

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

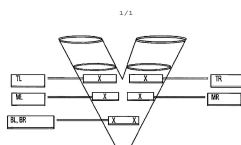


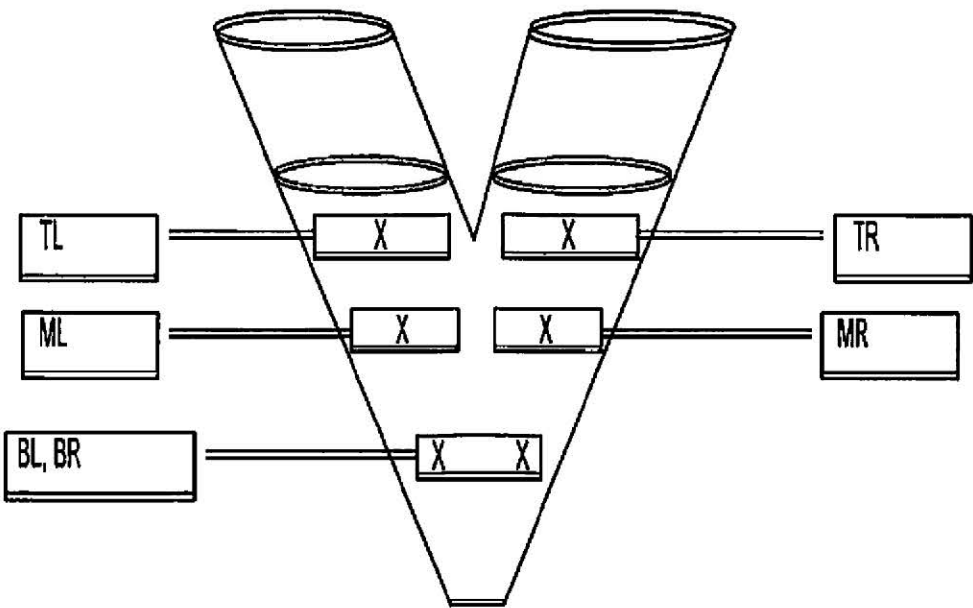
FIG. 1

|                                                                                                                                         |                                                                   |                                                                             |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                                                                                                                | <b>Título de la Invención</b> (200 caracteres o espacios máximos) |                                                                             |                                                        |
| COMPOSICIONES PARA COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES QUE CONTIENEN CORTICOSTEROIDES PARA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA                             |                                                                   |                                                                             |                                                        |
| <b>2</b>                                                                                                                                | <b>Datos del Solicitante</b>                                      |                                                                             |                                                        |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                          | ADARE PHARMACEUTICALS, INC.                                       | <b>Dirección Electrónica:</b>                                               | notificaciones@clarkemodet.com.co                      |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                       | 1200 Lenox Drive,                                                 | <b>Domicilio/País de constitución:</b>                                      | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - LAWRENCEVILLE |
| <b>Identificación:</b>                                                                                                                  |                                                                   |                                                                             |                                                        |
| <input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input checked="" type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> PASAPORTE |                                                                   | <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA <input type="checkbox"/> NIT |                                                        |

|                                                                                                                                                                            |                             |                                                                                                                                 |                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Número:                                                                                                                                                                    |                             | 4096584-                                                                                                                        |                                                                               |
| 3                                                                                                                                                                          | Solicitantes                |                                                                                                                                 |                                                                               |
| Apellidos - Nombres o Razón Social                                                                                                                                         |                             | Tipo                                                                                                                            | Identificación                                                                |
| 1.                                                                                                                                                                         | ADARE PHARMACEUTICALS, INC. | NN                                                                                                                              | 4096584                                                                       |
| 4                                                                                                                                                                          | Datos del Inventor          |                                                                                                                                 |                                                                               |
| Nombre:                                                                                                                                                                    |                             | Michael, A. GOSSELIN,                                                                                                           | Dirección Electrónica: notificaciones@clarkemodet.com.co                      |
| Dirección:                                                                                                                                                                 |                             | 20 Wells Drive,                                                                                                                 | Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - OHIO - SPRINGBORO |
| Identificación:<br><br><input type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br>Número: - |                             | <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> NIT<br><input checked="" type="checkbox"/> No Aplica |                                                                               |
| 5                                                                                                                                                                          | Inventor(es)                |                                                                                                                                 |                                                                               |
| Apellidos - Nombres                                                                                                                                                        |                             | Domicilio                                                                                                                       |                                                                               |
| 1.                                                                                                                                                                         | GOSSELIN, Michael, A.       | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                                                                                                       |                                                                               |
| 2.                                                                                                                                                                         | LAI, Jin-Wang               | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                                                                                                       |                                                                               |
| 3.                                                                                                                                                                         | VENKATESH, Gopi, M.         | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                                                                                                       |                                                                               |
| 6                                                                                                                                                                          | Datos Inventor(es)          |                                                                                                                                 |                                                                               |
| País de Residencia                                                                                                                                                         |                             | Departamento/Estado                                                                                                             | Ciudad                                                                        |
| Dirección                                                                                                                                                                  |                             |                                                                                                                                 |                                                                               |
| 1.                                                                                                                                                                         | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA   | OHIO                                                                                                                            | SPRINGBORO                                                                    |
| 20 Wells Drive,                                                                                                                                                            |                             |                                                                                                                                 |                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                         |                                 |                                                                    |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                               | OHIO                            | SPRINGBORO                                                         | 149 Harbor Drive,                    |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ESTADOS UNIDOS DE AMERICA                               | OHIO                            | VANDALIA                                                           | 780 Waldsmith Way,                   |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Datos del Representante Legal / Apoderado</b>        |                                 |                                                                    |                                      |
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                         | CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO | <b>Dirección Electrónica:</b>                                      | notificaciones@clarkemodet.com.co    |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                         | CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6    | <b>Domicilio/País de constitución:</b>                             | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C. |
| <b>Identificación:</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA <input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA <input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br><b>Número:</b> 66783790- |                                                         |                                 |                                                                    |                                      |
| <b>Presentación de Poder</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                         |                                 |                                                                    |                                      |
| Año de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                         |                                 |                                                                    |                                      |
| Número de Radicación                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                         |                                 |                                                                    |                                      |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Datos Solicitud: PCT / WO</b>                        |                                 |                                                                    |                                      |
| <b>Número Solicitud:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                         | PCT/US2014/054203               | <b>Fecha Solicitud:</b>                                            | 05/09/2014                           |
| <b>Número Publicacion:</b>                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                         | WO 2015/035114                  | <b>Fecha Publicacion:</b>                                          | 12/03/2015                           |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Declaraciones de prioridad</b>                       |                                 | <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |                                      |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>(33) País de origen</b><br>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA | <b>Codigo del país</b><br>US    | <b>(31) No. Solicitud</b><br>61/874,450                            | <b>(32) Fecha</b><br>06/09/2013      |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Reivindicaciones</b>                                 |                                 |                                                                    |                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |    |                        |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----|------------------------|----|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Número reivindicaciones: | 46 | Pago Reivindicaciones: | Si |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Reducción de tasas.      |    |                        |    |
| <p><i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i></p> <p><input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO</p> <p><b>Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |    |                        |    |
| <p><input type="checkbox"/> Micro, pequeñas y medianas empresas</p> <p><input type="checkbox"/> Universidades públicas o privadas</p> <p><input type="checkbox"/> Entidades sin ánimo de lucro</p> <p><b>Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          |    |                        |    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Documentos Anexos        |    |                        |    |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Reivindicaciones</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Descripción</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Dibujos y/o Figuras</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Resumen</p> <p><input type="checkbox"/> Certificado Depósito Material Biológico</p> <p><input type="checkbox"/> Uso de Conocimiento tradicional</p> <p><input type="checkbox"/> Listado de secuencias</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Artes finales 12 x 12 cm</p> <p><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso</p> <p><input type="checkbox"/> Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad</p> <p><input type="checkbox"/> Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Otros Anexos</p> |                          |    |                        |    |



**FIG. 1**

**COMPOSICIONES PARA COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES QUE CONTIENEN  
CORTICOSTEROIDES PARA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA**

**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 La presente solicitud reivindica el beneficio en virtud del  
artículo §119(e), título 35 del USC de la solicitud de  
patente provisional estadounidense N.º de serie: 61/874.450,  
presentada el 6 de septiembre de 2013, cuya descripción se  
incorpora a la presente en su totalidad mediante esta  
10 referencia para todos los fines.

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones de  
corticosteroides de acción tópica, de dosis baja,  
15 administradas por vía oral útiles para el tratamiento de  
afecciones asociadas con la inflamación del esófago.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los trastornos de inflamación del esófago, como la esofagitis  
20 eosinofílica (EoE) caracterizada por altos niveles de  
eosinófilos en el esófago, así como la hiperplasia zonal  
basal, están recibiendo un mayor reconocimiento en los niños  
y los adultos. Muchos aspectos de la enfermedad permanecen  
poco claros, incluida su etiología, antecedentes naturales y

terapia óptima. La EoE afecta a la mayoría de los grupos etarios, pero más frecuentemente a las personas de entre 20 y 50 años. Los síntomas de la EoE suelen ser similares a los de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD) e incluyen vómitos, disfagia, dolor e impactación de los alimentos. La presencia común de diagnósticos erróneos de la EoE por GERD suele provocar demoras en el tratamiento en los pacientes con EoE. Actualmente, no existen medicamentos antiinflamatorios de administración tópica aprobados para el tratamiento de las afecciones asociadas con la inflamación de la parte superior del tracto gastrointestinal, particularmente las afecciones inflamatorias del esófago, es decir, EoE. La enfermedad es dolorosa, provoca dificultad para tragar y predispone a los pacientes a la impactación de los alimentos y otras complicaciones. Aunque los tratamientos sistémicos con corticosteroides como la prednisolona son eficaces, están asociados con efectos adversos significativos como la supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) como se refleja en los niveles de cortisol en la saliva, supresión generalizada de la función inmunitaria y, particularmente en los niños, los efectos secundarios problemáticos por la exposición sistémica a largo plazo incluyen retraso en el crecimiento, lo que puede provocar una reducción de la altura del adulto.

En cambio, los tratamientos de dos veces al día de EoE incluyen el direccionamiento de los medicamentos esteroides a través de un inhalador de dosis medida (MDI) al fondo de la garganta, de modo que no se inhalan de forma apreciable, y la  
5 indicación al paciente que mantenga la boca cerrada durante el tratamiento de “pulverización y deglución” y que enjuague la boca inmediatamente después de la administración y que no trague alimentos ni agua durante dos horas después de la administración. El enjuague se recomienda porque el fármaco  
10 residual en la boca y la garganta puede provocar infección por candidiasis y la deglución está contraindicada porque puede enjuagar el fármaco del esófago. En otro estudio, el 50 % de los pacientes tratados con propionato de fluticasona (FP) logró la remisión histológica en comparación con el 9 %  
15 de los pacientes que recibieron placebo ( $P = 0,047$ ). El FP disminuyó los niveles de eosinófilos en el esófago, con un efecto más pronunciado en los individuos no alérgicos. Sin embargo, esta terapia es particularmente problemática para los niños pequeños y aquellos con retraso en el desarrollo ya  
20 que es poco probable que utilicen esta técnica de pulverización y deglución de forma eficaz.

En otro ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado para evaluar el efecto de la solución viscosa de budesonida de 1 mg oral (inhalación de 0,5-mg

disuelta junto con cinco paquetes de 1-g de sucralosa en un fluido de 10-15 mL) dosificada dos veces al día contra el placebo en pacientes adolescentes y adultos con EoE activa durante 15 días, las actividades de la enfermedad previas al tratamiento y posteriores al tratamiento fueron evaluadas clínica, endoscópica e histológicamente. El criterio de valoración primario fue la cantidad promedio reducida de eosinófilos en el epitelio esofágico (cantidad por campo de gran aumento [hpf] = carga de eosinófilos en el esófago). Un ciclo de tratamiento de 15 días con budesonida fue bien tolerado y altamente eficaz para inducir una remisión histológica y clínica en pacientes adolescentes y adultos con EoE activa. Un ciclo de terapia de 15 días disminuyó significativamente la cantidad de eosinófilos en el epitelio esofágico en pacientes que recibieron budesonida (entre 68,2 y 5,5 eosinófilos/hpf;  $P < 0,0001$ ); pero no en el grupo con placebo (entre 62,3 y 56,5 eosinófilos/hpf;  $P = 0,48$ ). Los puntajes de disfagia mejoraron significativamente entre los pacientes que recibieron budesonida en comparación con aquellos que recibieron placebo (5,61 contra 2,22;  $P < 0,0001$ ). Los exudados blancos y los surcos rojos se revirtieron en los pacientes que recibieron budesonida, basándose en el examen de endoscopia. Esta forma de dosificación no ha sido aprobada por la FDA para uso

comercial y la administración oral resultará problemática y es probable que produzca resultados inconsistentes.

