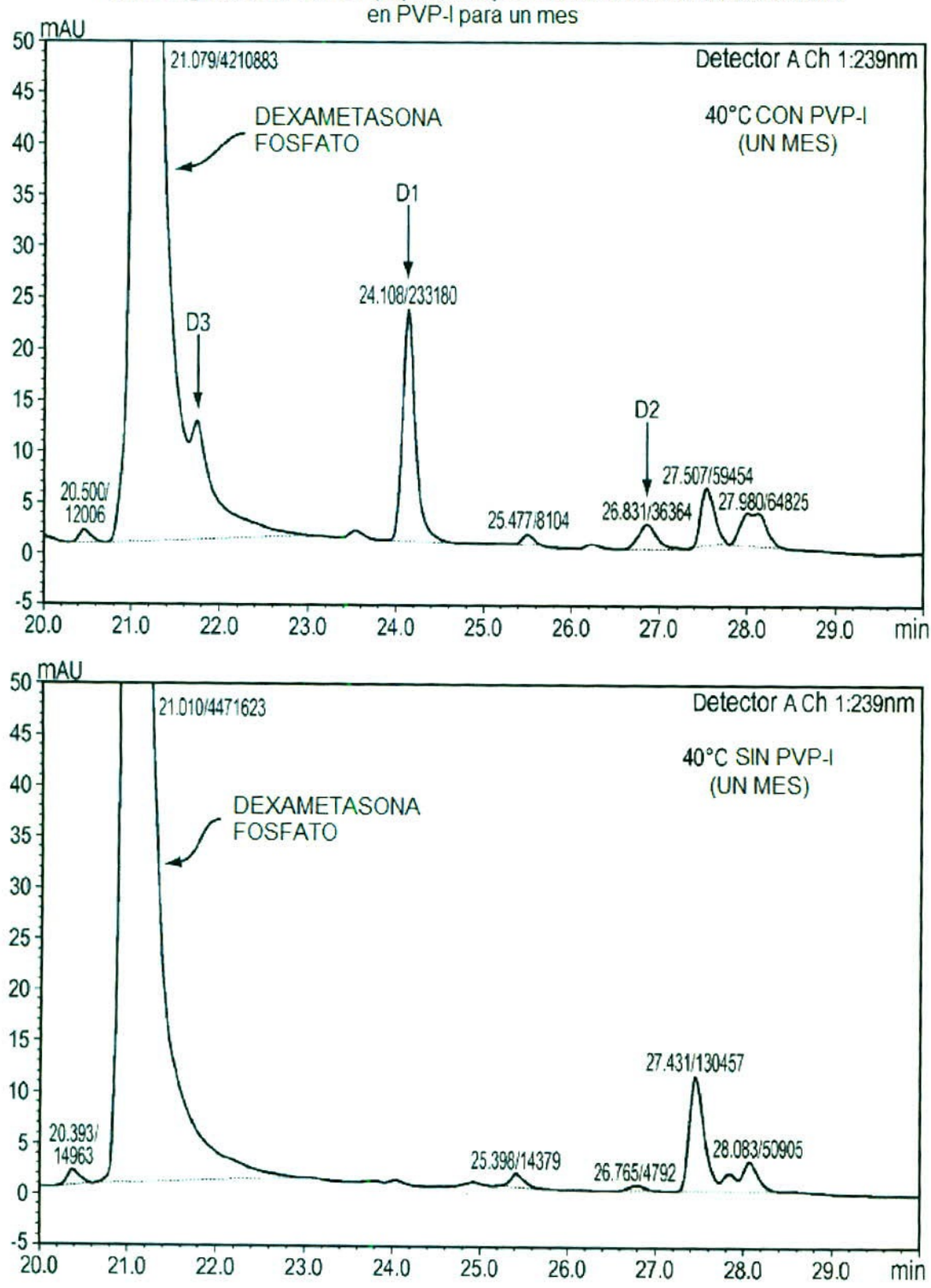


FIG. 13

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en referencia a muestras estándar

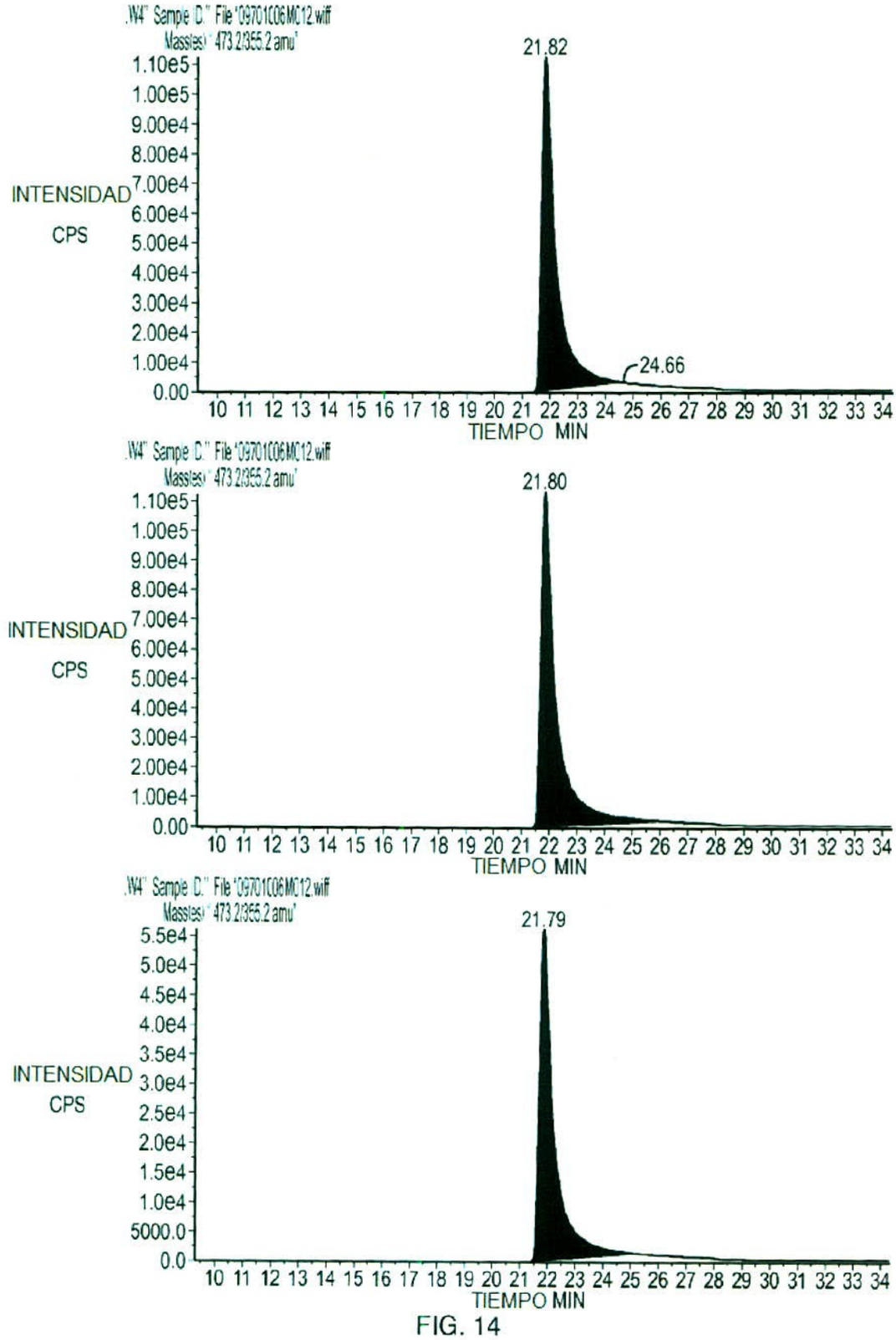


FIG. 14

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I

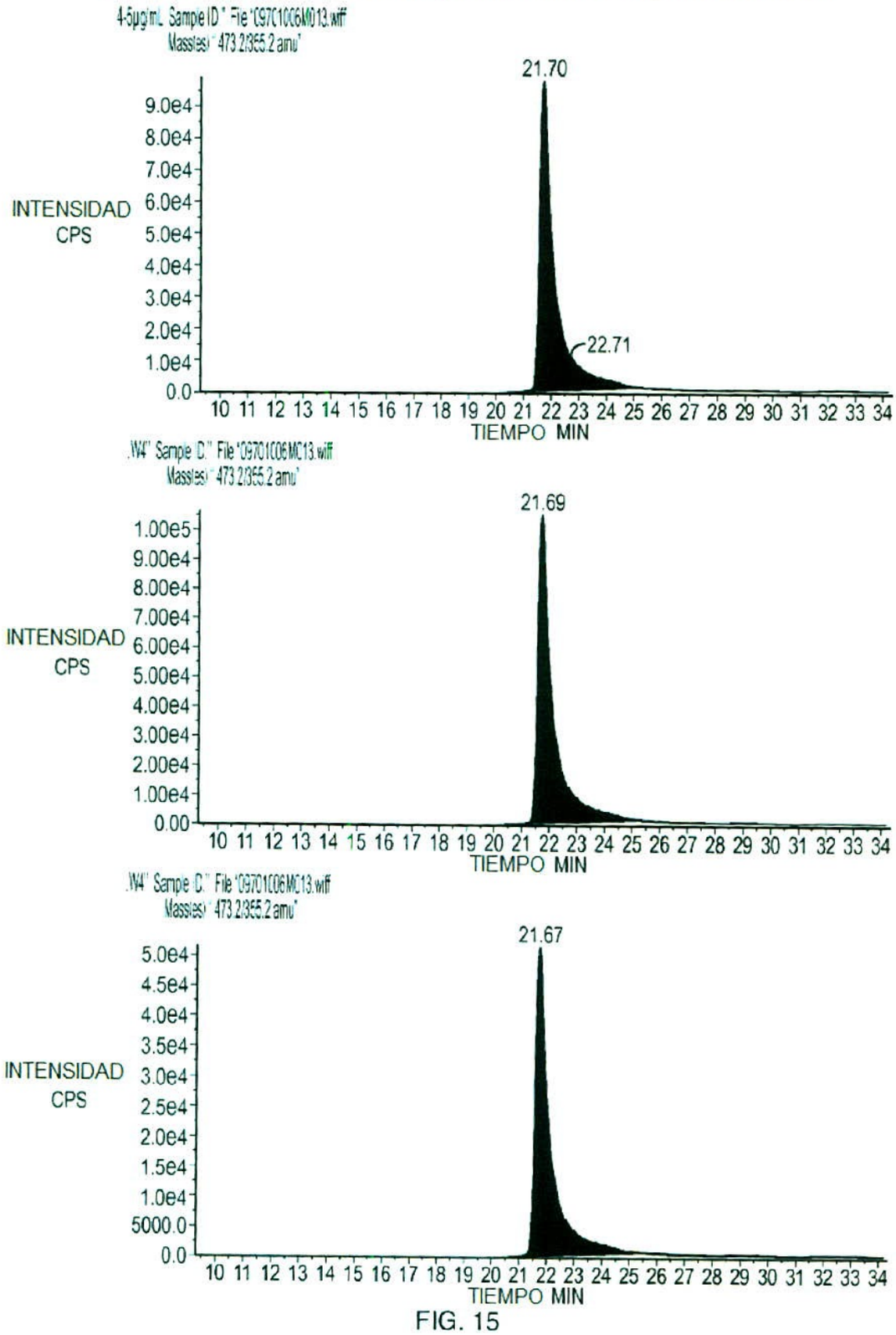


FIG. 15

cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del fosfato de dexametasona sodio en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I

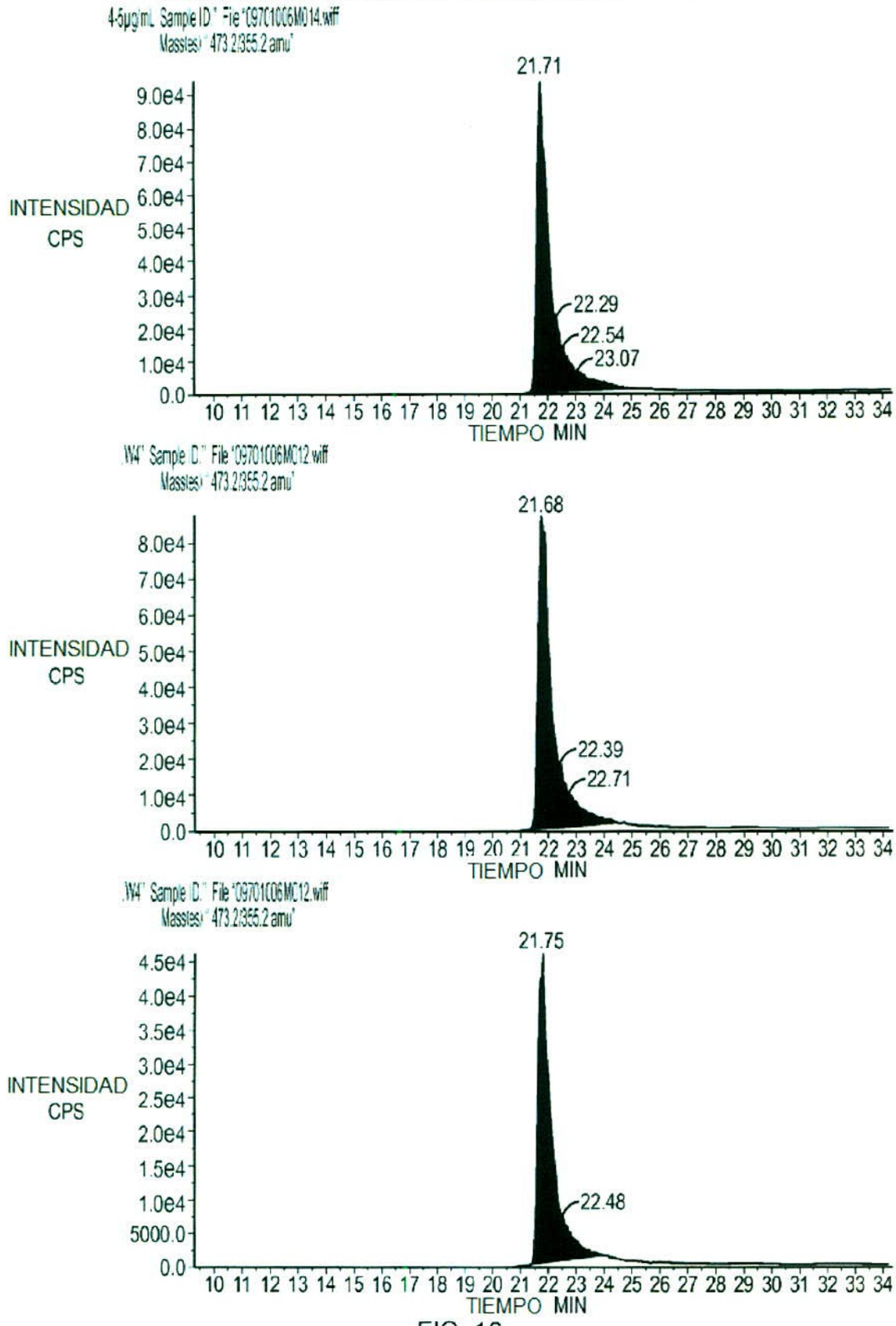


FIG. 16

cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 20 µg/mL para el acetato de prednisolona