Cuando se necesitan formas de dosificación sólida orales con una carga de fármaco de  $\leq 5\%$  en peso, el fármaco o bien se  
5 microniza y se coprocesa mediante mezcla con al menos un excipiente portador o granulación en un granulador de lecho fluido o de alto cizallamiento mediante la pulverización, preferentemente, de una solución del fármaco para lograr uniformidad/homogeneidad en la mezcla de la mezcla y  
10 posteriormente, uniformidad del contenido en las unidades de dosificación terminadas según los requisitos regulatorios (*Draft Guidance for Industry* de la FDA "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment", octubre de 2003). Muchos fármacos  
15 micronizados tienden a separarse y formar partículas más grandes en la mezcla para reducir su energía superficial alta, la separación y la aglomeración resultantes podrían provocar la nueva aparición de los problemas de no uniformidad/inhomogeneidad de la mezcla que se pretendía  
20 resolver en primer lugar. La separación y la aglomeración en las mezclas que contienen fármacos de dosis baja, especialmente poco solubles en agua se debe evitar, no solo durante la mezcla del polvo, sino también hasta el procesamiento en formas de dosificación terminadas, cápsulas

o comprimidos, para lograr y mantener la uniformidad/homogeneidad de la mezcla deseada y/o para evitar la variabilidad de disolución alta. La separación de las partículas de fármaco, especialmente en las mezclas de compresión directa, depende de los equipos y materiales. Por lo tanto, resulta muy difícil lograr una homogeneidad de la mezcla aceptable durante la mezcla de compresión directa de un fármaco de dosis baja con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados (es decir, con un contenido de fármaco de < 5 % en peso en la mezcla) y mantener la homogeneidad de la mezcla hasta el procesamiento en formas de dosificación terminadas (p. ej., comprimidos o cápsulas) (McGinity J. W. et al, Dissolution and uniformity properties of ordered mixes of micronized griseofulvin and a directly compressible excipient. Drug Development and Industrial Pharmacy 1985; 11(4): 891-900; Yalkowsky S.H. y Bolton S. Particle size and content uniformity, Pharmaceutical Research. 1990; 7(9): 962-966; Ahmad H. y Shall N. Formulation of low dose medicines- Theory and Practice, Amer. Pharm. Rev. 2000; 3 (3): 1-5; Mahmoudi Z. N. et al. The influence of filler in blend uniformity of micronized drugs. Contributed poster, A APS Annual Meeting (EUA) 2010; Mahmoudi Z. N, et al. Effect of drug particle size on blend segregation and content uniformity. Contributed poster, AAPS Annual Meeting (EUA)

2011).

WO 2011041509 describe la preparación de una composición farmacéutica administrable por vía oral que contiene un corticosteroide de acción tópica en una cantidad de menos de 5 20 mg. Aunque no existe un planteamiento específico sobre cómo lograr una uniformidad de mezcla aceptable en el ejemplo de trabajo de la mezcla de compresión que contiene propionato de fluticasona en solo el 4 % en peso, lo que se traducirá en lograr una uniformidad de contenido aceptable de los ODT, el 10 hecho de que la fluticasona se granule con excipientes pregranulados adecuados, como microgránulos de dispersión rápida que comprenden manitol y crospovidona, sugiere que la granulación de la fluticasona se ha realizado con el fin de lograr una uniformidad de contenido aceptable en los 15 comprimidos terminados. Sin embargo, las partículas de corticosteroides de acción tópica micronizadas pueden estar presentes en los gránulos aglomerados y por lo tanto pueden no exponerse fácilmente a los tejidos de EoE inflamados tras la administración oral para la inducción rápida de la 20 remisión de la EoE.

Por ende, existe la necesidad de composiciones de corticosteroides de dosis baja que tengan uniformidad/homogeneidad de mezcla aceptable durante la mezcla de un corticosteroide de acción tópica con excipientes

farmacéuticamente aceptables adecuados como un portador (es decir, con un contenido de fármaco de < 5 %, especialmente de <3 % en peso en la mezcla) y que mantengan la homogeneidad de la mezcla hasta el procesamiento en formas de dosificación unitarias terminadas (p. ej., comprimidos o cápsulas), que mientras presentan uniformidad de contenido alta son adecuadas para la administración oral en pacientes para proporcionar un tratamiento tópico (en lugar de sistémico) de la inflamación del tracto gastrointestinal superior, particularmente la esofagitis eosinofílica (EoE), ya que las partículas de corticosteroides de acción tópica micronizadas al ser absorbidas principalmente en la superficie del portador son capaces de inducir rápidamente la remisión de la EoE.

15

### **COMPENDIO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida oral que comprende un corticosteroide de acción tópica, de dosis baja y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para la adsorción del fármaco, en donde el fármaco se encuentra en una cantidad de menos de aproximadamente el 5 % (peso de fármaco/peso de la composición), particularmente menos del 3 % en peso y la composición no tiene actividad de glucocorticoides o

20

mineralocorticoides sistémica significativa después de la administración oral en los seres humanos. La mezcla de un corticosteroide con el portador tiene uniformidad/homogeneidad de mezcla alta, lo que se traduce en

5 uniformidad de contenido de los comprimidos unitarios terminados.

La composición de la invención que se puede formular como un comprimido bucodispersable (denominado en lo sucesivo un ODT) que se desintegra en 30 segundos cuando se evalúa utilizando

10 la prueba de desintegración de la USP <701> y/o que se desintegra en 60 segundos cuando se coloca en la cavidad oral de un ser humano.

La presente invención también se refiere a un proceso para fabricar composiciones farmacéuticas de dosis baja que

15 comprende adsorber un corticosteroide de acción tópica opcionalmente micronizado en al menos un portador farmacéuticamente aceptable como celulosa microcristalina silificada mediante la mezcla durante un período lo suficientemente prolongado y el pasaje a través de un molino

20 de segregación/trituración al menos una vez antes de la mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y después la formulación de la mezcla resultante en una presentación de dosis unitaria adecuada, p. ej., formación de comprimidos.

La presente invención describe un método para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden fármacos micronizados de dosis baja, especialmente poco solubles en agua y al menos un portador farmacéuticamente aceptable que se debe mezclar durante un período lo suficientemente prolongado utilizando una combinación de mezcladora-molino de trituración adecuada, mediante lo cual se evita la separación-aglomeración de las partículas de fármaco en la mezcla no solo durante la mezcla del polvo, sino también hasta el procesamiento en formas de dosificación terminadas, cápsulas o comprimidos, para lograr y mantener la uniformidad/homogeneidad de la mezcla alta deseada y/o para lograr una uniformidad del contenido alta de las unidades de dosificación terminadas y también para evitar la variabilidad de disolución alta.

Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversas afecciones incluidas las afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal. En consecuencia, la presente invención también proporciona un método para tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal superior en un individuo, particularmente en el esófago (esofagitis eosinofílica), mediante acción tópica con absorción sistémica y efectos secundarios relacionados con los corticosteroides concomitantes mínimos. El método

comprende administrarle a un individuo para tratar la esofagitis eosinofílica una composición farmacéutica de la presente invención que comprende partículas de corticosteroides de acción tópica opcionalmente micronizadas  
5 adsorbidas en celulosa microcristalina silificada. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable soluble en agua o expandible en agua, como un polímero biogelificante o bioadhesivo que mejorará la bioadherencia  
10 del corticosteroide a la mucosa esofágica inflamada.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA FIGURA**

La figura 1 muestra las ubicaciones de muestreo en una mezcladora para tomar muestras representativas según la el  
15 borrador de la guía de la FDA (*Draft Guidance for Industry* de la FDA "Powder blend and finished dosage units - stratified in-process dosage unit sampling and assessment", octubre de 2003).

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

20 La invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un corticosteroide en una cantidad de menos de aproximadamente el 5 % (peso de fármaco/peso de la composición) y al menos un portador farmacéuticamente

aceptable para adsorción del fármaco, en donde la composición no tiene actividad de glucocorticoides o mineralocorticoides sistémica significativa y en donde la composición farmacéutica sólida se desintegra en 30 segundos cuando se  
5 evalúa utilizando el método de desintegración de la USP <701>. La composición se desintegra en aproximadamente 60 segundos o menos tras el contacto con la saliva en la cavidad oral de un sujeto o un paciente que la necesite.

La composición farmacéutica sólida de la presente invención  
10 proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un corticosteroide tópico a los tejidos inflamados del tracto gastrointestinal superior, particularmente a los tejidos inflamados del esófago.

Según se utilizan arriba y en la descripción de la invención,  
15 los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tendrán los siguientes significados.

El término "fármaco", "activo" o "ingrediente farmacéutico activo", según se utiliza en la presente, incluye un corticosteroide farmacéuticamente aceptable y de acción  
20 tópica, sales, ésteres, solvatos (incluido hidratos), polimorfos, estereoisómeros y/o profármacos farmacéuticamente aceptables y mezclas de estos. El término "sales" se refiere al producto formado por la reacción de un ácido inorgánico u orgánico adecuado con la forma de "base libre" del fármaco.

Los ácidos adecuados incluyen aquellos que tienen acidez suficiente para formar una sal estable, por ejemplo, ácidos con toxicidad baja como la sal aprobada para utilizar en los seres humanos o animales. Algunos ejemplos no taxativos de  
5 ácidos que se pueden utilizar para formar sales de un fármaco oralmente activo, incluyen ácidos inorgánicos, p. ej., HCl,  $H_3PO_4$ ,  $H_2SO_4$ . Algunos ejemplos no taxativos de ácidos orgánicos incluyen ácidos alquilsulfónicos y ácido propiónico.

10 Los términos "comprimido bucodispersable", "comprimido de dispersión oral" u "ODT" se refieren a una forma de dosificación sólida de la presente invención, que se desintegra rápidamente en la cavidad oral de un paciente después de la administración, sin mascar. La velocidad de la  
15 desintegración oral puede variar, pero es significativamente más rápida que la velocidad de la desintegración oral de las formas de dosificación sólidas orales o las formas de dosificación sólidas masticables (es decir, comprimidos o cápsulas) que son para tragar inmediatamente después de la  
20 administración.

El término "aproximadamente", según se utiliza en la presente para hacer referencia a una cantidad numérica, incluye "exactamente". Por ejemplo, "aproximadamente 30 segundos" incluye 30 segundos exactamente, así como valores cercanos a

30 segundos (p. ej., 25 segundos, 29 segundos, 31 segundos, 35 segundos, etc.). Cuando el término "aproximadamente" se utiliza con referencia a un intervalo de valores, el término "aproximadamente" se refiere al valor mínimo y al valor  
5 máximo del intervalo (p. ej., "aproximadamente 1-50  $\mu\text{m}$ " significa "entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ ").

El término "íntimamente asociado", según se utiliza en la presente para describir la relación espacial entre dos o más  
10 componentes de una composición se refiere a componentes que están íntimamente mezclados, como, por ejemplo, en mezclas, recubrimientos y matrices.

A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y las proporciones se calculan en peso. A menos que se indique  
15 lo contrario, todos los porcentajes y las proporciones se calculan basándose en la composición total.