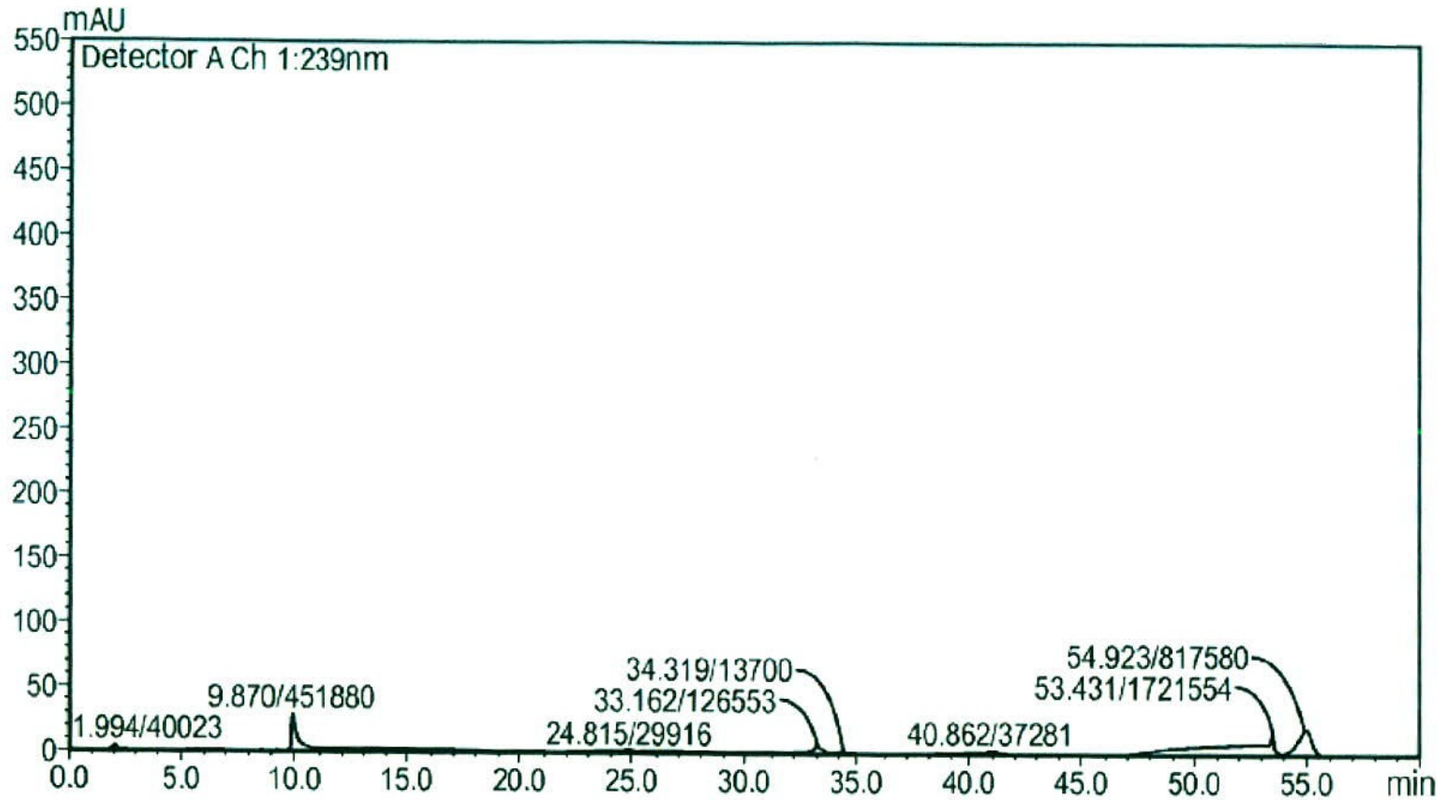


FIG. 17

Cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para el Día 0

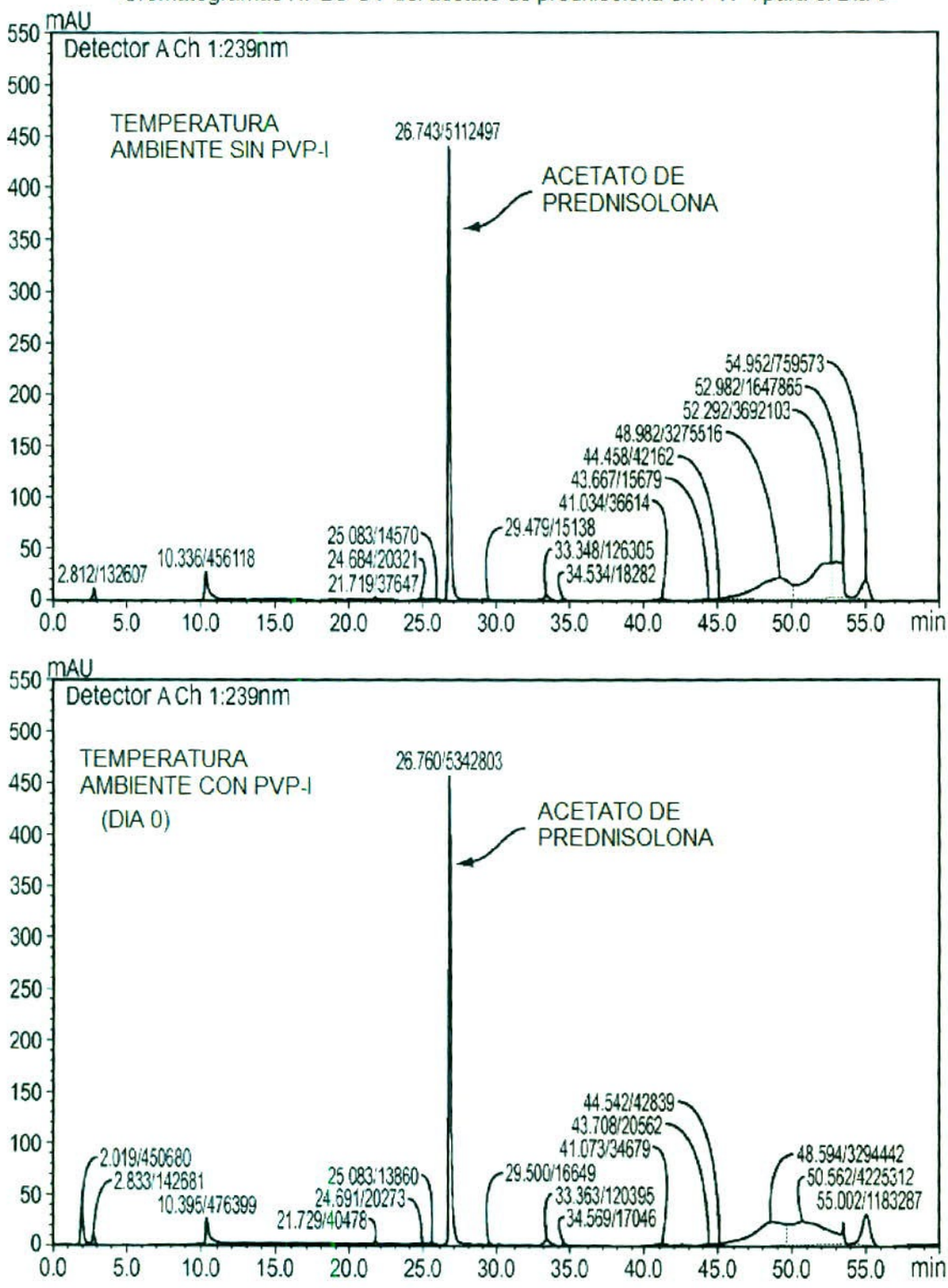


FIG. 18

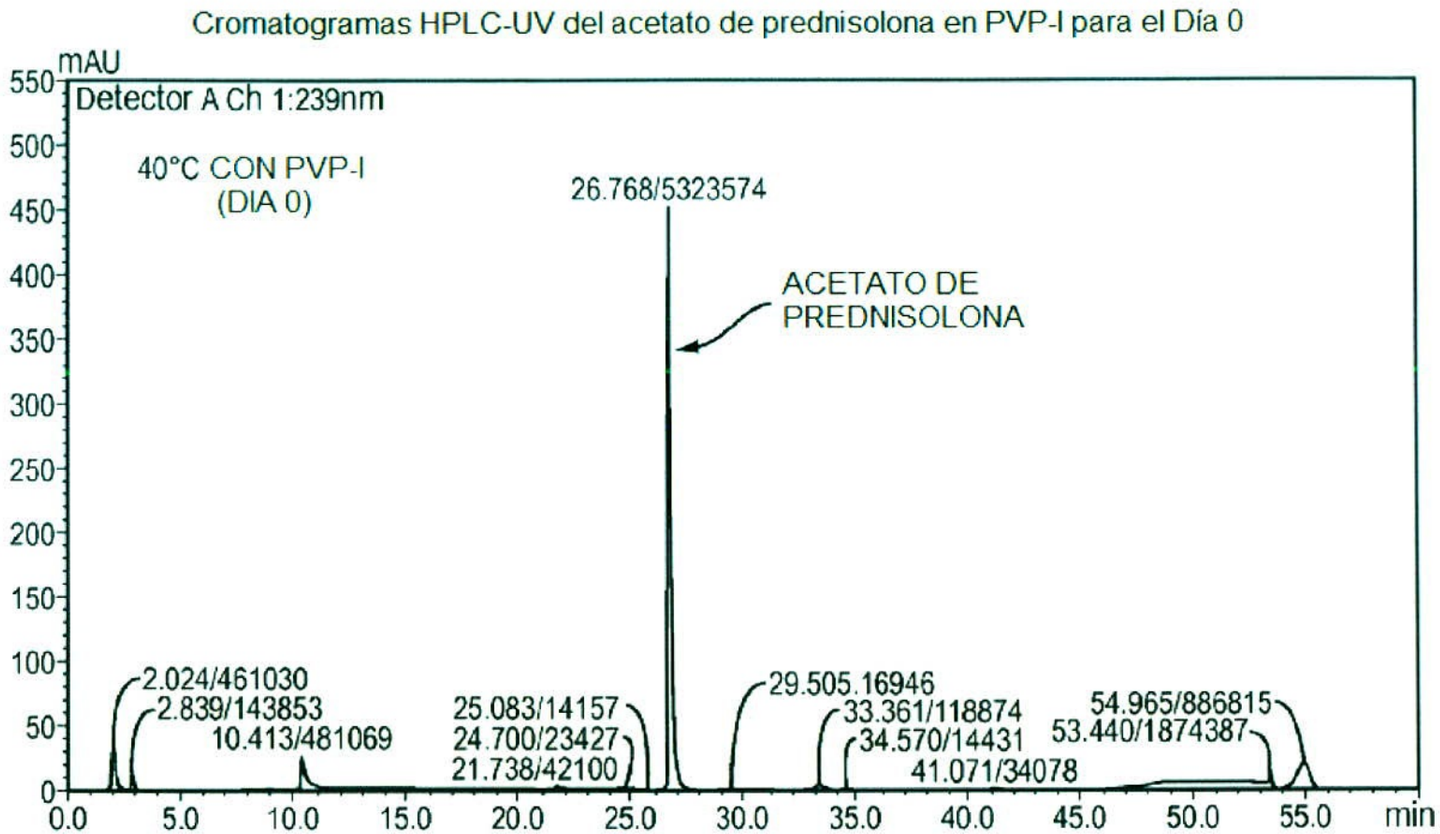

Cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para el Día 0
mAU
Detector A Ch 1:239nm
40°C CON PVP-I
(DIA 0)
26.768/5323574
ACETATO DE
PREDNISOLONA
2.024/461030
2.839/143853
10.413/481069
25.083/14157
24.700/23427
21.738/42100
29.505.16946
33.361/118874
34.570/14431
41.071/34078
54.965/886815
53.440/1874387
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
45.0
50.0
55.0
min

FIG. 19

Cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para dos semanas

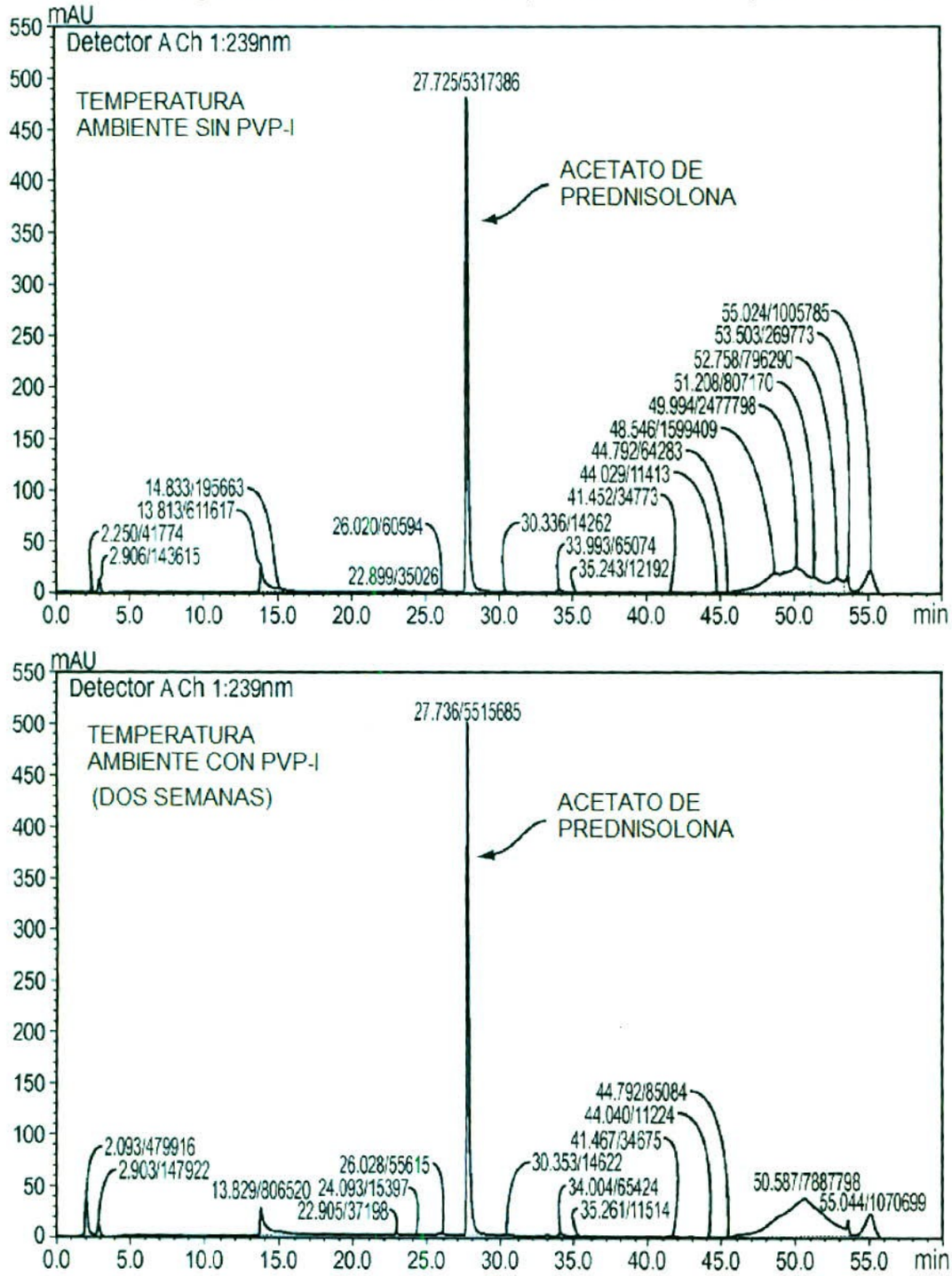


FIG. 20

cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para dos semanas

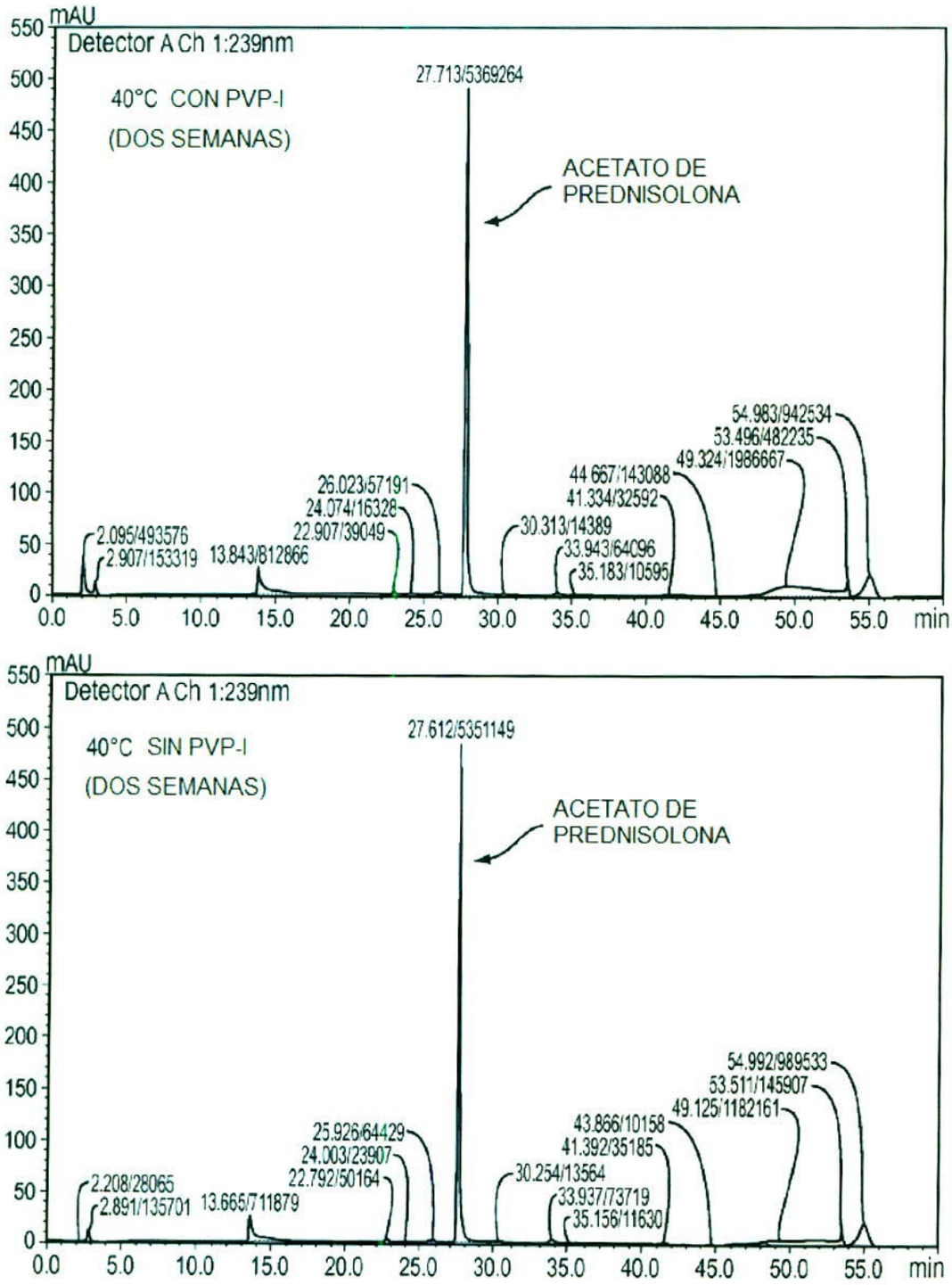


FIG. 21

cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para un mes

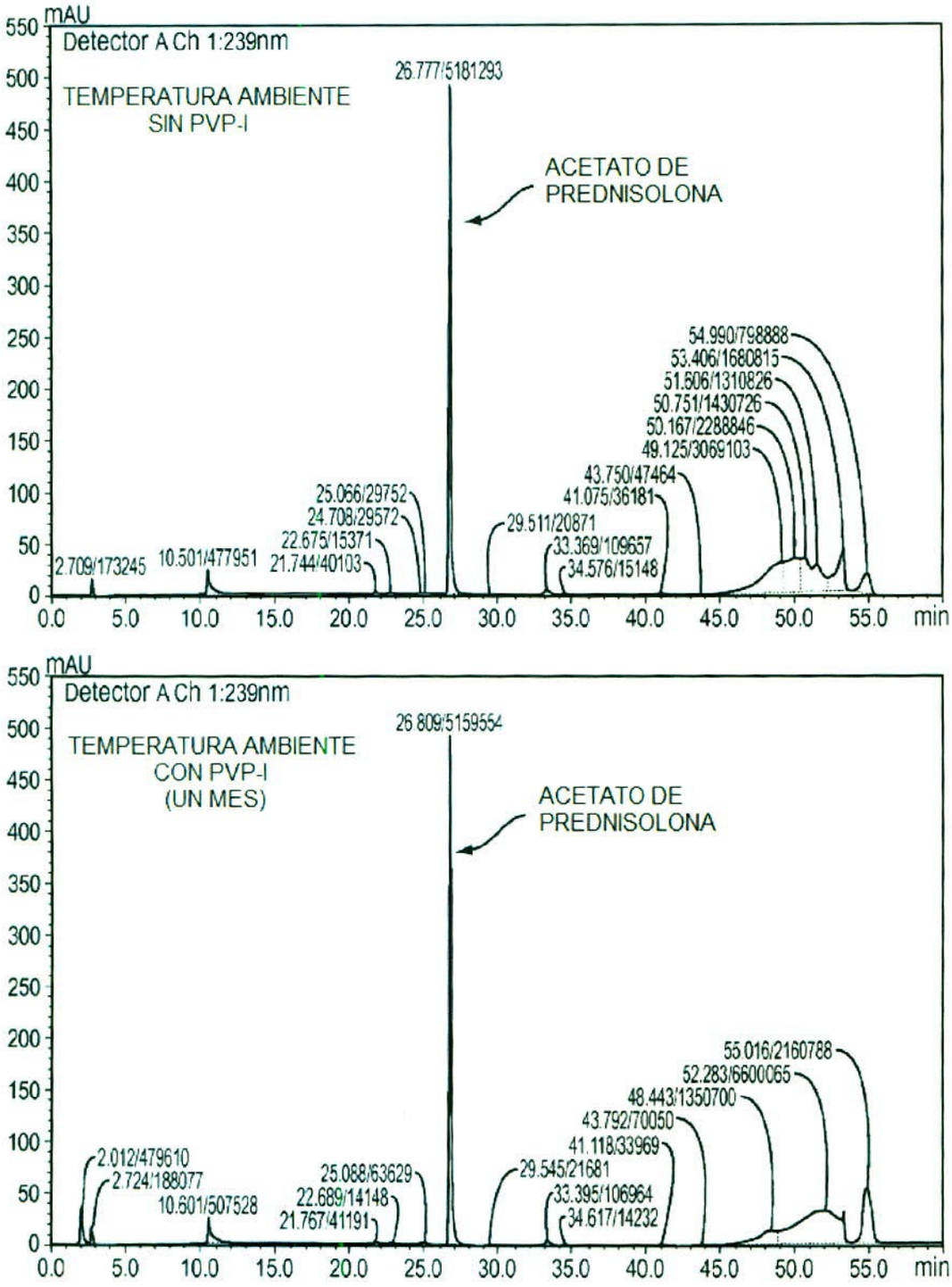


FIG. 22

Cromatogramas HPLC-UV del acetato de prednisolona en PVP-I para un mes

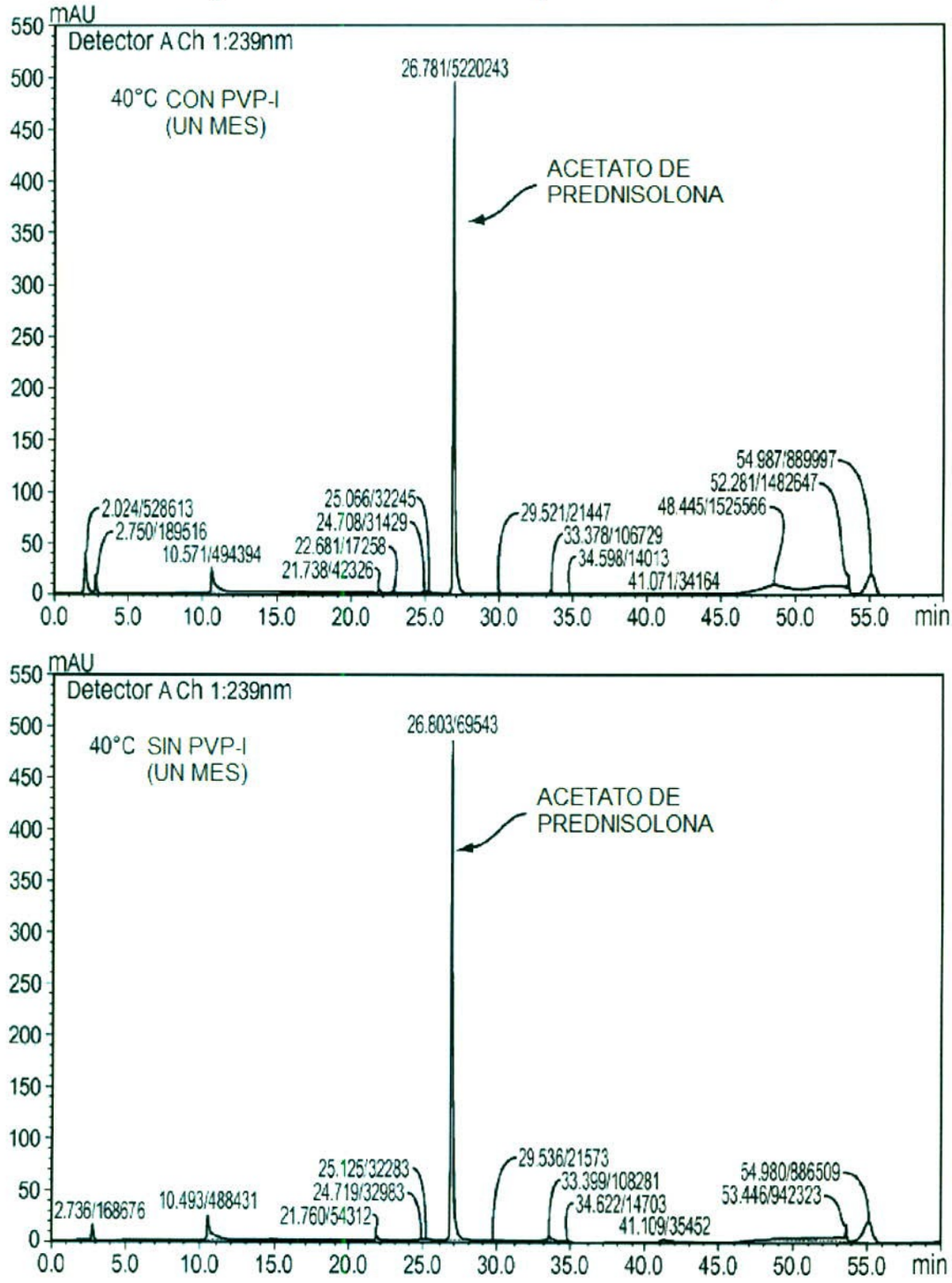


FIG. 23

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en referencia a muestras estándar

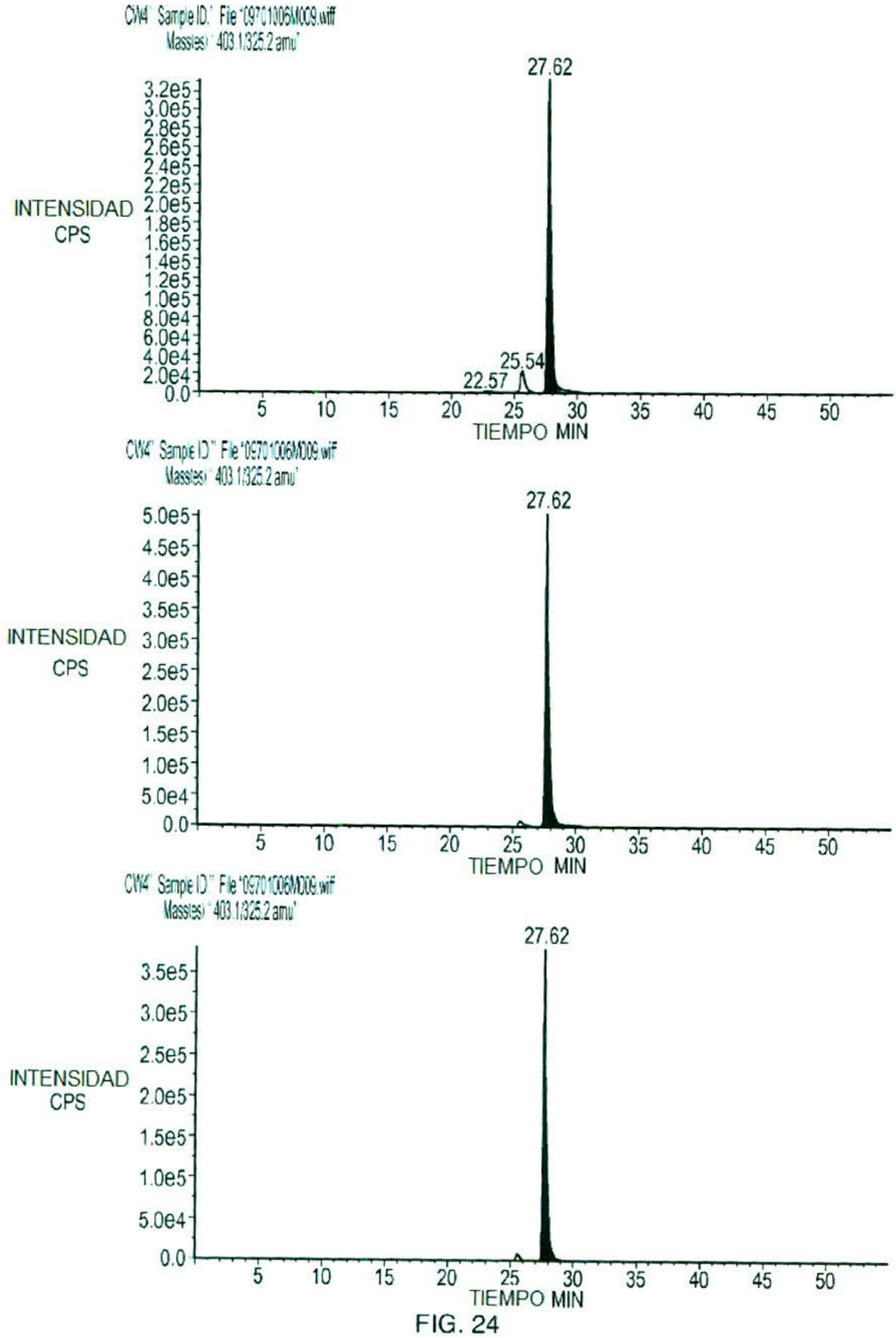


FIG. 24

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I

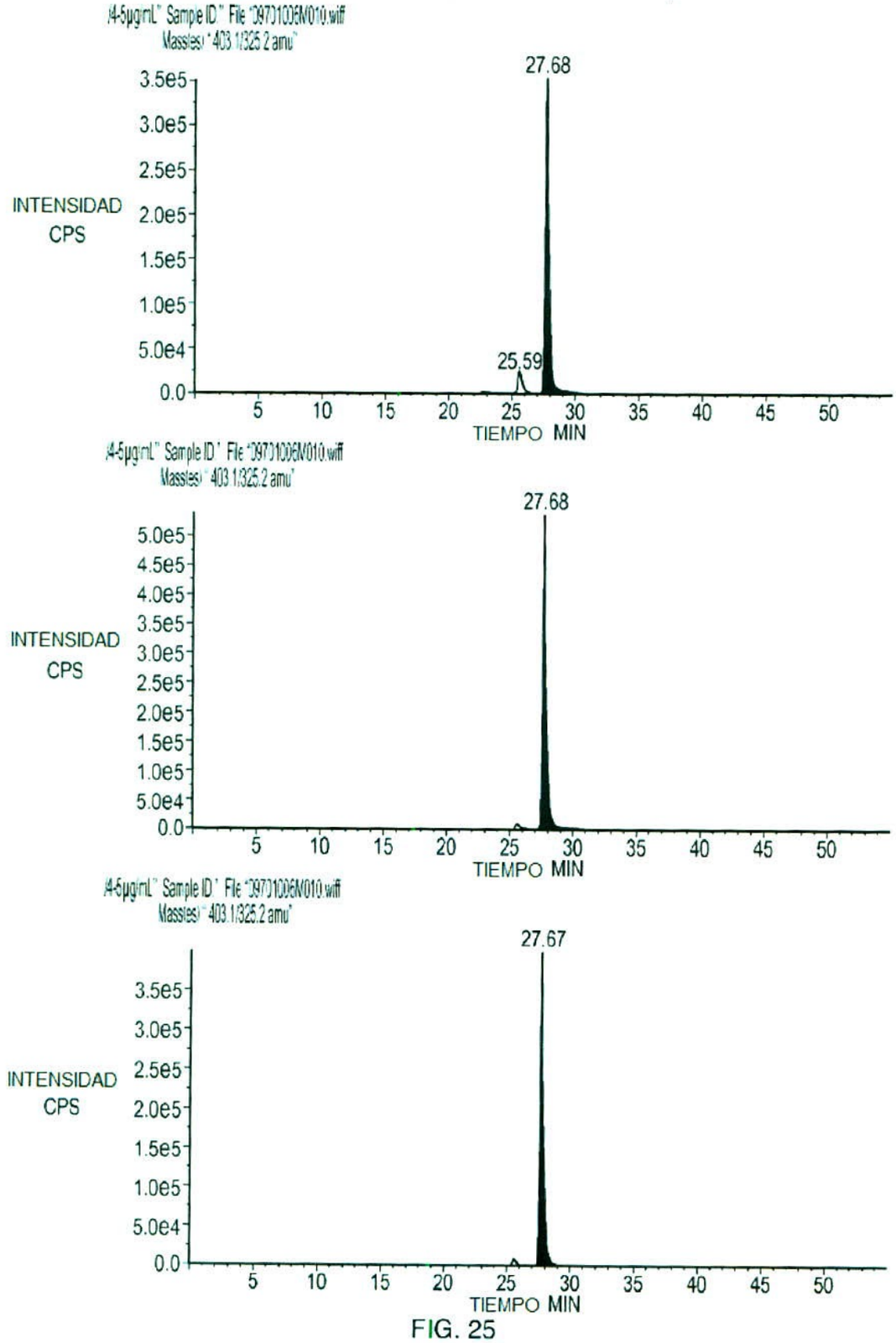


FIG. 25

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del acetato de prednisolona en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I