El término "no tiene actividad de glucocorticoides o mineralocorticoides sistémica significativa", según se utiliza en la presente, se refiere a composiciones de  
20 corticosteroides que no proporcionan un efecto generalizado en el cuerpo mediante la absorción en la circulación, pero proporcionan efectos locales mediante el contacto tópico con un tejido deseado. Los corticosteroides que tienen potencias de glucocorticoides sistémicos altas cuando se administran

- por vía oral incluyen, p. ej., hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, etc., o potencias de mineralocorticoides (p. ej., aldosterona). Los corticosteroides que típicamente tienen
- 5 actividad de glucocorticoides o mineralocorticoides sistémica cuando se administran por vía oral también se pueden utilizar en las composiciones diluidas de la presente invención, en donde se reduce o se suprime la absorción sistémica del corticosteroide.
- 10 Los corticosteroides de acción tópica adecuados que se pueden incluir en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona, tixocortol y sales o ésteres y mezclas de estos.
- 15 En una modalidad particular, la composición de la presente invención comprende fluticasona. En otras modalidades, la composición de la presente invención comprende budesonida. En otras modalidades determinadas, la composición de la presente invención comprende ciclesonida.
- 20 En una modalidad, el corticosteroide puede estar en forma de cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  o menos, aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  o menos, aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  o menos, más particularmente aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  o menos o aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  o

menos. Una modalidad particular de la invención es cuando el corticosteroide se microniza para lograr un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , menos de aproximadamente 8  $\mu\text{m}$  o menos, menos de aproximadamente 5 6  $\mu\text{m}$  o, particularmente, menos de aproximadamente 4  $\mu\text{m}$ . Alternativamente, dichos cristales pueden tener un tamaño promedio en el intervalo de submicrones (p. ej., tamaño de partícula promedio de aproximadamente  $<1 \mu\text{m}$ ), es decir, pueden ser como nanopartículas (p. ej., tamaño de partícula 10 promedio en el intervalo de aproximadamente 1-100 nm).

En otra modalidad, el corticosteroide puede estar presente en una forma amorfa, por ejemplo, en asociación con un agente estabilizador que limita la recristalización del fármaco, p. ej., polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa 15 (HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa; Soluplus<sup>®</sup>, Kollidon<sup>®</sup> VA64, lauril sulfato de sodio, surfactantes Tween, polímero Eudragit<sup>®</sup> EP0 y mezclas de estos.

La cantidad de corticosteroide presente en las composiciones 20 farmacéuticas de la presente invención se selecciona con el fin de maximizar el beneficio terapéutico de la administración tópica y de reducir al mínimo los efectos secundarios de la absorción sistémica. En el caso de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención,

la cantidad de corticosteroide en la composición es menos que aproximadamente el 5 % p/p (peso de fármaco/peso de la composición). En una modalidad, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica es menos que

5 aproximadamente el 4 %. En otra modalidad, es menos que aproximadamente el 3 %. En otra modalidad, es menos que aproximadamente el 2 %, menos que aproximadamente el 1,5 %, menos que aproximadamente el 1 %, menos que aproximadamente el 0,5 % en peso o menos. En una modalidad, la cantidad de

10 corticosteroide en la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 0,50 mg y aproximadamente 18 mg. En otra modalidad, la cantidad de corticosteroide en la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 0,75 mg y aproximadamente 12 mg. En otra modalidad, la cantidad de

15 corticosteroide en la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 9 mg, en otras modalidades, la cantidad de corticosteroide es de

aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg,

aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,15 mg,

20 aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg,

aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg,

aproximadamente 0,35 mg, aproximadamente 0,4 mg,

aproximadamente 0,45 mg, aproximadamente 0,5 mg,

aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg,

aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 18 mg, incluidos todos los intervalos y subintervalos intermedios.

En la modalidad de la invención, la composición de desintegración rápida de la invención puede comprender 10 excipientes farmacéuticamente aceptables que se expanden, disuelven o facilitan de otro modo la desintegración de la composición de ODT formando una suspensión viscosa suave que contiene partículas de corticosteroides micronizadas para 15 recubrir la mucosa esofágica inflamatoria para tratar la esofagitis eosinofílica. En determinadas modalidades de la presente invención, el peso total de la forma de dosificación se mantiene en el intervalo de entre 300 y 900 mg para incorporar tantos microgránulos de dispersión rápida que 20 comprenden al menos un alcohol de azúcar en combinación con al menos un desintegrante como sea posible para aumentar el recubrimiento de la superficie de esofagitis eosinofílica con corticosteroide micronizado. En otra modalidad, los microgránulos de dispersión rápida comprenden al menos un

desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar y/o un  
 sacárido. La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en  
 los gránulos de dispersión rápida oscila entre  
 aproximadamente 99 %-90 % o aproximadamente 95 %-90 % del  
 5 peso total de los gránulos que contienen desintegrante,  
 incluidos todos los intervalos y subintervalos intermedios.  
 En una modalidad, el tamaño de partícula promedio de un  
 alcohol de azúcar y/o sacárido es de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  o  
 menos, por ejemplo, aproximadamente 1-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente  
 10 5-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-20  $\mu\text{m}$ ,  
 aproximadamente 5-15  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-10  $\mu\text{m}$ ,  
 aproximadamente 10-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-25  $\mu\text{m}$ ,  
 aproximadamente 10-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-15  $\mu\text{m}$ ,  
 aproximadamente 15-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15-25  $\mu\text{m}$ ,  
 15 aproximadamente 15-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 20-30  $\mu\text{m}$ ,  
 aproximadamente 20-25  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 25-30  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de la invención, la forma de dosificación  
 tiene un peso total de 300 mg y contiene aproximadamente 0,05  
 mg (0,16 %), aproximadamente 0,75 mg (0,25 % p/p),  
 20 aproximadamente 1,5 mg (0,5 % p/p), aproximadamente 3 mg (1 %  
 p/p), aproximadamente 4,5 mg (1,5 %), aproximadamente 6 mg (2  
 % p/p), aproximadamente 9 mg (3 % p/p), aproximadamente 12 mg  
 (4 % p/p), aproximadamente 16 mg (5 %) del corticosteroide.

En otra modalidad de la invención, las formas de dosificación

tienen un peso total de 600 mg y contienen aproximadamente 0,75 mg (0,125% p/p), aproximadamente 1,5 mg (0,25% p/p), aproximadamente 3 mg (0,5% p/p), aproximadamente 4,5 mg (0,75%), aproximadamente 6 mg (0,1% p/p), aproximadamente 9 mg (1,5% p/p), aproximadamente 12 mg (2% p/p), aproximadamente 18 mg (3% p/p) del corticosteroide. En una modalidad de la invención, el corticosteroide de acción tópica es propionato de fluticasona y se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 15 mg en la composición farmacéutica con un contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,16 % y el 5 % en peso de la composición.

En otra modalidad, el propionato de fluticasona se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 0,75 y aproximadamente 4,5 mg en la composición con un contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,25 % y el 1,5 % en peso de la composición.

En otra modalidad, el propionato de fluticasona se encuentra en el intervalo de entre 0,05 y aproximadamente 18 mg en la composición con un contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,125 % y el 5 % en peso de la composición.

El portador farmacéuticamente aceptable utilizado en la mezcla de la presente invención es adecuado para la adsorción

del fármaco, debería tener las propiedades de un portador excelente para mezclas secas que proporcione fluidez y capacidad de trabajo de la mezcla y que impida la separación. Puede proporcionar además uniformidad del contenido de corticosteroide. Se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílice coloidal o silicato de magnesio y aluminio amorfo (disponible a nivel comercial como VEEGUM™ o NEUSILIN™). Es, preferentemente, celulosa microcristalina silificada que está compuesta por partículas de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal íntimamente asociadas, (PROSOLV® SMCC: MCC, 98 % y CSD, 2 %). El uso de este ingrediente en la composición de la invención mejora las propiedades de flujo y mezcla de la mezcla de corticosteroide; también se logra una mejora de la uniformidad/homogeneidad de la mezcla y estabilidad física de las formulaciones durante el almacenamiento hasta su procesamiento final en formas de dosificación terminadas como comprimidos o cápsulas, es decir, para evitar o minimizar la posible separación de la mezcla y segregación de las micropartículas de corticosteroide. La presencia de este portador en la mezcla con el agente activo también asegura la reproducibilidad de las preparaciones de la composición de la invención (en

particular con la tecnología aplicada de la formación de comprimidos directa). En una modalidad de la presente invención, se presenta una mezcla de corticosteroide de dosis baja con el portador que presenta uniformidad de mezcla alta, 5 potencial de segregación bajo y fluidez excelente. Esta mezcla es particularmente adecuada para producir una composición de corticosteroides diluida de desintegración rápida. En una modalidad de la invención, la mezcla comprende propionato de fluticasona adsorbido en celulosa 10 microcristalina silificada y microgránulos de dispersión rápida.

La velocidad de desintegración de las composiciones de la presente invención en la cavidad oral de un individuo puede ser del orden de aproximadamente 60 segundos o menos, 15 aproximadamente 50 segundos o menos, aproximadamente 40 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos o aproximadamente 10 segundos o menos.

La velocidad de desintegración de las composiciones 20 farmacéuticas sólidas de la presente invención medidas utilizando la prueba de desintegración de la USP <701> es de aproximadamente 60 segundos o menos, aproximadamente 45 segundos o menos, aproximadamente 30 segundos o menos, aproximadamente 20 segundos o menos o aproximadamente 10

segundos o menos.

Además del corticosteroide y el portador, la mezcla de las composiciones o las formas de dosificación oral de la presente invención pueden contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables que se expanden, disuelven o facilitan de otro modo la desintegración. Dichos ingredientes pueden incluir un desintegrante, un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, un aglutinante polimérico soluble en agua, un polímero biogelificante o bioadhesivo, que pueden mantener la partícula de corticosteroide adherida a los tejidos esofágicos inflamados por más tiempo que si no estuvieran.

En una modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que comprende un corticosteroide y un polímero biogelificante farmacéuticamente aceptable que permite una mayor retención del corticosteroide en los tejidos del esófago inflamados. El ingrediente denominado en la presente "polímero biogelificante" o "agente bioadhesivo" es un agente que promueve la adhesión del corticosteroide a las superficies biológicas, especialmente la mucosa inflamada a través de gelificación en condiciones fisiológicas del tracto GI, por ejemplo, tras el contacto con fluidos fisiológicos y/o a temperatura fisiológica, e incluye, entre otros, los

polímeros biogelificantes enumerados más abajo.

El polímero biogelificante puede ser un polímero termosensible. Los polímeros termosensibles adecuados incluyen poliacrilamidas, por ejemplo poli(N-  
5 isopropilacrilamida), así como copolímeros de poli(éter-éster), por ejemplo poli(etilenglicol-(DL-ácido láctico-ácido coglicólico)-etilenglicol). Dichos polímeros termosensibles pueden cubrir parcial o completamente los tejidos del esófago inflamados mientras mantienen las partículas corticosteroides  
10 cerca o en íntimo contacto con los tejidos inflamados, aumentando así el contacto tópico del corticosteroide con los tejidos inflamados.

En una modalidad, la composición de la presente invención incluye un agente bioadhesivo tal como un lípido o un  
15 polímero. Algunos ejemplos de dichos lípidos son glicerofosfolípidos tales como fosfatidilcolina, y diacilglicerol tales como dioleato de glicerol. Algunos ejemplos de polímeros bioadhesivos incluyen quitosán, poliortoésteres, y copolímeros, terpolímeros y mezclas de  
20 estos.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen un agente adhesivo. Los agentes adhesivos adecuados incluyen complejo de sulfato de aluminio y sucrosa, quitosán y derivados tales como

trimetilquitosán, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímeros de ácido poliacrílico reticulados, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona-polivinilacetato (p. ej., Kollidon® VA 64 de BASF), Soluplus®, poli(etilenglicol 6000 - vinilcaprolactam - vinilacetato) (13:57:30) copolímero de BASF), polivinilalcohol, óxido de polietileno, poliamida, ácido algínico y sus sales, carragenano, goma xantana, copolímeros de amoniometacrilato, polímeros CARBOPOL, maltodextrinas, pectinas, sucralosa y combinaciones de estos.

En determinadas modalidades de las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención, el corticosteroide y el agente adhesivo están estrechamente asociados. En una de tales modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende corticosteroide rodeado o encapsulado por el agente adhesivo. En otra modalidad, la composición farmacéutica sólida comprende corticosteroide dispuesto en la superficie del agente adhesivo. En aun una de las modalidades, la composición farmacéutica sólida comprende corticosteroide mezclado o granulado con el agente adhesivo.

En determinadas modalidades de la presente invención, la composición farmacéutica sólida incluye cualquier forma de dosificación sólida que se desintegra rápidamente en la boca para formar una suspensión de corticosteroide en polvo, de la

cual se tiene la hipótesis de que recubre o se adhiere a la mucosa del esófago inflamada cuando se ingiere.