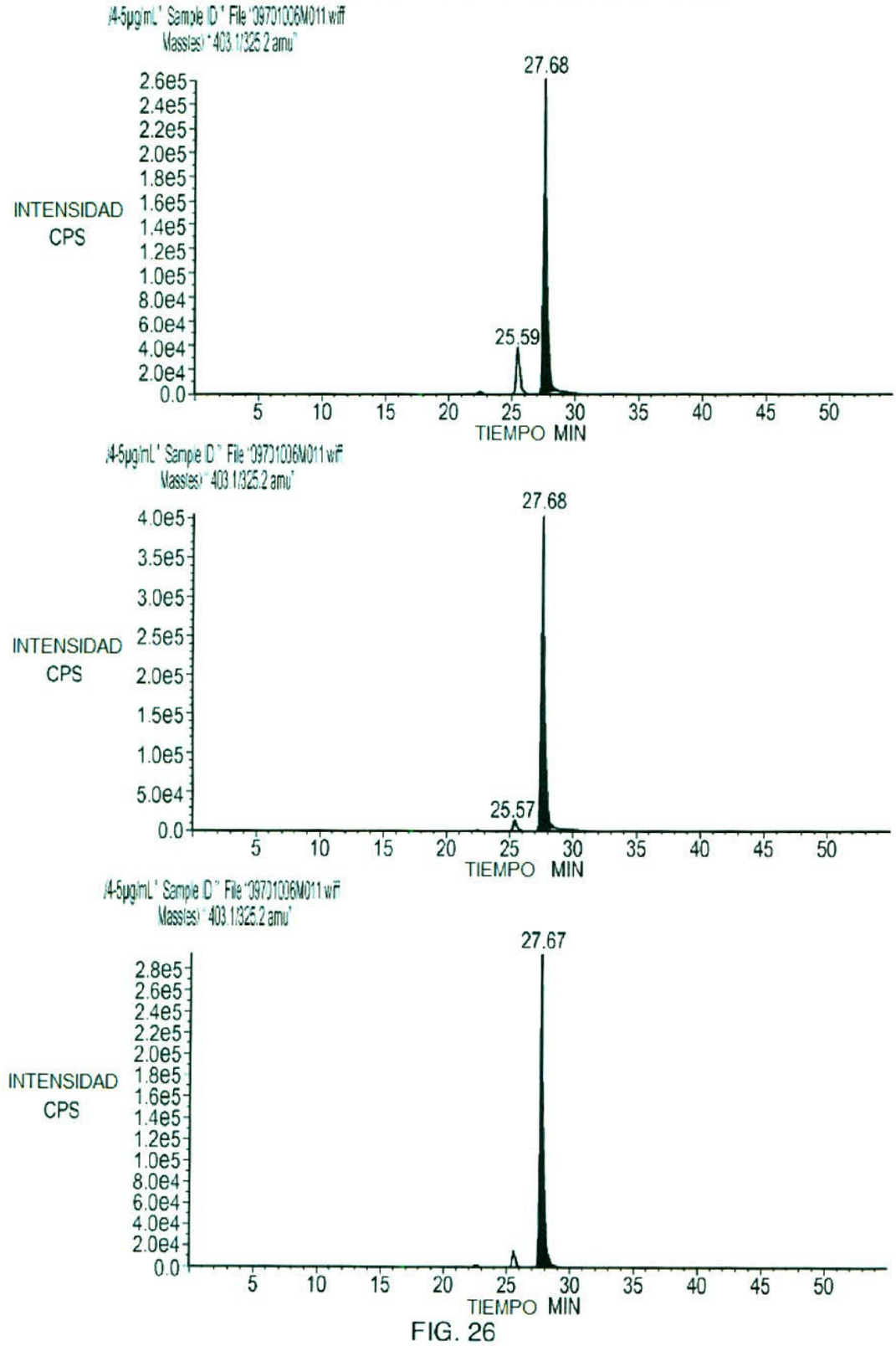


FIG. 26

Cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 40 µg/mL
para el etabonato de loteprednol

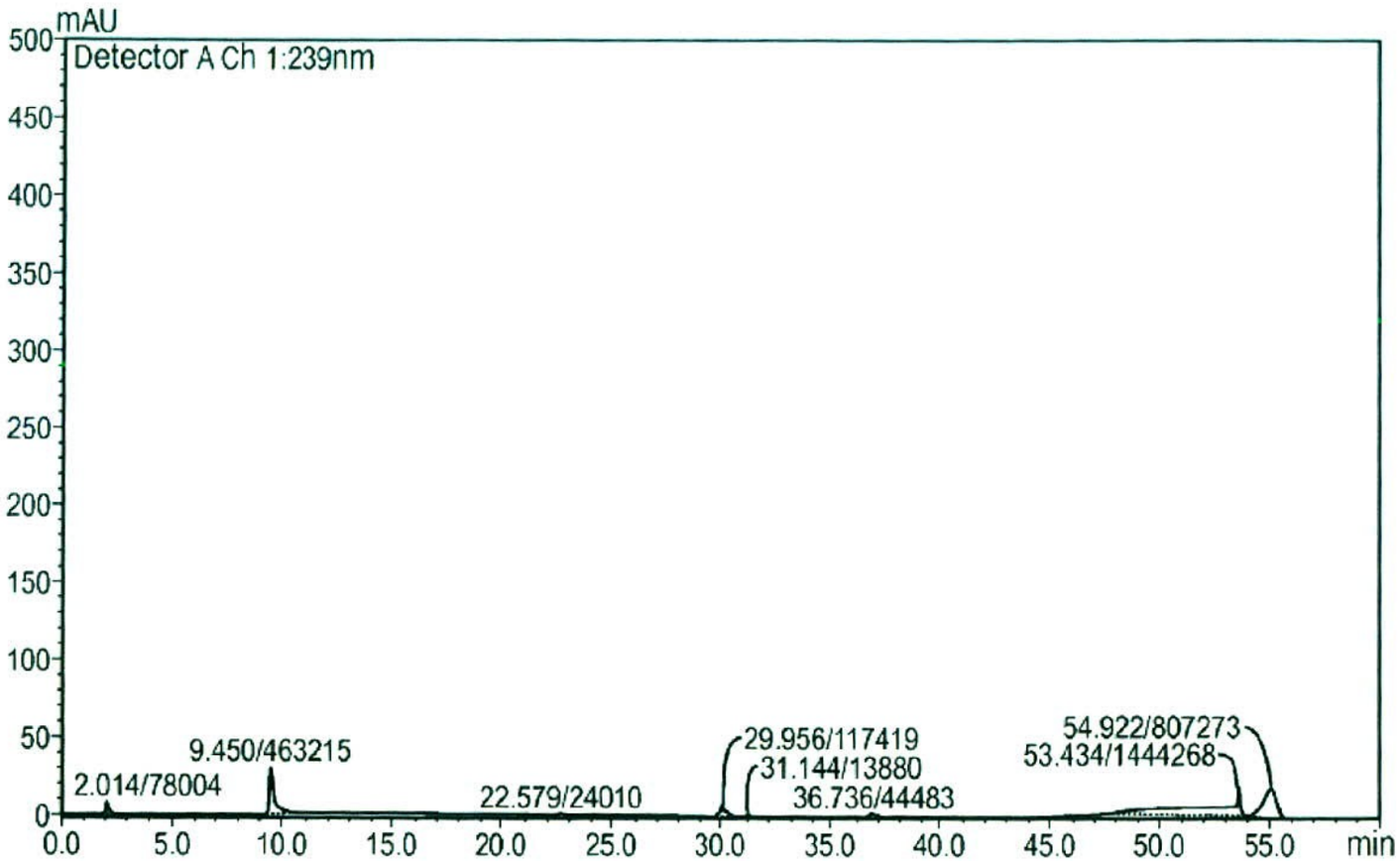


FIG. 27

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para el Día 0

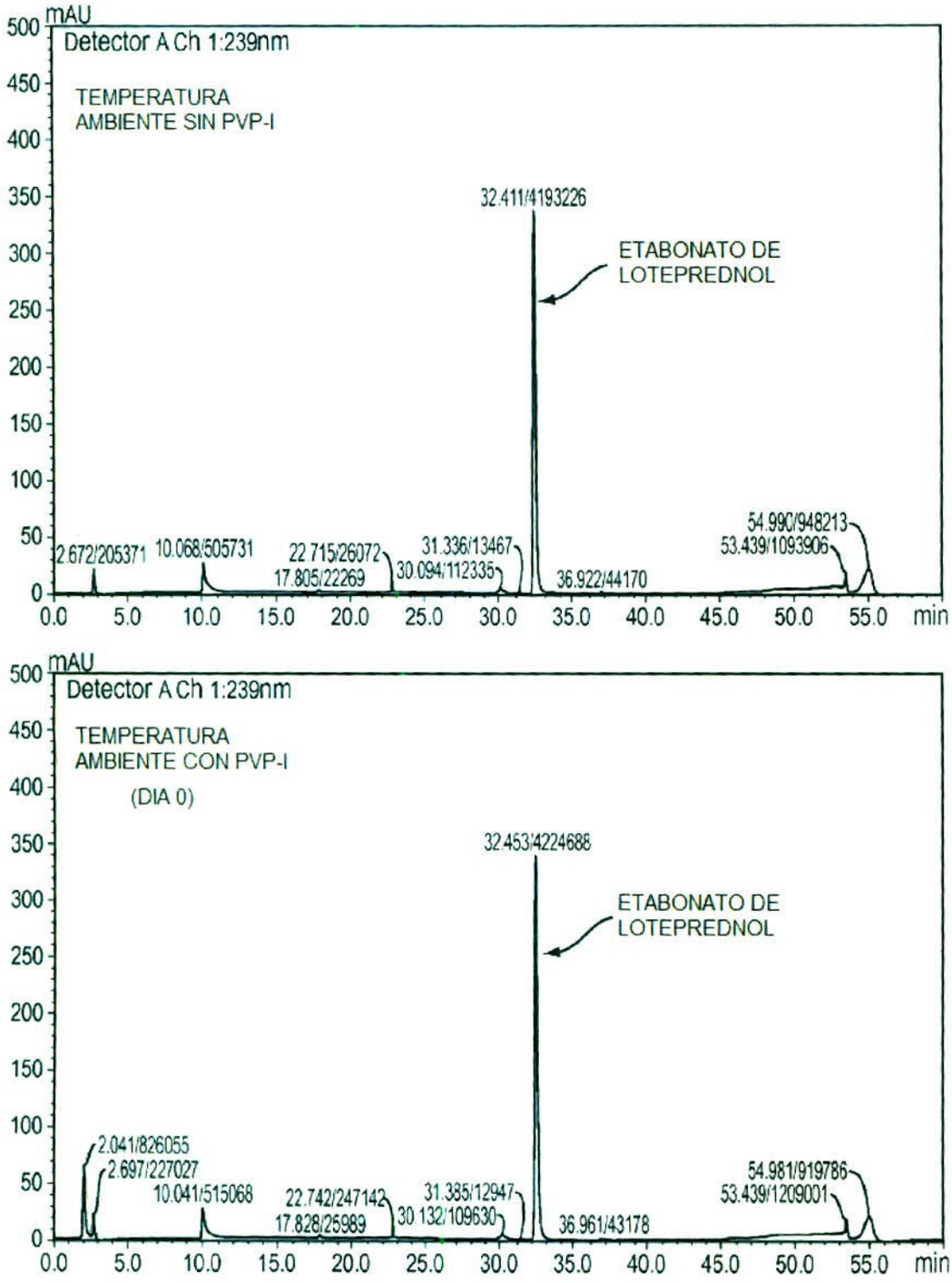


FIG. 28

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para el Día 0

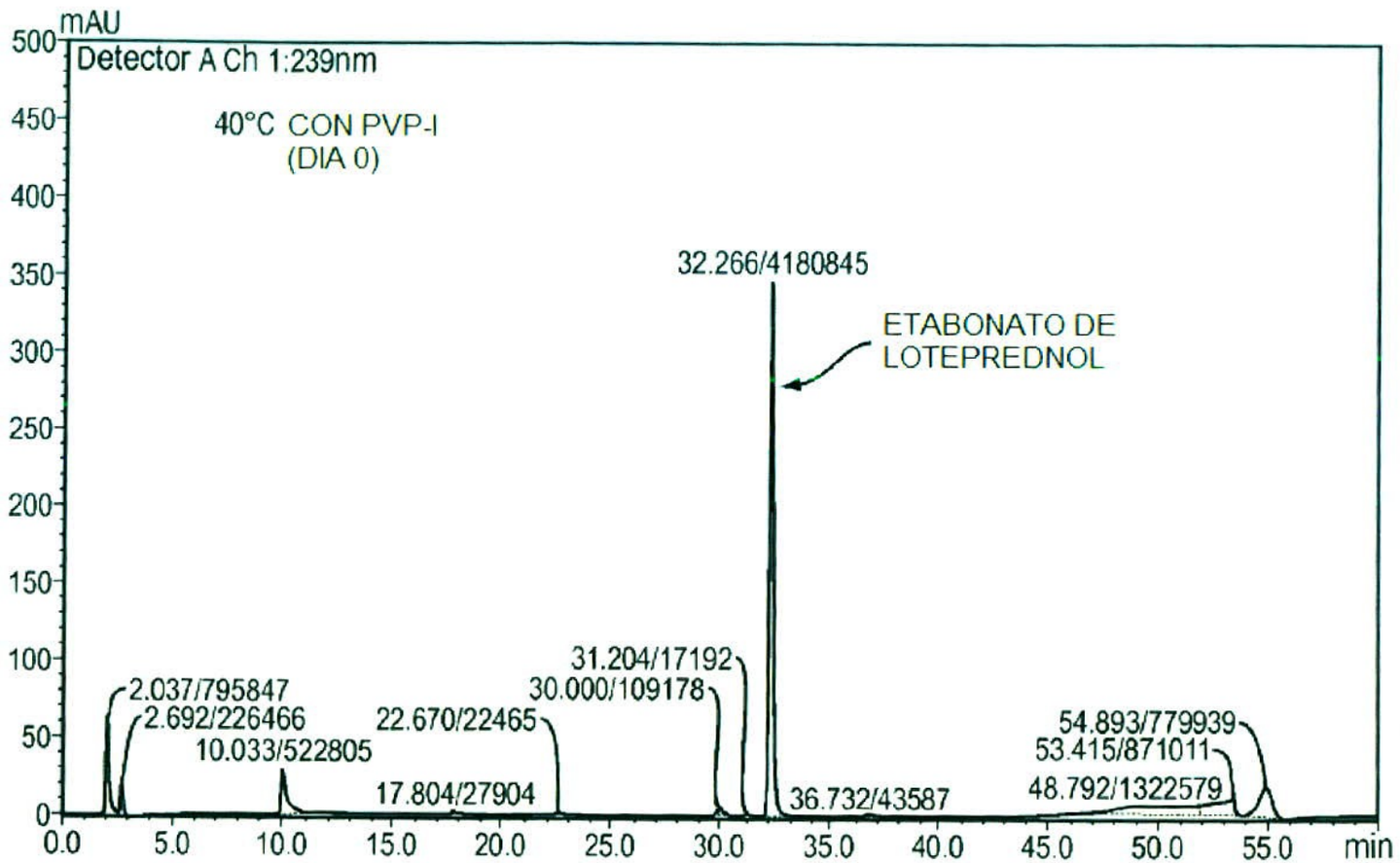


FIG. 29

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I
para dos semanas

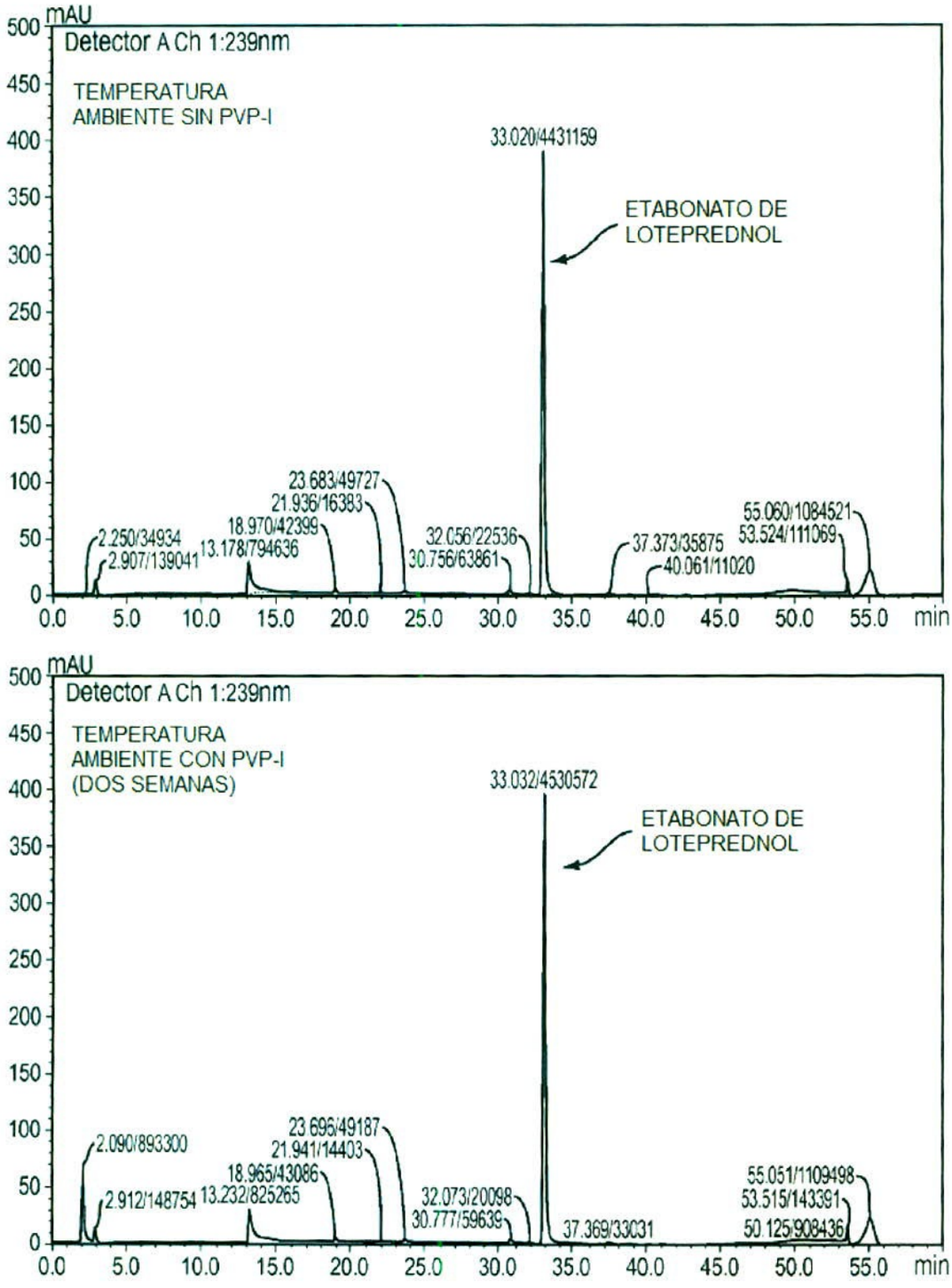


FIG. 30

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I
para dos semanas

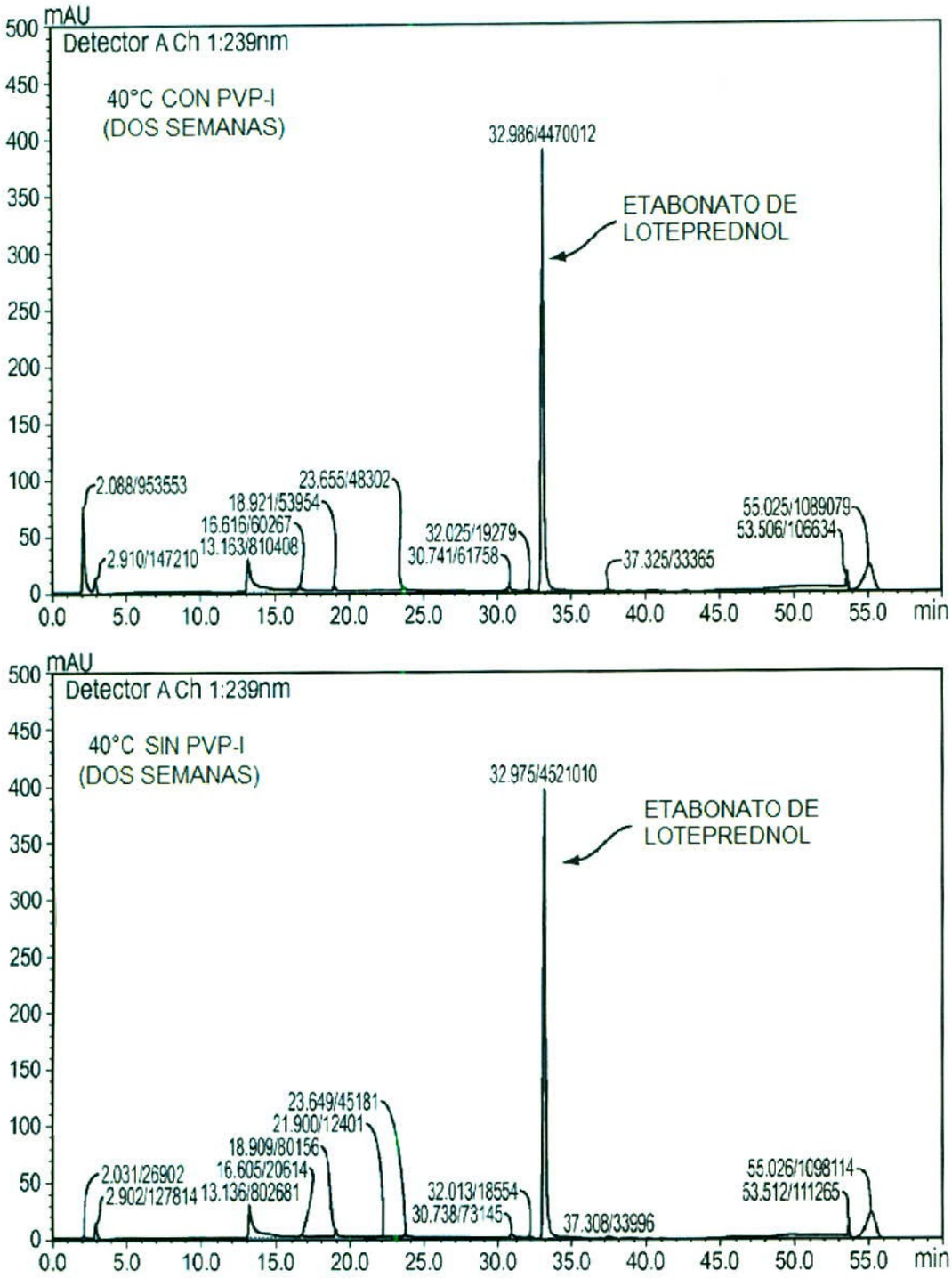


FIG. 31

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para un mes

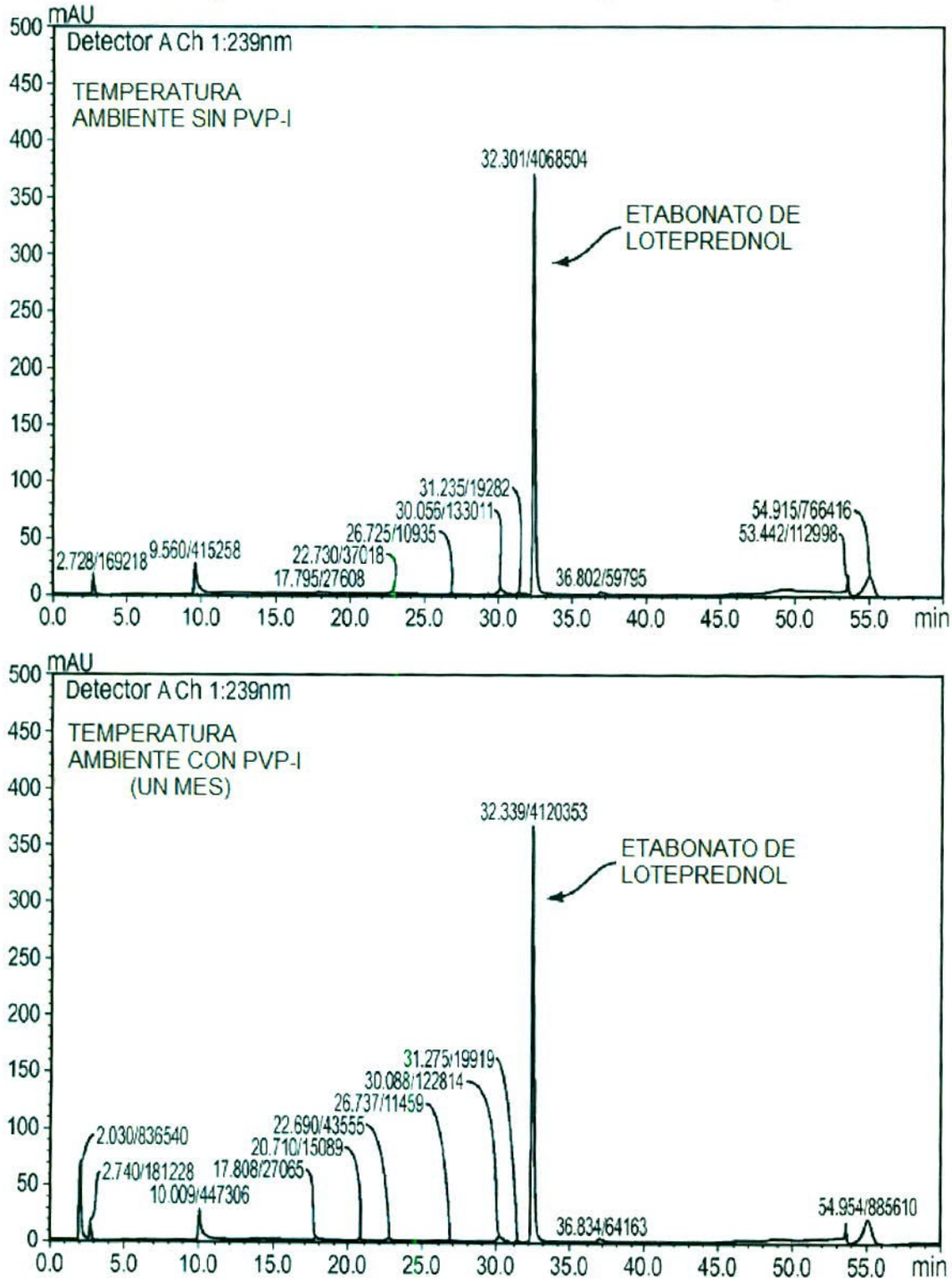


FIG. 32

Cromatogramas HPLC-UV del etabonato de loteprednol en PVP-I para un mes

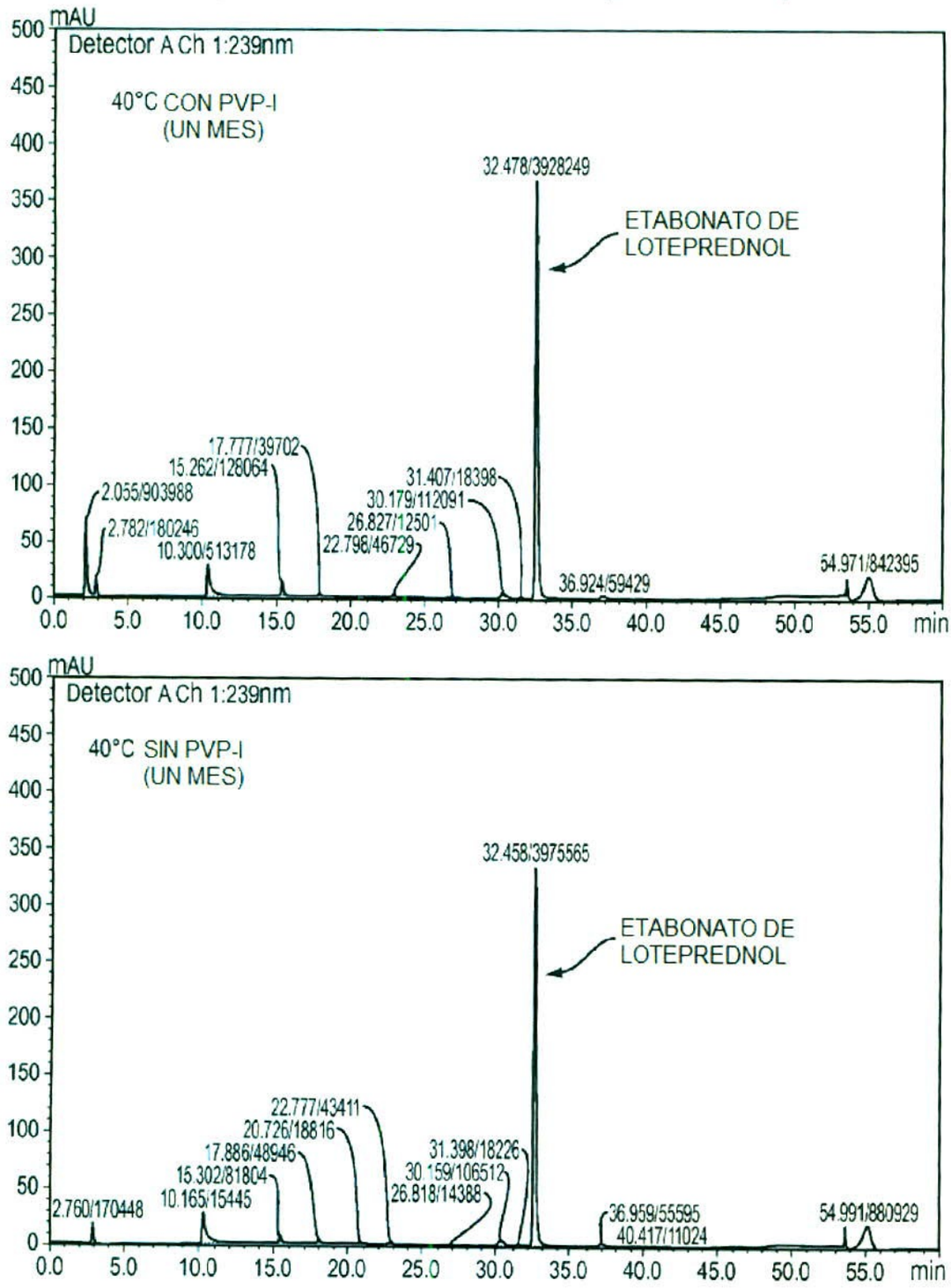


FIG. 33

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol
en referencia a muestras estándar