En una modalidad, la farmacéutica de la presente invención se encuentra en forma de un ODT. El ODT comprende el fármaco en una cantidad inferior a aproximadamente 5 % (peso del fármaco/peso de la composición) y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la composición no tiene actividad de glucocorticoides o mineralocorticoides sistémica significativa después de la administración oral en seres humanos. Las partículas del fármaco (p. ej. un corticosteroide como se describe en la presente opcionalmente recubierto u opcionalmente combinado con un agente adhesivo como se describe en la presente) se combinan con microgránulos de dispersión rápida. Los microgránulos de dispersión rápida comprenden un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos, y un desintegrante solo o un desintegrante en combinación con un aditivo farmacéuticamente aceptable con actividad multifuncional (p. ej., almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa o similar).

Una lista no limitante de desintegrantes adecuados para los microgránulos de dispersión rápida incluye crospovidona (PVT reticulado), glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, calcio, silicato y hidroxipropilcelulosa poco sustituida.

La cantidad de desintegrante en el ODT se encuentra típicamente en el intervalo de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 10 % en peso.

Los alcoholes de azúcar son formas hidrogenadas de  
5 carbohidratos en las cuales el grupo carbonilo (es decir, aldehído o cetona) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Ejemplos no taxativos de alcoholes de azúcar adecuados para los gránulos de dispersión rápida de las composiciones farmacéuticas de la presente invención  
10 incluyen, p. ej., arabitol, isomalt, eritritol, glicerol, lactitol, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos. El término "sacárido" es sinónimo del término "azúcares" e incluye monosacáridos tales como glucosa, fructosa, la lactosa y ribosa, y disacáridos tales como  
15 sucrosa, lactosa, maltosa, trehalosa y celobiosa. En una modalidad, ejemplos no taxativos de sacáridos adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, p. ej., lactosa, sucrosa, maltosa y mezclas de estos. En otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida  
20 comprenden al menos un desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar. En otra modalidad, los gránulos de dispersión rápida comprenden al menos un desintegrante en combinación con un sacárido. En aun otra modalidad, los gránulos que contienen desintegrante comprenden al menos un

desintegrante en combinación con un alcohol de azúcar y un sacárido.

La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en los gránulos de dispersión rápida oscila en aproximadamente 99 %-90 %, o  
5 aproximadamente 95 %-90 % del peso total de los gránulos que contienen desintegrante, incluso todos los intervalos y subintervalos intermedios.

La cantidad de alcohol de azúcar y/o sacárido en ODT oscila entre aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 70 % en  
10 peso.

En una modalidad, el tamaño de partícula promedio de un alcohol de azúcar y/o sacárido es de 30  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo aproximadamente 1-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-30  $\mu\text{m}$ ,  
aproximadamente 5-25  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-20  $\mu\text{m}$ ,  
15 aproximadamente 5-15  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 5-10  $\mu\text{m}$ ,  
aproximadamente 10-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-25  $\mu\text{m}$ ,  
aproximadamente 10-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10-15  $\mu\text{m}$ ,  
aproximadamente 15-30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15-25  $\mu\text{m}$ ,  
aproximadamente 15-20  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 20-30  $\mu\text{m}$ ,  
20 aproximadamente 20-25  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 25-30  $\mu\text{m}$ .

La proporción de desintegrante al alcohol de azúcar, sacárido o mezcla de estos en los microgránulos de dispersión rápida oscila entre aproximadamente 90/10 y aproximadamente 99/01, entre aproximadamente 90/10, aproximadamente 91/9,

aproximadamente 92/8, aproximadamente 93/7, aproximadamente 94/6, aproximadamente 95/5, aproximadamente 96/4, aproximadamente 97/3, aproximadamente 98/2, aproximadamente 99/1, incluso todos los valores, intervalos y subintervalos  
5 intermedios.

Las partículas de corticosteroide se adsorben típicamente en el portador. El proceso para la preparación incluye mezclado reiterado de corticosteroide y portador de modo que la mezcla sea adsorbida en el portador. El corticosteroide es  
10 típicamente micronizado (tamaño de partícula promedio inferior a 10  $\mu\text{m}$ ) por los siguientes motivos. En primer lugar, la forma de dosificación terminada (por ejemplo el ODT) está diseñada para desintegrarse rápidamente en contacto con saliva en la cavidad oral. Para lograr esto, la forma de  
15 dosificación (ODT) debe tener preferentemente un mínimo de 100 mg de microgránulos de dispersión rápida, independientemente de la dosis del corticosteroide (por ejemplo, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg o 20 mg). En segundo lugar, para lograr uniformidad/homogeneidad de mezcla en la mezcla y  
20 uniformidad de contenido de las formas de dosificación unitarias terminadas, se puede lograr una distribución a homogénea mediante la incorporación de las partículas del fármaco micronizadas en celulosa microcristalina silificada sola o en combinación con microgránulos de dispersión rápida

a través de al menos un mezclado y molienda como se describe en los ejemplos de modalidades diferentes de la presente invención. La primera opción de incorporar el fármaco en la celulosa microcristalina silificada evita en gran parte la segregación de micropartículas de corticosteroide durante el almacenamiento transitorio hasta el procesamiento final en formas de dosificación terminadas, cápsulas o comprimidos que presentan alta uniformidad de contenido y/o baja variabilidad de disolución.

Los gránulos o granulado de dispersión rápida se pueden preparar como se describe en 2005/0232988 estadounidense o 2003/0215500 estadounidense mediante la granulación de un desintegrante con un alcohol de azúcar y/o sacárido que tiene un tamaño de partícula promedio de no más de 30  $\mu\text{m}$ . La granulación se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un granulador de alto cizallamiento con aproximadamente 20-25 % de agua como el fluido de granulación y, si es necesario, molido húmedo y seco para producir microgránulos de dispersión rápida; con un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  (p. ej., aproximadamente 175-300  $\mu\text{m}$ ). Los microgránulos de dispersión rápida se pueden preparar, alternativamente, como se describe en 13/310.632 estadounidense a través de la granulación de un alcohol de azúcar, un sacárido o una mezcla de estos y un desintegrante

en combinación con un aditivo farmacéuticamente aceptable con actividad multifuncional (p. ej., almidón, hidroxipropilcelulosa o similar) a un nivel bajo de 0,5-3,0 % en peso en un granulador de lecho de fluido.

- 5 Los microgránulos de dispersión rápida presentes en el ODT ayudan a la desintegración rápida del comprimido cuando se coloca en la cavidad oral, creando una suspensión suave que contiene las partículas del fármaco de corticosteroide. Es deseable incorporar una cantidad suficiente de microgránulos
- 10 de dispersión rápida para recubrir ampliamente la mucosa del esófago. Esto crea un problema de uniformidad de contenido en estos ODT de dosis baja (por ejemplo, 300 mg de ODT que contiene 12 mg o menos de un corticosteroide). Típicamente, este problema se supera mediante granulación, la cual implica
- 15 pulverizar una solución diluida del corticosteroide en un lecho en polvo del excipiente. Las partículas del fármaco se incrustan en los gránulos y, por consiguiente, es posible que no queden expuestas a la mucosa inflamada, siendo poco eficaces. Se ha observado sorprendentemente que no solo es
- 20 posible lograr la uniformidad de contenido deseada sino también mejorar la probabilidad de mantener ampliamente las partículas del fármaco de corticosteroide expuestas a la mucosa inflamada mediante la adsorción de las partículas del fármaco de corticosteroide que actúan tópicamente

micronizadas en el portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo celulosa microcristalina silificada) antes de la mezcla con los microgránulos de dispersión rápida y otros excipientes y la compresión en ODT.

- 5 La forma de dosificación como se describe en la presente también puede incluir excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente utilizados en la desintegración de formulaciones de comprimidos tales como rellenos, diluyentes, deslizantes, desintegrantes, aglutinantes y lubricantes.
- 10 Algunos ejemplos de rellenos, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (p. ej. lactosa secada por pulverización, tal como FAST-FLO®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, CEOLUS®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida),
- 15 hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular (HPMC) (p. ej., Methocel™ E, F y K de Dow Chemical, MetholoseE SH de Shin-Etsu, Ltd), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sucrosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas,
- 20 maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluso almidón de papa, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (p. ej. fosfato de calcio básico, hidrógeno fosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio y colágeno. El relleno

preferido para la composición de la invención es manitol tal como manitol secado por pulverización.

Algunos ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen crospovidona (PVP reticulado), glicolato de almidón de sodio, 5 carboximetilcelulosa de sodio reticulada, silicato de calcio y hidroxipropilcelulosa poco sustituida. El desintegrante preferido para la composición de la invención es cropovidona. Ejemplos específicos de deslizantes y lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y 10 otros estearatos metálicos, talco, behenato de glicerilo, sílice coloidal, almidón de maíz y, opcionalmente, estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio (lubricante mezclado de forma intergranular o utilizado externamente para lubricar superficies de troquel y punzón). El deslizante preferido 15 para la composición de la invención es sílice coloidal y el lubricante preferido es estearil fumarato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención pueden incluir otras formas de dosificación además de un ODT, una oblea, una lámina y otra forma de dosificación 20 sólida que se desintegra rápidamente en la boca para formar una suspensión o dispersión de un corticosteroide, que se puede ingerir fácilmente para recubrir la superficie de la mucosa de esofagitis eosinofílica.

Por ejemplo, las obleas pueden incluir composiciones secas o

liofilizadas tales como formas de dosificación que se desintegran o disuelven oralmente preparadas utilizando tecnología de liofilización Zydis<sup>®</sup> (p. ej., como se describe en la patente estadounidense N.º 6.316.027), que contienen un corticosteroide como el ingrediente farmacéutico activo. Las formas de dosificación en láminas pueden incluir láminas comestibles tales como las descritas en la patente estadounidense N.º 6.596.298 o la patente estadounidense N.º 6.740.332, que contienen un corticosteroide como el ingrediente farmacéutico activo. En una modalidad de la presente invención, la composición sólida comprende una matriz liofilizada, en donde la matriz liofilizada comprende corticosteroide, el portador y excipiente. Los excipientes adecuados incluyen manitol, xilitol, sorbitol, maltol, maltitol, lactosa, sucrosa, maltosa y combinaciones de estos. La administración tópica de un corticosteroide a la cavidad oral de los individuos se ha asociado con infección por candidiasis. Aunque la invención está diseñada para ser menos propensa a la promoción de dicha infección, en otra modalidad de la invención, la composición farmacéutica puede incluir un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, entre otros, antifúngicos inhibidores mitóticos, antifúngicos análogo de pirimidina, antifúngicos de polieno, antifúngicos de benzimidazol, antifúngicos de imidazol,

antifúngicos de polieno, antifúngicos de triazol, antifúngicos de tiazol, antifúngicos de alilamina, antifúngicos de equinocandina y otros antifúngicos “no categorizados” reconocidos en la técnica que no se encuentran  
5 en ninguna de las categorías anteriores (p. ej., tolnaftato y ciclopirox). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abafungin, amorolfina, anidulafungina, bifonazol, bufenafina,  
10 butoconazol, candicin, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, flucitosina, griseofulvin, isavuconizol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, nitrato de miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, posaconazol,  
15 pramiconazol, ravoconazol, rimocidina, setaconizol, sulconazol, terbafina, terconazol, tioconazol, tolnaftato, ácido undecilénico y voriconazol.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen un agente antiviral. Los agentes  
20 antivirales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen interferones, inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, inhibidores

de integrasa, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración, análogos de guanosina, análogos de puridina, análogos de pirimidina y otros fármacos antivirales “no categorizados” reconocidos en la técnica que no se encuentran  
5 en ninguna de las clases anteriores (p. ej., foscarnet y miltefosina). Por ejemplo, los agentes antifúngicos adecuados que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención incluyen abacavir, aciclovir (también denominado aciclovir), adefovir, amantadina,  
10 amdoxovir, amprenavir, aplaviroc, apricitabina, arbidol, atazanavir, bevirimat, BMS-488043, boceprevir, brivudina, cidofovir, DCM205, docosanol, delavirdina, didanosina, durunavir, efavirenz, elvitegravir, elvucitabina, emtricitabina, enfuvirtida, galato de epigallocatequina,  
15 etravirina, famciclovir, fosamprenavir, ganciclovir, globoidnan A, griffithsin, ibalizumab, idoxuridina, indinavir, lamivudina, lopinavir, lovirida, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, oseltamivir, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2b pegilado, penciclovir,  
20 peramivir, plerixafor, PRO 140, racivir, raltegrvir, ritonavir, ribavirin, rimantadina, rlipivirina, saquinavir, stampidina, stavudina, tenofovir, tipranavir, TNX-355, trifluridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabiona, viramidina, vivecon, zalcitabina,

zanamivir y zidovudina.