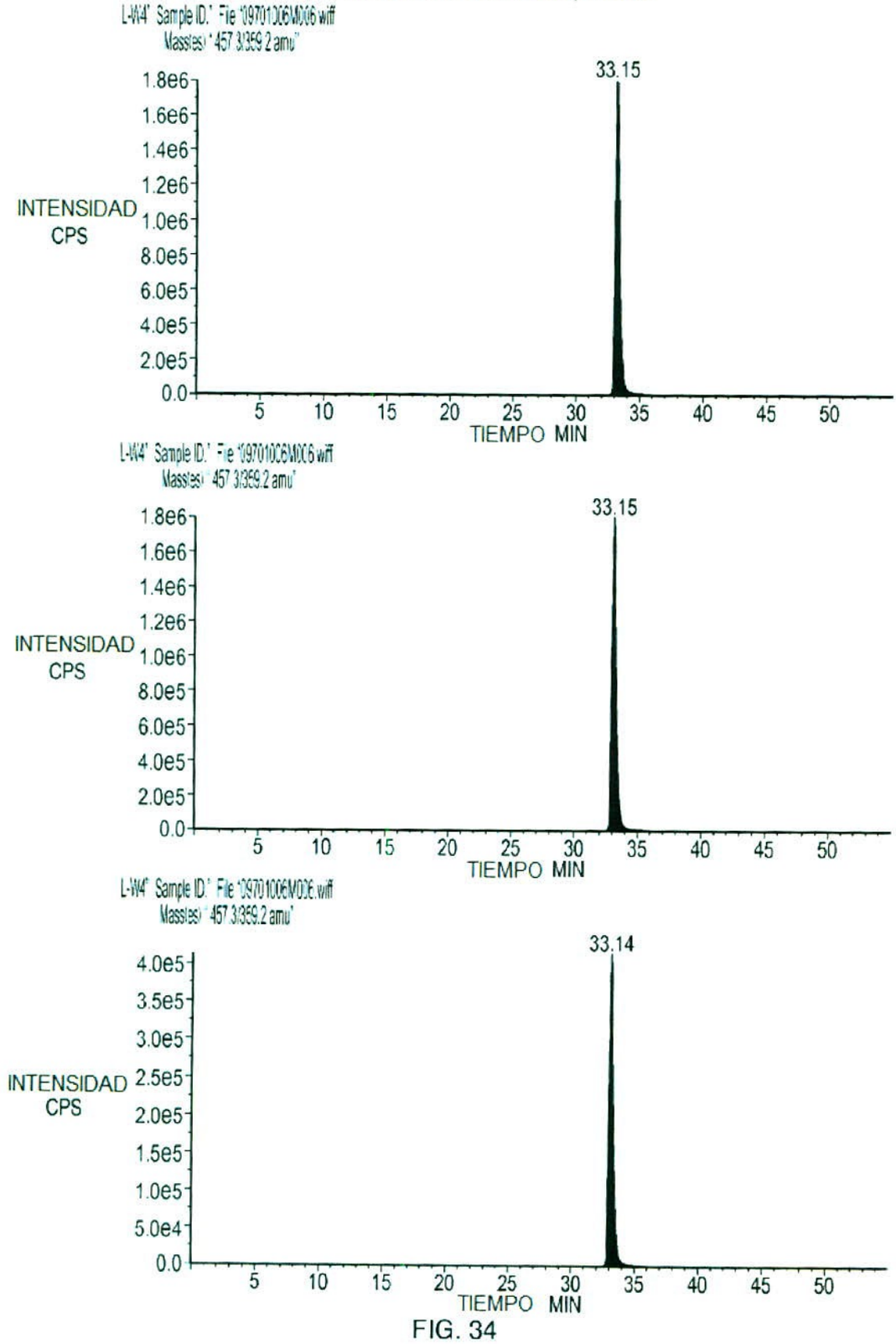


FIG. 34

cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I

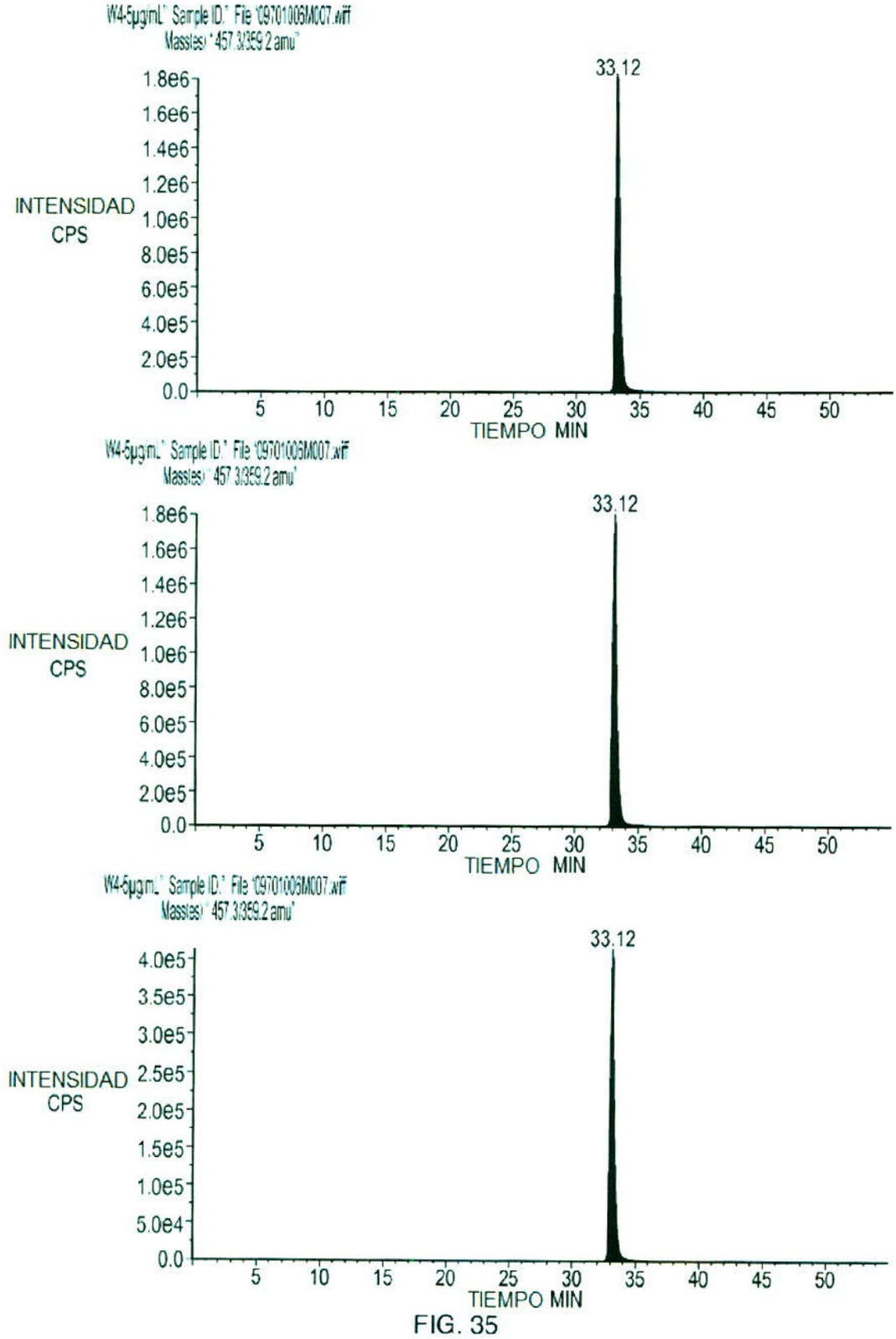


FIG. 35

cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del etabonato de loteprednol en una muestra para estabilidad de un mes a 40°C en la presencia de PVP-I

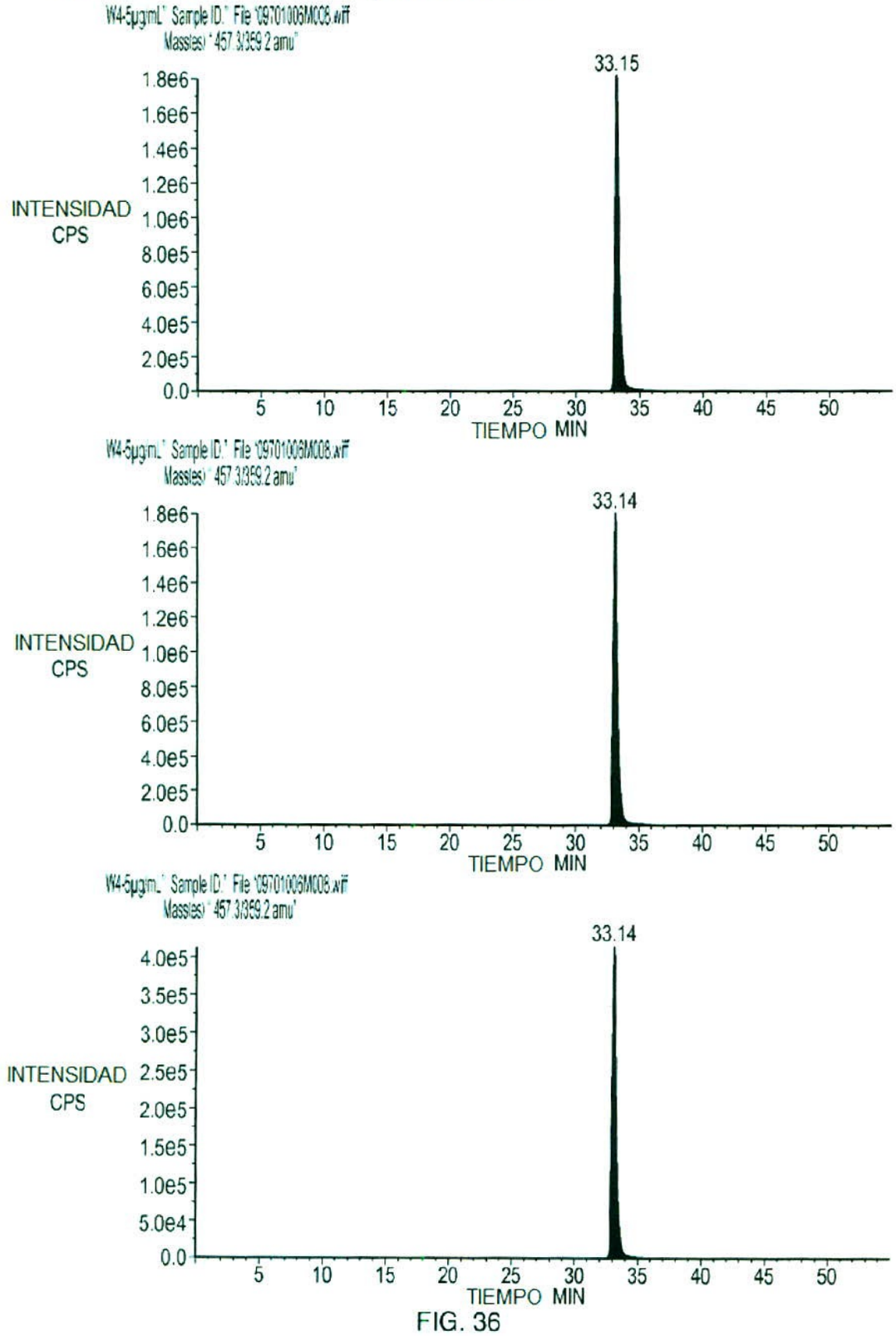


FIG. 36

cromatogramas HPLC-UV del PVP-I en una concentración de 400 µg/mL para el difluprednato