Las formas de dosificación en comprimidos, incluso formas de dosificación de ODT, que comprenden la resistencia de dosificación baja de un corticosteroide que actúa tópicamente y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde el fármaco se encuentra en una cantidad inferior al 5 % (fármaco en peso/peso de composición), no tienen actividad de glucocorticoides o mineralocorticoides sistémica significativa después de la administración oral en seres humanos, se desintegran en menos de 30 segundos (método USP) y tienen una friabilidad baja para tener suficiente durabilidad para resistir al manejo, envío y/o envasado en blíster "push-through". La friabilidad es inferior a aproximadamente el 1 %, p. ej., inferior a aproximadamente el 0,9 %, inferior a aproximadamente el 0,8 %, inferior a aproximadamente el 0,7 %, inferior a aproximadamente el 0,6 %, inferior a aproximadamente el 0,5 %, inferior a aproximadamente el 0,4 %, inferior a aproximadamente el 0,3 %, etc., incluso todos los intervalos y subintervalos intermedios).

Se pueden aplicar diferentes procesos de preparación para preparar mezclas de un corticosteroide con portador adecuado que tiene homogeneidad de mezcla, es decir, uniformidad de mezcla aceptable y también uniformidad de contenido adecuada

para la formación de comprimidos. La mezcla de los ingredientes anteriores se puede lograr tanto por mezclado seco como por granulación.

La presente invención además describe el método de  
5 fabricación de composición oral, por ejemplo compresión o mezcla compresibles en una carga de fármaco de entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 3 % en peso en donde es un desafío lograr y mantener uniformidad de mezcla aceptable hasta que la compresión o mezcla compresible se  
10 procesa en formas de dosificación unitarias finales (p. ej., comprimidos de desintegración oral) que presentan uniformidad de contenido aceptable. El método comprende las siguientes etapas:

1) preparar los microgránulos o granulado de dispersión  
15 rápida:

2) preparar la premezcla 1 que comprende cargar una mezcladora V con un cuarto de celulosa microcristalina silificada (SMCC, un preparar compuestos farmacéuticamente), corticosteroide micronizado, dióxido de sílice coloidal (un  
20 deslizante) y otro cuarto de SMCC y mezclar los contenidos durante 10 minutos;

3) preparar la premezcla 2 que comprende cargar en un granulador de alto cizallamiento con un relleno de flujo libre (por ejemplo manitol secado por pulverización), la

premezcla 1, la mitad restante de SMCC, desintegrante (por ejemplo crospovidona) y endulzante (polvo de sucralosa) y mezclar los contenidos durante 10 minutos a una velocidad del impulsor de  $300 \pm 50$  rpm y una velocidad de la cortadora de 5  $1500 \pm 50$  rpm;

4) preparar la mezcla compresible final que comprende cargar una mezcladora V con la mitad de los gránulos de dispersión rápida de la etapa 1, lubricante (por ejemplo estearil fumarato de sodio), la premezcla 2 de la etapa 3 y 10 la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida de la etapa 1 y mezclar durante 30 minutos, muestrear y mezclar adicionalmente durante  $10 \pm 1$  minutos para lograr uniformidad/homogeneidad de mezcla aceptable conforme a los requisitos regulatorios;

15 5) preparar los comprimidos de desintegración oral que comprenden la mezcla compresible de la etapa 4 que presentan uniformidad de contenido aceptable conforme a los requisitos regulatorios.

En una modalidad, el método de fabricación de comprimidos de 20 desintegración oral se realiza a través de mezclado y molienda en seco repetida. El método comprende las siguientes etapas:

1) preparar los microgránulos o granulado de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de

aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  mediante la granulaci3n de uno o m3s alcoholes de az3car y/o sac3ridos, donde cada uno tiene un di3metro de part3cula promedio de no m3s de 30  $\mu\text{m}$ , con un desintegrante (por ejemplo crospovidona) en presencia de agua  
5 o una mezcla de alcohol y agua y luego secar el granulado (equipos de lecho de fluido o un horno convencional);

2) preparar la premezcla molida 1 a trav3s de la mezcla del preparar compuestos farmac3uticamente (por ejemplo celulosa microcristalina silificada), corticosteroide micronizado y  
10 deslizante (por ejemplo di3xido de s3lice coloidal) en una mezcladora V durante 10 minutos a  $25\pm 1$  rpm y luego moler a trav3s de un molino de trituraci3n equipado con un tamiz 024R (abertura de 30 mesh) a aproximadamente  $2400\pm 100$  rpm;

3) preparar la premezcla molida 2 a trav3s de la mezcla de  
15 la mitad del manitol de flujo libre, la premezcla 1 de la etapa 2, desintegrante (crospovidona) y endulzante (polvo de sucralosa) en una mezcladora V durante 10 minutos a  $25\pm 1$  rpm y luego moler a trav3s de un molino de trituraci3n equipado con un tamiz 024R a una velocidad de  $2400\pm 100$  rpm y enjuagar  
20 el molino con la mitad restante del manitol de flujo libre;

4) preparar la mezcla compresible a trav3s de la mezcla de los gr3nulos de dispersi3n r3pida de la etapa 1, lubricante (por ejemplo estearil fumarato de sodio), la premezcla molida 2 de la etapa 3, el manitol de flujo libre enjuagado durante

un tiempo total de 40 minutos;

5) preparar los comprimidos mediante la compresión de la mezcla compresible de la etapa 4.

El proceso de mezclado y molienda en seco repetido es el  
5 proceso preferido para la preparación de las composiciones de la invención.

En el proceso de la invención, las diferentes etapas y el orden de adición de componentes individuales es importante para lograr una uniformidad/homogeneidad de mezcla aceptable  
10 en la mezcla compresible, así como uniformidad de contenido aceptable de las unidades de dosificación terminadas conforme a los requisitos regulatorios. Los comprimidos obtenidos con el proceso anterior tienen la apariencia, el tiempo de desintegración, la dureza y la friabilidad adecuados para ODT  
15 para resistir la atrición durante el transporte en contenedores a granel, el envasado comercial en ampollas o botellas, y el transporte de productos empaquetados primarios/secundarios para la distribución comercial y el uso final y el objetivo de la invención. Además, los comprimidos  
20 fabricados y luego envasados en ampollas son altamente estables en condiciones aceleradas y de estabilidad ICH a largo plazo.

Las composiciones farmacéuticas sólidas de la presente invención son adecuadas para la administración oral de un

corticosteroide de acción tópica para tratar tejidos inflamados del tracto gastrointestinal superior, por ejemplo el esófago. El uso de un corticosteroide de acción tópica para tratar afecciones asociadas con la inflamación del tracto gastrointestinal es deseable ya que produce menos efectos secundarios que un corticosteroide de alta acción sistémica.

Las afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen inflamación del esófago, inflamación de la glotis, inflamación de la epiglotis, inflamación de las amígdalas, inflamación de la orofaringe, esofagitis eosinofílica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD), esofagitis erosiva, esófago de Barrett, gastroenteritis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, esofagitis químico corrosiva (cáustico), esofagitis inducida por radiación, esofagitis inducida por quimioterapia, esofagitis inducida por fármacos transitoria (también denominada esofagitis por medicamentos), esofagitis inducida por fármacos persistente, enfermedad de Crohn del esófago y esofagitis pseudomembranosa.

En una modalidad específica, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para tratar afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal superior,

particularmente esofagitis eosinofílica.

Por ende, la presente invención incluye composición farmacéutica para su uso como medicamentos en el tratamiento de afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal.

5 La invención también incluye el método de administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica sólida de la presente invención. En una modalidad, la presente invención incluye un método para tratar esofagitis eosinofílica que comprende administrar a un paciente que lo  
10 necesita una composición farmacéutica de la presente invención. Tras la administración de una composición farmacéutica sólida de la presente invención a un individuo, la composición se desintegra en la cavidad oral del paciente. En otra modalidad, la presente invención incluye un método  
15 para tratar enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva que comprende administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica de la presente invención. En otra  
20 modalidad, la presente invención incluye un método para tratar una alergia a los alimentos con un alérgeno identificado, p. ej., "IBS atópico" e "intestino atópico".

A partir de la descripción anterior y de la parte experimental, se puede observar que la presente invención proporciona diversas ventajas importantes. La invención

descrita proporciona composiciones orales de baja dosis que comprenden un corticosteroide y un portador farmacéutico caracterizados por una alta uniformidad y estabilidad de contenido, la composición y las formas de dosificación en  
5 donde las micropartículas de corticosteroide están presentes en gran medida en la superficie o cerca de la superficie del portador y, por lo tanto, es probable que se posicionen de manera adecuada para el tratamiento tópico de la inflamación del tracto gastrointestinal, particularmente EoE, tras la  
10 desintegración del corticosteroide ODT en la cavidad oral de un paciente y la deglución de la suspensión viscosa resultante.

## **EXPERIMENTOS**

### 15 MÉTODOS

Se mide la *densidad en bruto/compactada* de acuerdo con el método 1 de USP <616>.

Se mide la *distribución del tamaño de partícula* (PSD) en muestras de 5-10 mg con tamizador sónico ATM.

20 Se evalúa la *fluidez* utilizando ensayador de flujo Sotax en aproximadamente 110 g de materiales que emplea modo de seis previbraciones/vibraciones estándar; la propiedad de flujo se expresa como índice de flujo ( $\alpha'/\alpha_{\text{ref}}$ ) y como índice de Carr. Se determina el *contenido de agua* utilizando titulación Karl

Fisher o se mide LOD de acuerdo con el método USP<921> 1a.

Prueba de uniformidad de la mezcla: se lleva a cabo una prueba de uniformidad de la mezcla retirando 6 muestras aleatorias utilizando un ladrón para muestras de diferentes ubicaciones de la mezcla de compresión directa final contenida en la mezcladora V o la mezcladora de doble cuerpo como se muestra en la figura 1. Las muestras recogidas se evalúan para determinar sus contenidos de fármaco utilizando el método de HPLC que indica estabilidad.

10 Uniformidad de contenido de ODT: se muestrean aleatoriamente comprimidos que se desintegran oralmente al inicio, a la mitad y al final de cada ejecución de compresión; se evalúan 10 comprimidos para detectar la uniformidad de su contenido utilizando el método de HPLC que indica estabilidad.

15 Se realiza *desintegración* de acuerdo con el método USP<701>. Se mide la *friabilidad* de acuerdo con el método USP<1216>.

### **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: microgránulos de dispersión rápida

20 Se prepararon microgránulos de dispersión rápida siguiendo el procedimiento descrito en la publicación de solicitud de patente estadounidense N.º U.S. 2003/0215500, publicada el 20 de noviembre de 2003, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad para todos

los fines. Específicamente, se mezcla D-manitol (152 kg) con un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  o menos (PEARLITOL<sup>®</sup> 25 de Roquette, Francia) con 8 kg de povidona reticulada (Crospovidone<sup>®</sup> XL-10 de ISP) en un  
5 granulador de alto cizallamiento (GMX 600 de Vector), se granula con agua purificada (aproximadamente 32 kg), se muele en húmedo utilizando Comil de Quadro y por último se seca en bandeja para proporcionar microgránulos con un LOD (pérdida por secado) de menos de aproximadamente el 1,0 %.

10 Alternativamente, los gránulos molidos en húmedo se secan en un secador de lecho fluido para proporcionar microgránulos que tienen una LOD de menos del 1,0 % en peso. Los gránulos secos se tamizan y el material de tamaño grande se muele nuevamente para producir microgránulos de dispersión rápida

15 con un tamaño de partícula promedio en el intervalo de aproximadamente 175-300 micrones.