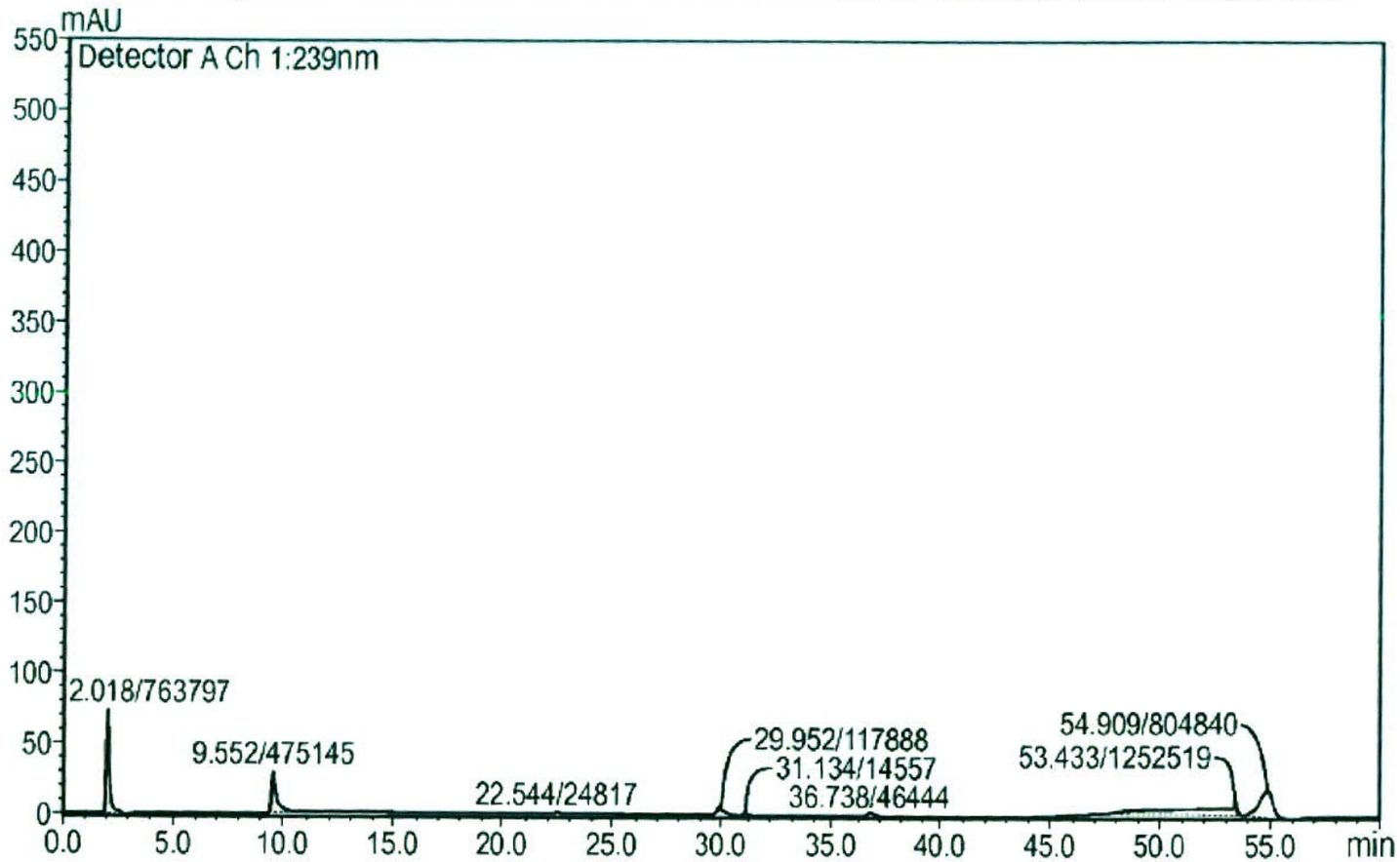


FIG. 37

Cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para el Día 0

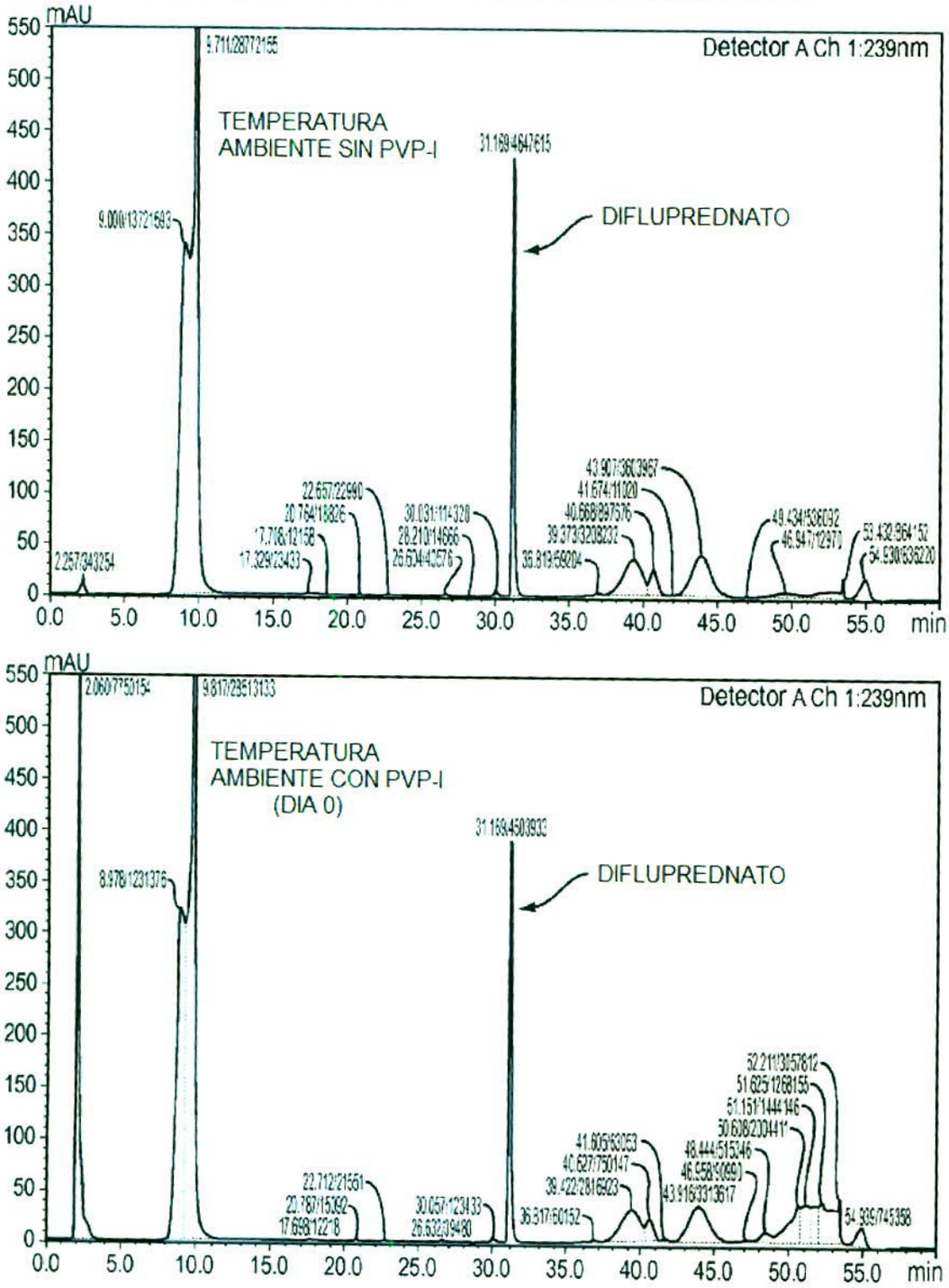


FIG. 38

cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para el Día 0

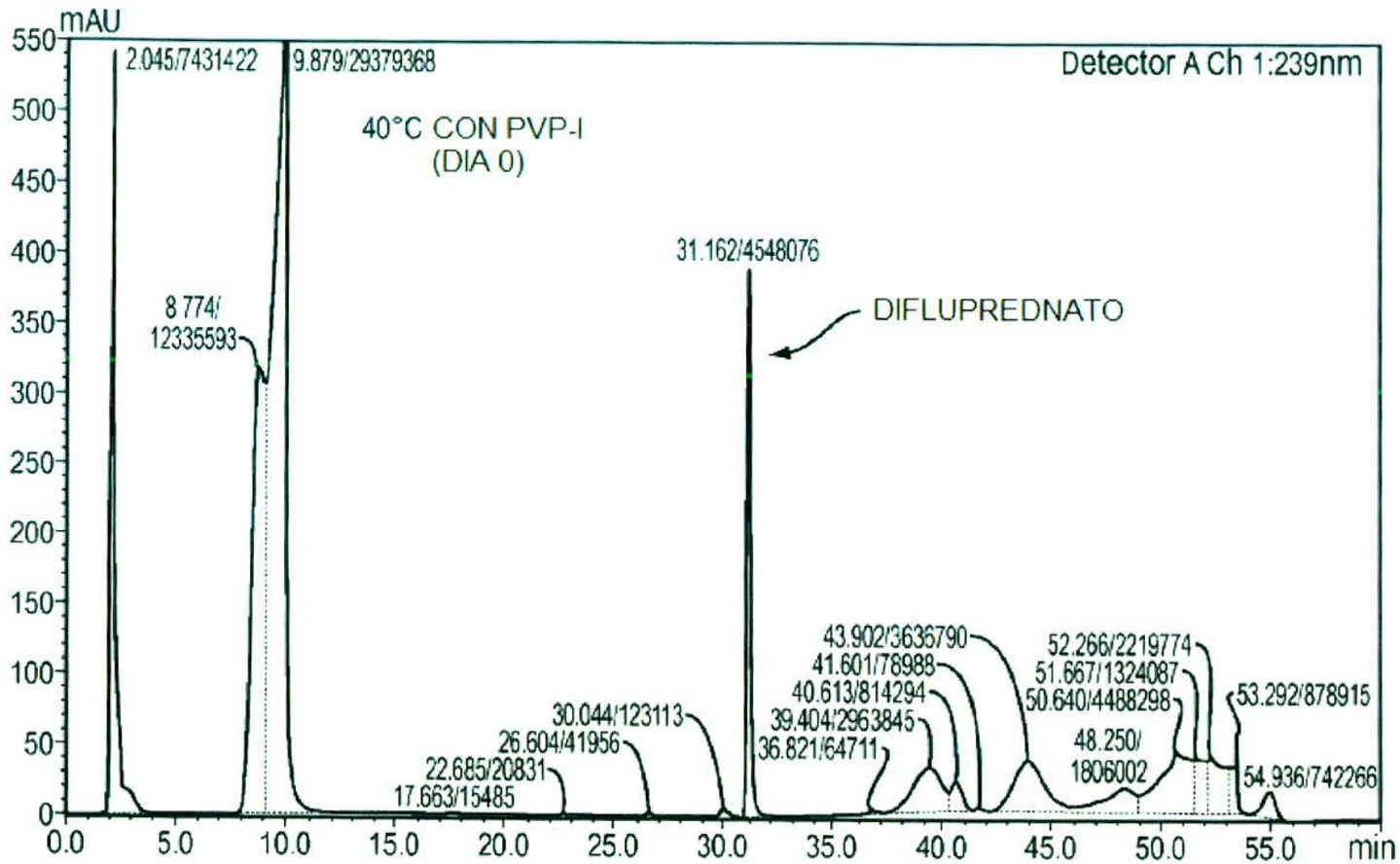


FIG. 39

Cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para dos semanas

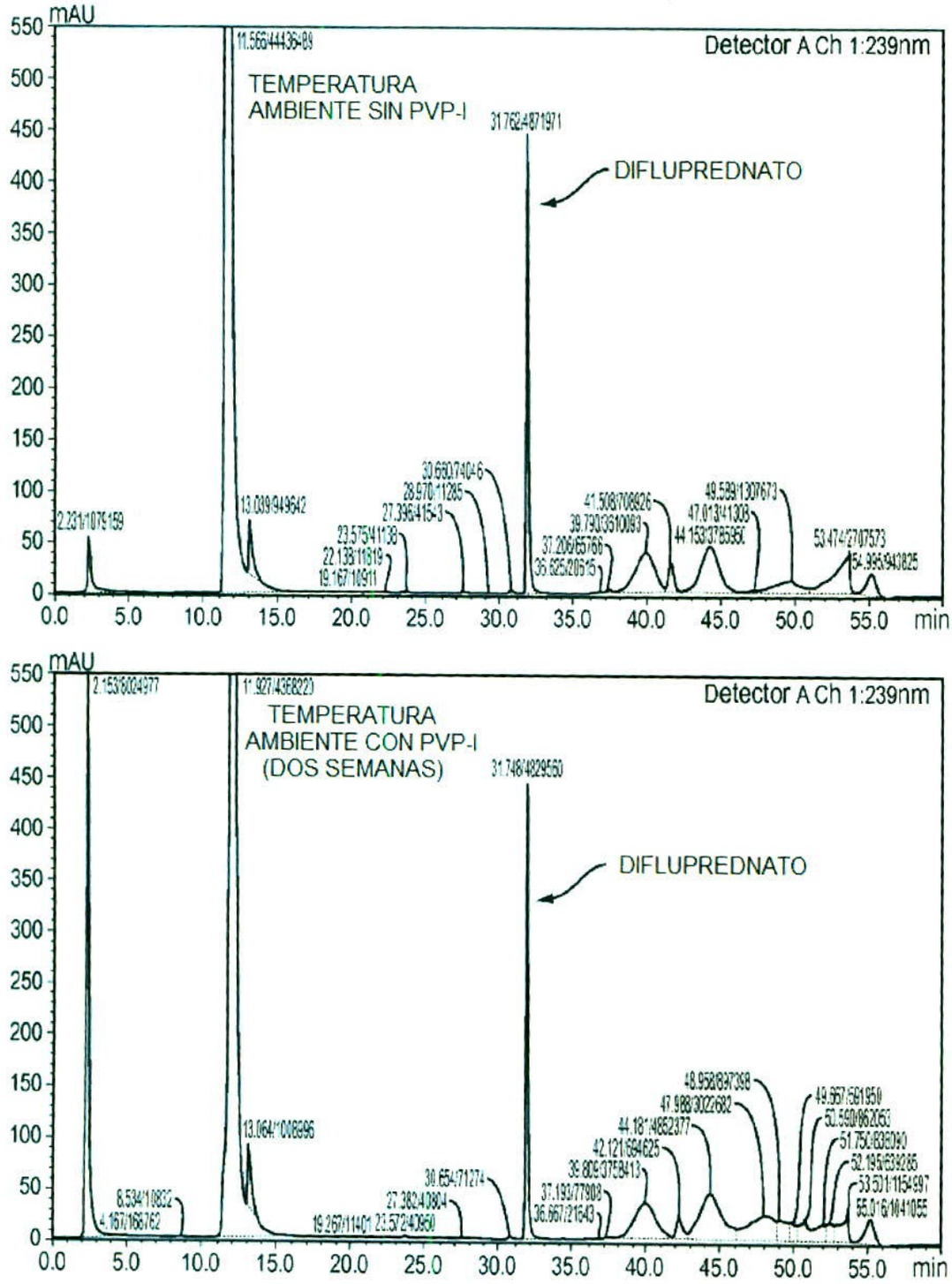


FIG. 40

cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para dos semanas

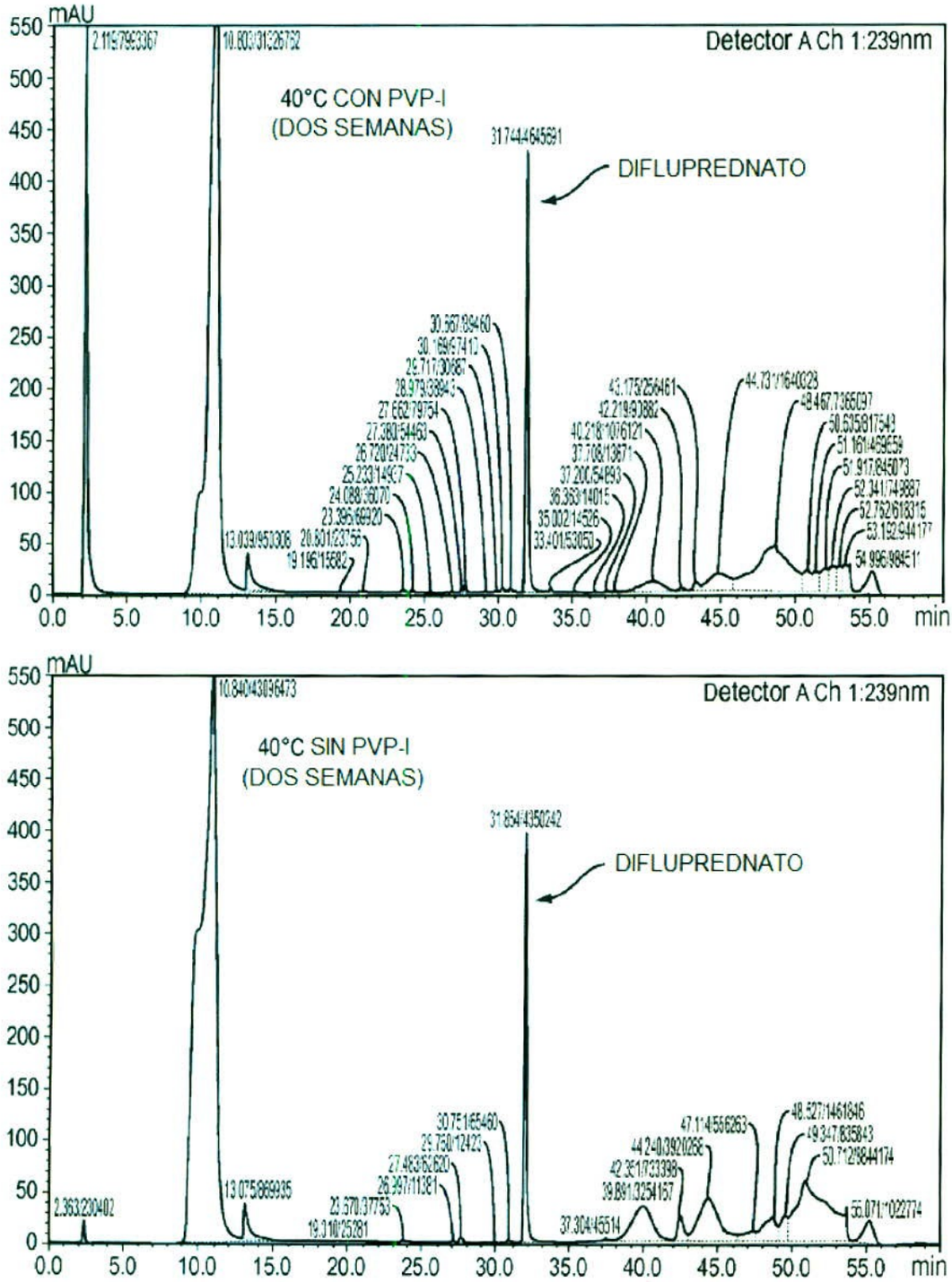


FIG. 41

cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para un mes

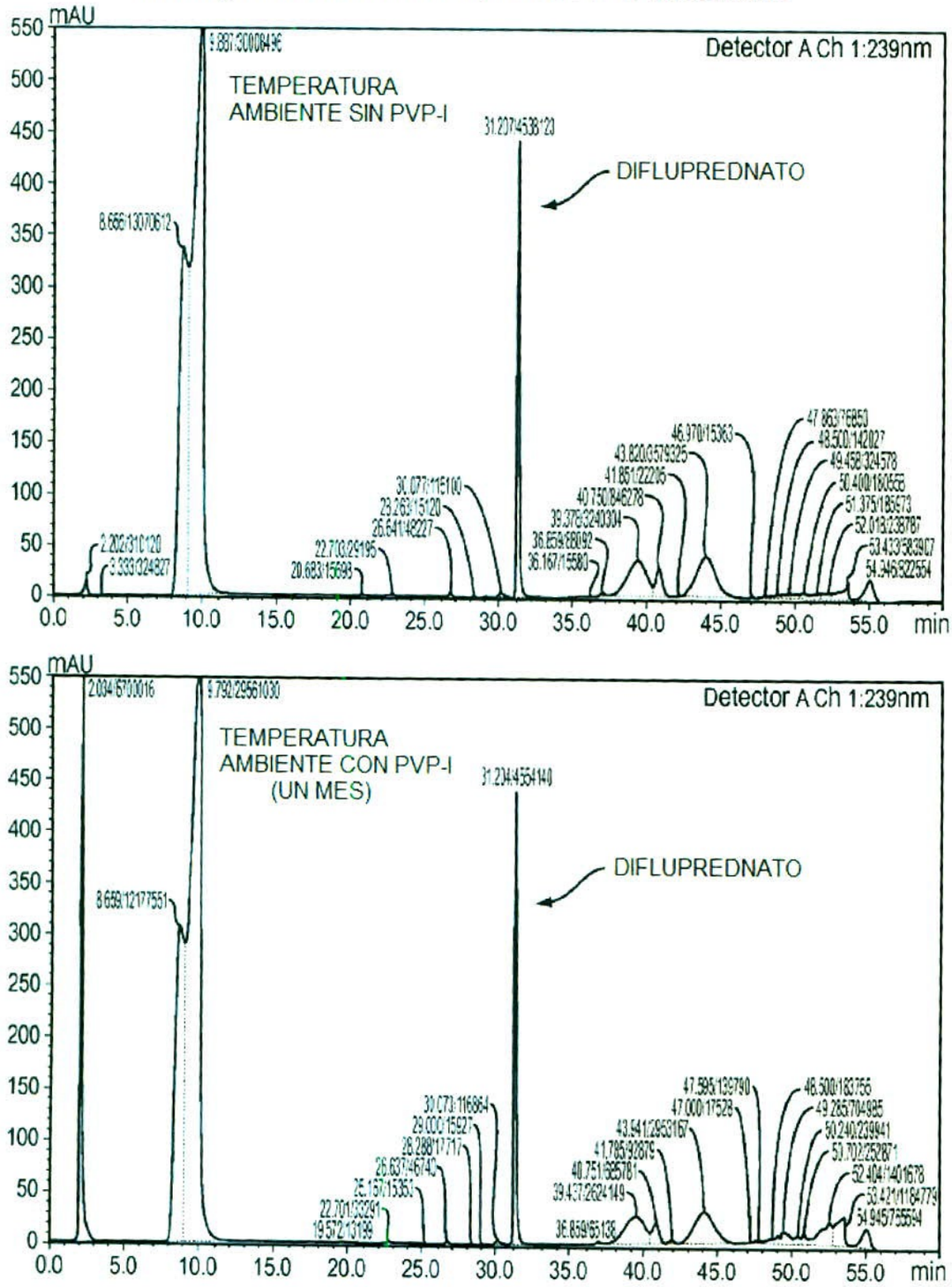


FIG. 42

Cromatogramas HPLC-UV del difluprednato en PVP-I para un mes

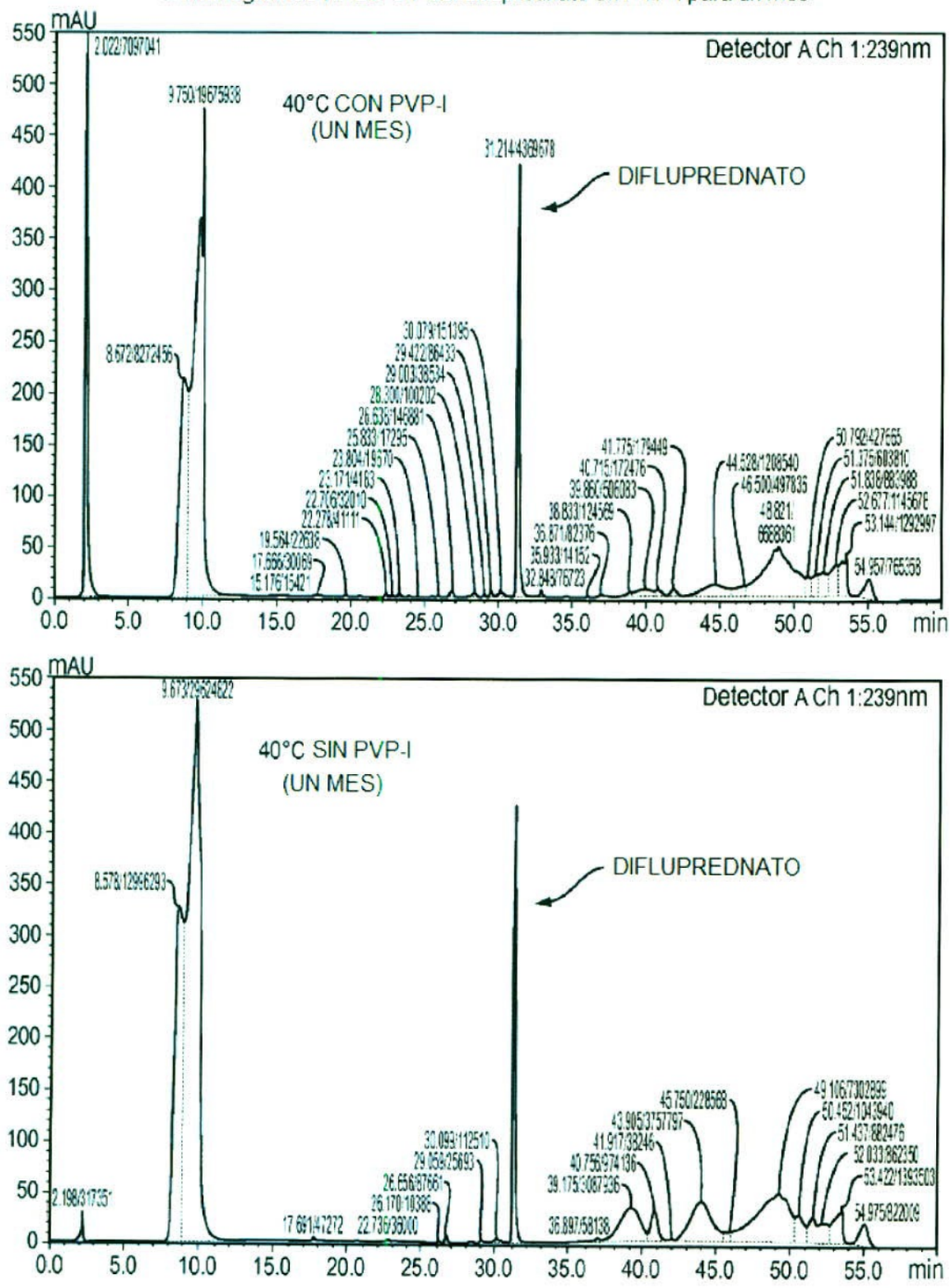


FIG. 43

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del difluprednato
en referencia a muestras estándar

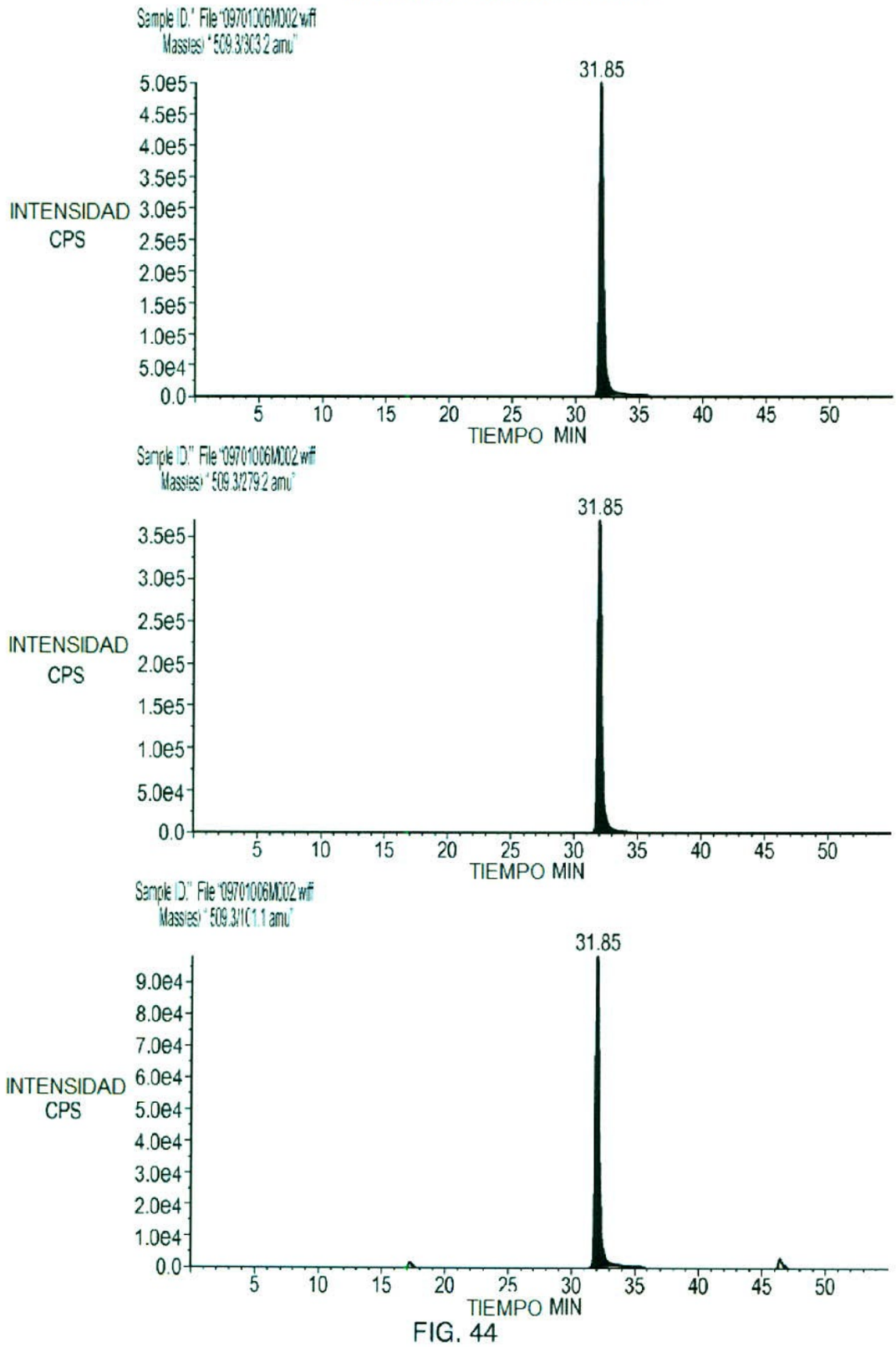


FIG. 44

Cromatogramas de masa ion (Modo MRM) del difluprednato en una muestra para estabilidad durante un mes a temperatura ambiente en la presencia de PVP-I