Se granulan D-manitol con un tamaño de partícula medio de < 20  $\mu\text{m}$  (93 partes) y crospovidona (5 partes) mediante pulverización de la solución de almidón (2 partes de almidón  
20 1500<sup>®</sup> de Colorcon) en un granulador de lecho fluido de pulverización superior y se secan con una pérdida por secado de <1,0 %. Se tamizan los gránulos secos a través de un tamiz de 20 mesh y se muelen y se tamizan los gránulos de mayor tamaño, si resulta necesario, para producir gránulos de

dispersión rápida alternativos.

Ejemplo 2: preparación de la mezcla mediante proceso de alto cizallamiento para ODT de fluticasona de 1,5 mg; lote 1

Se prepara en primer lugar una premezcla 1 mediante la mezcla  
5 de un cuarto de celulosa microcristalina silificada (SMCC' comercializada como PROSOLV<sup>®</sup> HD90), propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y otro cuarto de SMCC en un 1 cuarto de galón. Mezcladora V durante  $10 \pm 1$  minutos (véase la tabla 1 para conocer los pesos de los  
10 componentes individuales de las mezclas compresibles de ODT, 1,5 y 3 mg). Se prepara una segunda premezcla (premezcla 2): recipiente de granulación de 10 L de un granulador de alto cizallamiento, PMA 1 se carga con manitol secado por pulverización (PARTECK<sup>®</sup> M200), premezcla 1, la mitad restante  
15 de SMCC, crospovidona y sucralosa en polvo. Se realiza la mezcla durante  $10 \pm 1$  minutos a una velocidad del impulsor de  $300 \pm 50$  rpm y una velocidad de la cortadora de  $1500 \pm 50$  rpm para producir la premezcla 2. Una mitad de los microgránulos de dispersión rápida, estearil fumarato de sodio, premezcla 2  
20 y la mitad restante de los microgránulos de dispersión rápida se mezclan en una mezcladora V-shell de 8 qt y se muestrean para conocer la uniformidad de la mezcla en 30 y 40 minutos. Se muestrea la mezcla final para realizar pruebas de densidad en bruto/compactada, distribución del tamaño de partícula

(PSD), fluidez y humedad.

Tabla 1: composiciones de mezclas compresibles de ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg

| Ingredientes (mg)                         | ODT de fluticasona |                 |                 |                 |                 |                |                 |                 |
|-------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Lote de ODT N.º                           | 1,5 mg lote 1      |                 | 1,5 mg lote 2   | 1,5 mg lote 3   | 1,5 mg lote 4   | 3 mg lote 5    |                 | 3 mg lote 6     |
|                                           | (%/comprimido)     | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) | (%/comprimido) | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) |
| Propionato de fluticasona micronizado USP | 0,50               | 1,50            | 1,50            | 1,50            | 1,50            | 1,0            | 3,00            | 3,00            |
| Dióxido de silicio coloidal NF            | 0,30               | 0,90            | 0,90            | 0,90            | 0,90            | 0,30           | 0,90            | 0,90            |
| Celulosa microcristalina silificada NF    | 10,00              | 30,00           | 30,00           | 30,00           | 30,00           | 10,00          | 30,00           | 30,00           |
| Crospovidona NF                           | 7,50               | 22,50           | 22,50           | 22,50           | 22,50           | 7,50           | 22,50           | 22,50           |
| Sucralosa NF                              | 0,40               | 1,20            | 1,20            | 1,20            | 1,20            | 0,40           | 1,20            | 1,20            |
| Manitol secado por pulverización USP      | 30,30              | 90,90           | 90,90           | 90,90           | 89,40           | 29,80          | 89,40           | 87,90           |
| Gránulos de dispersión rápida             | 50,00              | 150,00          | 150,0           | 150,0           | 150,0           | 50,00          | 150,0           | 150,0           |
| Estearil fumarato de sodio NF             | 1,00               | 3,00            | 3,00            | 3,00            | 4,50            | 1,00           | 3,00            | 4,50            |
| Total                                     | 100,00             | 300,0           | 300,0           | 300,0           | 300,0           | 100,00         | 300,0           | 300,0           |

### 5 Ejemplo 3: preparación de mezclas mediante mezcla y molienda repetida para los ODT de fluticasona de 1,5 y 3 mg; lote 2, 3, 5

Se prepara una premezcla 1 (véase la tabla 1 para los pesos de los componentes individuales de mezclas compresibles de ODT, 1,5 y 3 mg) cargando una mezcladora V de 2 cuartos de galón secuencialmente con una mitad de SMCC, propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y la

mitad restante de SMCC y mezclando durante  $10 \pm 1$  minutos. La premezcla 1 se pasa por un QUADRO Comil equipado con un tamiz 024R (abertura de 30 mesh) a aproximadamente  $2400 \pm 100$  rpm. Preparación de la premezcla 2: se mezclan una mitad de  
5 manitol secado por pulverización, premezcla 1 molida, crospovidona y sucralosa en polvo en una mezcladora V de 4 cuartos de galón durante  $10 \pm 1$  minutos y se muelen a través del tamiz 024R. Se enjuaga el Comil pasando la mitad restante del manitol secado por pulverización a través de un tamiz  
10 024R. Una mitad de los microgránulos de dispersión rápida, estearil fumarato de sodio, premezcla 1 molida, manitol enjuagado y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida se mezclan y se muestrean para conocer la uniformidad de la mezcla en 30 y 40 minutos. Se muestrean las mezclas  
15 finales para realizar pruebas de densidad en bruto/compactada, distribución del tamaño de partícula (PSD), fluidez y contenido de humedad.

Ejemplo 4: resultados de uniformidad de mezclas de las mezclas de los ejemplos 2 y 3

20 Los resultados de las pruebas para las mezclas compresibles de los ejemplos 2 y 3 se presentan en la tabla 2. Las mezclas de compresión, ODT 1,5 mg (lote 1) y ODT 1,5 mg (lote 2), que se procesaron utilizando dos combinaciones diferentes de equipos -mezcladora V-granulador de alto cizallamiento y

mezcladora V-molino de trituración- presentan propiedades físicas de la mezcla similares (polvo) como densidades en bruto y compactada, distribuciones de tamaño de partícula, propiedades de flujo y valores de uniformidad de la mezcla, excepto que el lote mezclado durante 30 minutos presenta un % de RSD ligeramente superior.

**Tabla 2: resultados de prueba de uniformidad de la mezcla/físicas para ODT de fluticasona, 1,5 y 3**

| Prueba                                          | Parámetros          |                          | Lote de muestra N.º |               |               |             |               |             |        |        |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------|--------|
|                                                 |                     |                          | 1,5 mg lote 1       | 1,5 mg lote 2 | 1,5 mg lote 3 | 3 mg lote 5 | 1,5 mg lote 4 | 3 mg lote 6 |        |        |
| Densidad en bruto/compactada USP <616> Método I | Densidad en bruto   |                          | 0,57                | 0,57          | 0,57          | 0,57        | 0,57          | 0,58        |        |        |
|                                                 | Densidad compactada |                          | 0,71                | 0,71          | 0,72          | 0,70        | 0,78          | 0,77        |        |        |
| Análisis de tamaño de partícula                 | Tamiz N.º           | Tamaño de partícula (µm) | % retenido          | % retenido    | % retenido    | % retenido  | % retenido    | % retenido  |        |        |
|                                                 | 20                  | 840                      | 0,62                | 0,39          | 0,36          | 0,61        | 0,6           | 0,4         |        |        |
|                                                 | 40                  | 425                      | 16,08               | 14,05         | 17,32         | 18,08       | 18,9          | 20,2        |        |        |
|                                                 | 60                  | 250                      | 13,37               | 12,00         | 14,57         | 14,62       | 13,8          | 14,8        |        |        |
|                                                 | 80                  | 180                      | 9,70                | 10,33         | 10,07         | 10,21       | 10,7          | 12,0        |        |        |
|                                                 | 100                 | 150                      | 6,60                | 5,84          | 7,90          | 8,37        | 6,2           | 5,5         |        |        |
|                                                 | 200                 | 75                       | 22,61               | 24,62         | 19,83         | 21,24       | 20,0          | 20,0        |        |        |
| Bandeja 20                                      |                     |                          | 31,01               | 32,77         | 29,95         | 26,86       | 29,8          | 27,1        |        |        |
| LOD USP <921>1a                                 |                     |                          | 1,0                 | 1,0           | 1,0           | 0,9         | 1,0           | 1,1         |        |        |
| Resultados de flujo                             | Parámetros          |                          |                     |               |               |             |               |             |        |        |
|                                                 | Ángulo de flujo     |                          | 67,9                | 69            | 55,7          | 55,9        | 68,5          | 67,3        |        |        |
|                                                 | Índice de flujo     |                          | 0,83                | 0,84          | 0,68          | 0,68        | 0,84          | 0,82        |        |        |
|                                                 | Calidad de flujo    |                          | Bueno               | Bueno         | Medio         | Medio       | Bueno         | Bueno       |        |        |
| Uniformidad de la mezcla                        | Tiempo de mezcla    | 30 min                   | 40 min              | 30 min        | 40 min        |             | 30 min        | 40 min      | 40 min | 40 min |
|                                                 | Mínimo, %           | 94,8                     | 94,5                | 93,2          | 93,4          |             | 95,8          | 101,0       | 94,7   | 97,3   |
|                                                 | Máximo, %           | 105,1                    | 100,4               | 98,6          | 99,9          |             | 102,8         | 104,8       | 99,4   | 101,1  |
|                                                 | Promedio, %         | 99,3                     | 97,2                | 95,7          | 97,0          |             | 98,9          | 102,0       | 97,4   | 99,5   |
|                                                 | % de RSD            | 3,6                      | 2,2                 | 2,0           | 2,9           |             | 2,7           | 1,4         | 1,0    | 1,5    |
| Contenido Uniformidad                           | Promedio            |                          |                     |               | 101,5         |             | 101,1         | 100,6       | 100,7  |        |
|                                                 | ±SD                 |                          |                     |               | 3,7           |             | 1,5           | 2,0         | 1,0    |        |
|                                                 | AV                  |                          |                     |               | 8,8           |             | 3,7           | 4,7         | 2,4    |        |

Tabla 3: resultados de uniformidad de mezclas estratificados para mezclas de compresión de ODT de fluticasona

| Ubicación de muestreo | Indicado en etiqueta (%) |        |               |        |               |             |        |             |
|-----------------------|--------------------------|--------|---------------|--------|---------------|-------------|--------|-------------|
|                       | 1,5 mg<br>101            |        | 1,5 mg<br>201 |        | 1,5 mg<br>301 | 3 mg<br>101 |        | 3 mg<br>201 |
|                       | 30 min                   | 40 min | 30 min        | 40 min | 40 min        | 30 min      | 40 min | 40 min      |
| Superior izquierda    | 98,9                     | 96,0   | 95,9          | 99,9   | 94,7          | 100,6       | 101,5  | 98,0        |
| Mitad izquierda       | 105,1                    | 94,5   | 93,2          | 93,4   | 98,2          | 100,0       | 101,6  | 99,9        |
| Inferior izquierda    | 101,2                    | 97,8   | 95,5          | 99,0   | 95,5          | 102,8       | 104,8  | 97,3        |
| Superior derecha      | 94,8                     | 95,9   | 94,1          | 93,6   | 98,5          | 96,4        | 101,7  | 101,1       |
| Mitad derecha         | 98,3                     | 100,4  | 98,6          | 98,2   | 99,4          | 95,8        | 101,0  | 99,5        |
| Inferior derecha      | 97,4                     | 98,7   | 96,8          | 97,6   | 97,8          | 98,0        | 101,6  | 100,9       |
| Máximo                | 105,1                    | 100,4  | 98,6          | 99,9   | 99,4          | 102,8       | 104,8  | 101,1       |
| Mínimo                | 94,8                     | 94,5   | 93,2          | 93,4   | 94,7          | 95,8        | 101,0  | 97,3        |
| Promedio              | 99,3                     | 97,2   | 95,7          | 97,0   | 97,4          | 98,9        | 102,0  | 99,5        |
| RSD                   | 3,6 %                    | 2,2 %  | 2,0 %         | 2,9 %  | 1,9 %         | 2,7 %       | 1,4 %  | 1,5 %       |

Ejemplo 5: compresión de ODT de los ejemplos 2 y 3

- 5 Las mezclas de compresión de los ejemplos 2 y 3 se comprimen utilizando una prensa de comprimido giratoria, Manesty Beta Press equipada con 8 conjuntos de perforadoras de matriz de herramientas de borde de radio de cara plana, lisas, redondas de 9,5 mm. El peso del comprimido promedio es de
- 10 aproximadamente 300 mg. La fuerza de compresión principal utilizada se mantiene a 5-6 KN, con una fuerza de precompresión establecida a  $2 \pm 0,2$  kN para las corridas de compresión (excepto cuando se indique). Durante la compresión, la instrumentación de prensa de comprimidos por
- 15 SMI se utiliza para medir la velocidad de la prensa y la fuerza de compresión. Durante la formación de comprimidos,

los comprimidos se muestrean periódicamente para inspección visual de "aspecto", mediciones de peso en proceso, grosor, dureza y friabilidad. Otros comprimidos también se muestrean como "muestras de compuestos" para pruebas analíticas. Los  
5 detalles de los parámetros de compresión y las propiedades de los comprimidos se muestran en la tabla 4. Los comprimidos tienen aspecto de comprimidos redondos, también se evalúan para ensayo, potencia, uniformidad de contenido, disolución (más del 90 % de liberación después de 45 minutos para todos  
10 los lotes); tienen friabilidad de no más del 0,4 %, dureza de aproximadamente 4 kP, tiempo de desintegración de menos de 30 seg.

Ejemplo 6: mezcla de compresión confirmatoria y lotes de ODT (ODT 1,5 mg: lote 3, 3 mg: lote 5)

15 Preparación de lotes de mezcla mediante un proceso de mezcla y molienda repetido dos veces (proceso repetido de mezcla en la mezcladora V-shell en combinación con la molienda utilizando el Comil) para mezclas de compresión de ODT de fluticasona de 1,5 y 3,0 mg (véase la tabla 1 para las  
20 composiciones y las tablas 2 y 3 para los resultados de prueba de uniformidad de la mezcla/físicas y resultados de uniformidad de mezclas estratificados, respectivamente). A pesar de los valores de densidad en bruto y compactada, los valores de uniformidad de mezcla de distribuciones de tamaño

de partícula para las mezclas de compresión confirmatorias son similares a los de los atributos correspondientes del lote de mezcla de compresión de ODT, ODT 1,5 mg (lote 2), las propiedades de flujo estimadas de ODT 1,5 mg (lote 3) y ODT 3 mg (lote 5) no son muy buenas. Ambos lotes de mezcla de compresión se comprimen utilizando la misma Beta Press equipada con el mismo conjunto de herramientas y con parámetros de compresión similares. Durante la compresión de ambas mezclas de compresión, se observó algo de recogida y/o adherencia en los troqueles. Los detalles de los parámetros de compresión y las propiedades de los comprimidos se muestran en la tabla 4.

Ejemplo 7: preparación de mezclas mediante mezcla y molienda repetidas para los ODT de fluticasona de 1,5 y 3 mg, lubricante en el 1,5 % en peso, lotes 4 y 6

Los lotes de mezcla de compresión de fluticasona se prepararon mediante la preparación, en primer lugar, de la premezcla 1 y la premezcla 2 como se describe en el ejemplo 3, después mezcla de los componentes de la mezcla final sin incorporar el lubricante durante 35 minutos y mezcla adicional durante 5 minutos después del añadido del lubricante (estearil fumarato de sodio a 1,5 % en peso). Las mezclas finales se muestrean para pruebas de densidad en bruto y compactada, distribución del tamaño de partícula

(PSD), fluidez, contenido de humedad, uniformidad de la mezcla y uniformidad de mezclas estratificados de ambos lotes. Los resultados se presentan en las tablas 2 y 3.

Ejemplo 8: compresión de ODT del ejemplo 7

- 5 Ambos lotes se comprimen utilizando la misma prensa de comprimido giratoria, el mismo conjunto de herramientas y en condiciones de compresión similares como se describió arriba.

Tabla 4: condiciones de proceso de compactación y resultados de prueba química/física para ODT de fluticasona

|                                    | Comprimido de 1,5 mg |               |               |               | Comprimido de 3 mg |             |
|------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|-------------|
| Parámetros de compresión           | 1,5 mg lote 1        | 1,5 mg lote 2 | 1,5 mg lote 3 | 1,5 mg lote 4 | 3 mg lote 5        | 3 mg lote 6 |
| Fuerza de compresión (kN)          | 5,1-5,5              | 5,1-6,0       | 5,3-5,8       | 5,5-6,0       | 5,1                | 4,7-6,0     |
| Fuerza de precompresión (kN)       | 2,1-2,2              | 2,2           | 2,0-2,2       | 0             | 2,0                | 0           |
| Resultados                         |                      |               |               |               |                    |             |
| Peso promedio (mg)                 | 304,3±3,2            | 305,4±3,4     | 303,8±0,7     | 304,7±3,3     | 307±2,1            | 301,8±2,1   |
| Mín-máx de dureza (kp)             | 3,23-4,01            | 3,0-3,9       | 2,67-4,12     | 2,8-3,6       | 3,00-3,85          | 3,0-4,2     |
| Mín-máx de grosor (mm)             | 4,059-4,149          | 4,02-4,23     | 4,09-4,21     | 4,13-4,19     | 4,28-4,33          | 3,99-4,15   |
| Friabilidad (%)                    | 0,29                 | 0,24          | 0,63          | 0,64          | 0,52               | 0,27        |
| Desintegración - inicio (seg)      | 12                   | 13            | 12            | 12            | 10                 | 14          |
| Desintegración - final (seg)       | 14                   | 14            | 12            | 24            | 16                 | 15          |
| Ensayo de % que indica la etiqueta | n.p.                 | 100,0         | n.p.          | 99,2          | 103,8              | 101,6       |
| Sustancias relacionadas (%)        | n.p.                 | n.p.          | n.p.          | n.p.          | n.p.               | n.p.        |
| Desconocido                        | n.p.                 | n.p.          | n.p.          | <0,10         | <0,10              | <0,10       |
| Desconocido                        | n.p.                 | 0,11          | n.p.          | n.p.          | n.p.               | n.p.        |

|                             |      |      |      |       |       |       |
|-----------------------------|------|------|------|-------|-------|-------|
| Total                       | n.p. | 0,11 | n.p. | <0,10 | <0,10 | <0,10 |
| Disolución (% en x minutos) |      |      |      |       |       |       |
| 10                          | 63   | 52   | 69   | 67    | 54    | 54    |
| 20                          | 79   | 81   | 86   | 83    | 73    | 73    |
| 30                          | 87   | 91   | 93   | 89    | 84    | 82    |
| 45                          | 92   | 95   | 96   | 93    | 91    | 88    |
| 60                          | 95   | 96   | 98   | 94    | 94    | 90    |

n.p. - no se realizó

### Ejemplo 9: pruebas de estabilidad

Los lotes 2 de ODT de fluticasona (1,5 mg) y 5 (3 mg) se empaquetan en frascos de HDPE de 30 cc (30 comprimidos por frasco), con bobina de rayón y desecante en bolsa de 0,5 g (Sorb-it paquete de 1/2 g) incluida. Todos los ODT son estables en condiciones aceleradas (40 °C/75% RH) durante un período de 6 meses, así como en condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C/60% RH) durante un período de 9 meses como se muestra en las tablas 5 y 6. Las propiedades físicas, como el aspecto, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración en todas las condiciones de estabilidad también son similares a los valores iniciales de los ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg.

Tabla 5: datos de estabilidad para lote 2 de ODT de fluticasona (1,5 mg)

| Prueba/Método           | Lote 2. 1,5 mg                          |         |                                         |         |                                         |         |
|-------------------------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|-----------------------------------------|---------|
|                         | Tiempo = inicial                        |         | Tiempo = 6 meses<br>40 °C/75%RH         |         | Tiempo = 9 meses<br>25 °C/60%RH         |         |
| Aspecto físico/visual   | Comprimidos blancos redondos            |         | Comprimidos blancos redondos            |         | Comprimidos blancos redondos            |         |
| Humedad                 | 1,0 %                                   |         | 1,9 %                                   |         | 1,8 %                                   |         |
| Desintegración          | 16 seg                                  |         | 25 seg                                  |         | 18 seg                                  |         |
| Friabilidad             | 0,3 %                                   |         | 0,6 %                                   |         | 0,1 %                                   |         |
| Dureza (kP)             | Mín.: 2,2<br>Máx.: 3,6<br>Promedio: 3,0 |         | Mín.: 1,4<br>Máx.: 3,3<br>Promedio: 2,5 |         | Mín.: 2,7<br>Máx.: 4,3<br>Promedio: 3,4 |         |
| Potencia (%)            | 1:100,0<br>2:100,0<br>Promedio: 100,0   |         | 1: 100,0<br>2: 100,2<br>Promedio: 100,1 |         | 1: 99,5<br>2: 98,3<br>Promedio: 98,9    |         |
| Sustancias relacionadas | RRT                                     | % de RS | RRT                                     | % de RS | RRT                                     | % de RS |
| Desconocido             | -                                       | -       | 0,89                                    | 0,14    | 1,66                                    | 0,10    |

|              |      |     |     |      |     |     |      |     |     |      |     |     |      |     |     |   |  |  |
|--------------|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|-----|---|--|--|
| Desconocido  | 0,75 |     |     | 0,11 |     |     | 0,90 |     |     | 0,13 |     |     | -    |     |     | - |  |  |
| Total (%)    | 0,11 |     |     |      |     |     | 0,27 |     |     |      |     |     | 0,10 |     |     |   |  |  |
| Disolución   |      |     |     |      |     |     |      |     |     |      |     |     |      |     |     |   |  |  |
| Minutos      | 10   | 20  | 30  | 45   | 60  | 10  | 20   | 30  | 45  | 60   | 10  | 20  | 30   | 45  | 60  |   |  |  |
| Mínimo (%)   | 61   | 82  | 90  | 93   | 95  | 66  | 84   | 92  | 96  | 97   | 66  | 83  | 90   | 93  | 94  |   |  |  |
| Máximo (%)   | 67   | 86  | 94  | 97   | 99  | 68  | 86   | 93  | 97  | 99   | 69  | 85  | 91   | 95  | 96  |   |  |  |
| Promedio (%) | 64   | 85  | 92  | 95   | 97  | 67  | 85   | 92  | 96  | 98   | 67  | 84  | 91   | 94  | 95  |   |  |  |
| % de RSD     | 3,3  | 2,1 | 1,7 | 1,7  | 1,7 | 1,0 | 0,7  | 0,7 | 0,8 | 0,8  | 1,8 | 0,9 | 0,8  | 0,8 | 0,8 |   |  |  |