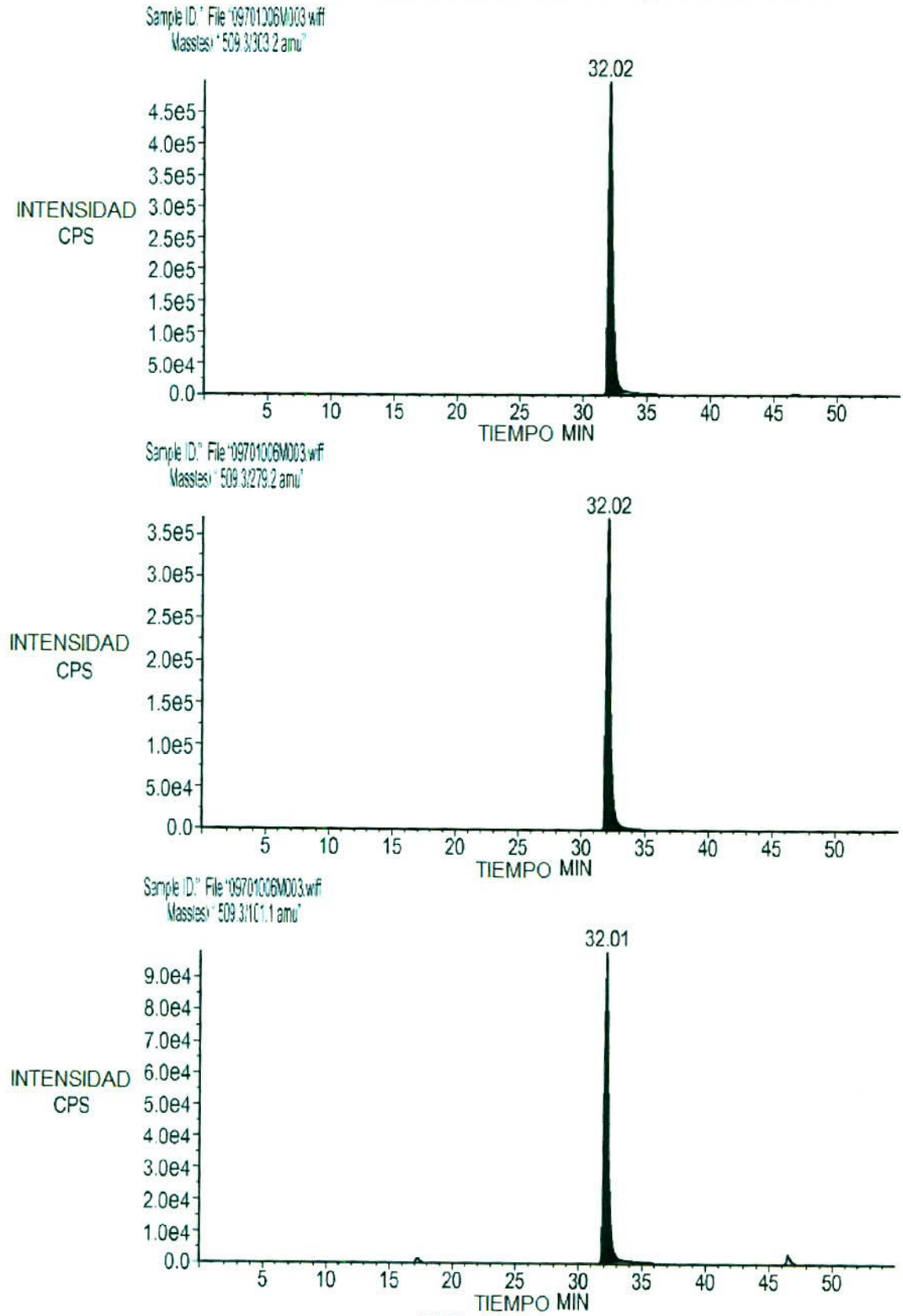


FIG. 45

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende

   a) povidona yodada en una concentración entre 0,01% y 10%, y

   b) un fármaco no esteroidal antiinflamatorio (NSAID), en donde el NSAID es suprofeno y en donde el NSAID está en una concentración entre 0,05 y 1%, y

   c) un anestésico tópico seleccionado entre proparacaina, lidocaína, tetracaina y combinaciones de estos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

114
114

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 111176

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2015 - 15:51:17

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA NI 830.029.907

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	670011532	09/10/2015	478.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-287528- -00011-0000
Fecha 2015-10-09 16:40:01 Dep 2020 DIR NUEVASCF
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5
No. 15-241551- -00000-0000
Fecha 2015-10-09 16:40:01 Dep 2020 DIR NUEVASCF
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 114