Tabla 6: datos de estabilidad para lote 5 de ODT de fluticasona (3 mg)

| Prueba/Método           | Lote 5. 3 mg                            |     |         |     |     |                                         |     |         |     |     |                                         |     |         |     |     |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------------|-----|---------|-----|-----|-----------------------------------------|-----|---------|-----|-----|
|                         | Tiempo = inicial                        |     |         |     |     | Tiempo = 6 meses<br>40 °C/75%RH         |     |         |     |     | Tiempo = 9 meses<br>25 °C/60%RH         |     |         |     |     |
| Aspecto físico/visual   | Comprimidos blancos redondos            |     |         |     |     | Comprimidos blancos redondos            |     |         |     |     | Comprimidos blancos redondos            |     |         |     |     |
| Humedad                 | 0,9 %                                   |     |         |     |     | 1,3 %                                   |     |         |     |     | 1,8 %                                   |     |         |     |     |
| Desintegración          | 17 seg                                  |     |         |     |     | 17 seg                                  |     |         |     |     | 15 seg                                  |     |         |     |     |
| Friabilidad             | 1,2 %                                   |     |         |     |     | 1,6 %                                   |     |         |     |     | 1,1 %                                   |     |         |     |     |
| Dureza (kP)             | Mín.: 1,9<br>Máx.: 3,5<br>Promedio: 2,6 |     |         |     |     | Mín.: 1,3<br>Máx.: 3,7<br>Promedio: 2,5 |     |         |     |     | Mín.: 1,7<br>Máx.: 3,0<br>Promedio: 2,4 |     |         |     |     |
| Potencia (%)            | 1:103,6<br>2:103,9<br>Promedio: 103,8   |     |         |     |     | 1:99,8<br>2:97,4<br>Promedio: 98,6      |     |         |     |     | 1: 100,7<br>2: 100,1<br>Promedio: 100,4 |     |         |     |     |
| Sustancias relacionadas | RRT                                     |     | % de RS |     |     | RRT                                     |     | % de RS |     |     | RRT                                     |     | % de RS |     |     |
| Desconocido             | 0,89                                    |     | <0,1    |     |     | 0,89                                    |     | 0,14    |     |     | 1,66                                    |     | 0,13    |     |     |
| Desconocido             | -                                       |     | -       |     |     | 0,90                                    |     | 0,13    |     |     | -                                       |     | -       |     |     |
| Total (%)               | <0,1                                    |     |         |     |     | 0,27                                    |     |         |     |     | 0,13                                    |     |         |     |     |
| Disolución              |                                         |     |         |     |     |                                         |     |         |     |     |                                         |     |         |     |     |
| Minutos                 | 10                                      | 20  | 30      | 45  | 60  | 10                                      | 20  | 30      | 45  | 60  | 10                                      | 20  | 30      | 45  | 60  |
| Mínimo (%)              | 57                                      | 78  | 87      | 92  | 94  | 47                                      | 64  | 72      | 78  | 80  | 56                                      | 76  | 85      | 91  | 93  |
| Máximo (%)              | 61                                      | 81  | 90      | 95  | 97  | 56                                      | 76  | 89      | 97  | 101 | 59                                      | 78  | 89      | 96  | 99  |
| Promedio (%)            | 59                                      | 79  | 88      | 94  | 96  | 53                                      | 73  | 84      | 91  | 94  | 58                                      | 77  | 86      | 93  | 95  |
| % de RSD                | 3,1                                     | 1,7 | 1,4     | 1,4 | 1,3 | 6,1                                     | 6,4 | 7,0     | 7,4 | 7,6 | 1,5                                     | 1,2 | 1,7     | 2,0 | 2,2 |

## 5 Ejemplo 10: preparación de materiales de ensayo clínico, lotes C1, C2

Se prepararon los lotes de ensayo clínico (ODT de propionato

de fluticasona, 1,5 y 3 mg con 1,5 % en peso de estearil fumarato de sodio) mediante un proceso de mezcla-molienda-mezcla repetido seguido por compresión según se describe en los ejemplos 7 y 8. Los resultados de las pruebas en proceso y los resultados analíticos de los lotes clínicos se presentan en la tabla 7 y la tabla 8, respectivamente. Los lotes de mezcla de compresión muestran propiedades físicas (polvo) similares a las de los lotes de viabilidad, excepto que los lotes clínicos tienen partículas más finas que atraviesan un tamiz de 100 mesh (67-76 % de las partículas son < 150  $\mu\text{m}$  de tamaño) en comparación con las partículas 47-57 % más finas en los lotes de viabilidad. Sin embargo, esto no ha afectado las propiedades de formación de comprimidos de los lotes clínicos significativamente; en el lote C-2 (3 mg) se observó un % de RSD ligeramente superior en la uniformidad de contenido y excelentes resultados de uniformidad de mezcla.

**Tabla 7: resultados de prueba de uniformidad de la mezcla/físicas para lotes de ensayo clínico, 1,5 y 3**

| Prueba/Método                                   | Parámetro de prueba        |                          | Mezcla de 1,5 mg |            | Mezcla de 3 mg |            |
|-------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|------------|----------------|------------|
|                                                 |                            |                          | 1,5001           | 1,5002     | 3,0001         | 3,0002     |
| Densidad en bruto/compactada USP <616> Método 1 | Densidad aparente (g/cc)   |                          | 0,56             | 0,56       | 0,56           | 0,56       |
|                                                 | Densidad compactada (g/cc) |                          | 0,75             | 0,75       | 0,75           | 0,74       |
|                                                 | Relación de Hausner        |                          | 1,34             | 1,34       | 1,34           | 132        |
|                                                 | Índice de Carr             |                          | 25,14            | 25,41      | 25,56          | 24,44      |
| Análisis de tamaño de partícula                 | Tamaño N.º                 | Tamaño de partícula (µm) | % retenido       | % retenido | % retenido     | % retenido |
|                                                 | 20                         | 840                      | 0,50             | 0,80       | 0,20           | 0,70       |
|                                                 | 40                         | 425                      | 2,90             | 3,30       | 2,30           | 3,40       |
|                                                 | 60                         | 250                      | 6,00             | 10,60      | 5,10           | 9,90       |
|                                                 | 80                         | 180                      | 8,90             | 11,40      | 9,30           | 10,80      |
|                                                 | 100                        | 150                      | 5,50             | 6,00       | 6,10           | 5,70       |
|                                                 | 200                        | 75                       | 23,20            | 23,40      | 24,40          | 21,40      |
|                                                 | Bandeja                    | < 75                     | 53,00            | 44,50      | 52,60          | 48,10      |
| LOD (USP <921> 1 a                              |                            |                          | 1,3              | 1,2        | 1,6            | 1,2        |
| Uniformidad de la mezcla                        | Mínimo (%)                 |                          | 97,4             | 94,0       | 96,4           | 94,1       |
|                                                 | Máximo (%)                 |                          | 98,1             | 97,0       | 99,1           | 96,2       |
|                                                 | Promedio (%)               |                          | 97,9             | 96,1       | 98,1           | 95,8       |
|                                                 | % de RSD                   |                          | 0,3              | 1,2        | 0,9            | 0,9        |

**Tabla 8: resultados de prueba de uniformidad de la mezcla/físicas para lotes de ensayo clínico de ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg**

| Parámetro                                                         | ODT 1,5 mg C1                           | ODT 1,5 mg C2                               | ODT 3 mg C1                                 | ODT 3 mg C2                                 |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Aspecto físico/visual                                             | Comprimidos blancos redondos            | Comprimidos blancos redondos                | Comprimidos blancos redondos                | Comprimidos blancos redondos                |
| Contenido de humedad                                              | 1,9 %                                   | 1,2 %                                       | 1,8 %                                       | 1,3 %                                       |
| Tiempo de desintegración                                          | 15 seg                                  | 18 seg                                      | 16 seg                                      | 19 seg                                      |
| Friabilidad                                                       | 0,1 %                                   | 0,0 %                                       | 0,4 %                                       | 0,3 %                                       |
| Dureza, kP                                                        | Mín.: 3,1<br>Máx.: 5,1<br>Promedio: 3,9 | Mínimo: 3,9<br>Máximo: 5,4<br>Promedio: 4,6 | Mínimo: 2,8<br>Máximo: 4,3<br>Promedio: 3,4 | Mínimo: 3,5<br>Máximo: 4,9<br>Promedio: 4,3 |
| Potencia (%)                                                      | 1: 98,3<br>2: 99,2<br>Promedio: 98,8    | 1: 95,4<br>2: 96,1<br>Promedio: 95,8        | 1: 98,3<br>2: 99,6<br>Promedio: 99,0        | 1: 98,1<br>2: 97,9<br>Promedio: 98,0        |
| Sustancia relacionada (%)                                         | %RS a RRT                               | %RS a RRT                                   | %RS a RRT                                   | %RS a RRT                                   |
| Impureza individual (NMT 0,5 %)                                   | <0,1 % a 0,89                           | <0,10                                       | <0,10                                       | <0,10                                       |
| Total (NMT 1,5 %)                                                 | <0,1 % a 0,90                           | <0,10                                       | <0,10                                       | <0,10                                       |
| Uniformidad de contenido de unidades de dosificación - mínimo (%) | 97,0                                    | 93,2                                        | 98,3                                        | 96,1                                        |
| Máximo                                                            | 99,3                                    | 97,9                                        | 100,4                                       | 98,5                                        |
| Promedio                                                          | 98,1                                    | 96,3                                        | 99,2                                        | 97,5                                        |
| % de RSD                                                          | 2,3                                     | 6,1                                         | 1,7                                         | 3,7                                         |
| % disuelto promedio/60 min                                        | 96 %                                    | 95 %                                        | 94 %                                        | 93 %                                        |

Ejemplo 11: datos de estabilidad para lotes de ensayo clínico, ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg

Los lotes de ODT de fluticasona, 1,5 mg y 3 mg se empaquetan en frascos de HDPE de 30 c't (30 comprimidos por frasco), con bobina de rayón y desecante en bolsa de 0,5 g (Sorb-it paquete de 1/2 g) incluida. Todos los ODT son estables en condiciones aceleradas (40 °C/75% RH) durante un período de 9 meses, así como en condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C/60% RH) durante un período de 24 meses como se muestra

en la tabla 9. Las propiedades físicas, como el aspecto, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración en todas las condiciones de estabilidad también son similares a los valores iniciales de los ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg.

**5 Tabla 9: datos de estabilidad para lotes de ensayo clínico, ODT de fluticasona, 1,5 y 3 mg**

| Lote de ODT N.º            | ODT, 1,5 mg                             |                                         | ODT, 3 mg                               |                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Parámetro                  | Hora: inicial                           | Hora: 24 meses a 25 °C/60%RH            | Hora: inicial                           | Hora: 24 meses a 25 °C/60%RH            |
| Aspecto físico/visual      | Comprimidos blancos redondos            | Comprimidos blancos redondos            | Comprimidos blancos redondos            | Comprimidos blancos redondos            |
| Contenido de humedad       | 2,2 %                                   | 2,1 %                                   | 2,4 %                                   | 2,0 %                                   |
| Tiempo de desintegración   | 0-5 seg                                 | 0-5 seg                                 | 0-5 seg                                 | 0-5 seg                                 |
| Friabilidad                | 0,03 %                                  | 0,12 %                                  | 0,02 %                                  | 0,50 %                                  |
| Dureza, kP                 | Mín.: 3,6<br>Máx.: 6,1<br>Promedio: 4,8 | Mín.: 3,8<br>Máx.: 5,9<br>Promedio: 5,0 | Mín.: 4,0<br>Máx.: 5,9<br>Promedio: 4,7 | Mín.: 3,3<br>Máx.: 6,2<br>Promedio: 4,8 |
| Potencia (%)               | 1: 100,8<br>2: 100,3<br>Promedio: 100,6 | 1: 99,7<br>2: 99,8<br>Promedio: 99,7    | 1: 100,3<br>2: 101,3<br>Promedio: 100,8 | 1: 100,0<br>2: 100,0<br>Promedio: 100,0 |
| Sustancias relacionadas    | %RS a RRT                               | %RS a RRT                               | %RS a RRT                               | %RS a RRT                               |
| Desconocido                | <0,1 % a 0,89                           | -                                       | <0,1 % a 0,89                           | -                                       |
| Desconocido                | <0,1 % a 0,90                           | -                                       | <0,1 % a 0,90                           | -                                       |
| Total                      | <0,1                                    | <QL                                     | <0,1                                    | <QL                                     |
| % disuelto promedio/60 min | 96 %                                    | 95 %                                    | 94 %                                    | 93 %                                    |

**Ejemplo 12: pruebas clínicas**

Se realizó un estudio de prueba de concepto para los lotes clínicos ODT-FT de concentración de dosis de 1,5 mg y 3 mg en  
10 pacientes con un diagnóstico de EoE de 12 a 55 años.

Las dosis utilizadas son 1,5 mg administrado dos veces al día y 3,0 mg administrado una vez al día. El estudio también

incluyó un brazo de placebo. Cada brazo contiene 8 sujetos. Los hallazgos de los análisis de eficacia demuestran una señal positiva para la eficacia con la mayor respuesta observada histológicamente en la disminución del conteo de eosinófilos pico por campo de gran aumento (un sello distintivo de la enfermedad y un indicador de la respuesta al tratamiento). Los grupos de tratamiento de 1,5 mg y 3 mg son claramente más eficaces que el placebo histológicamente. El porcentaje de sujetos con al menos el 30 % de disminución en la gravedad de los síntomas de EoE general, según lo medido a través de un cuestionario al paciente, también muestra superioridad numérica de los dos FT-ODT sobre el placebo. También se observan mejoras endoscópicas con cambios en la formación de surcos y la vascularidad que muestran la mayor diferenciación de FT-ODT del placebo, lo que indica un efecto antiinflamatorio positivo de las formulaciones.

En general, los FT-ODT de la invención demuestran mejoras en la histología, los síntomas generales y la actividad endoscópica general.

Ejemplo 13: preparación de mezclas para ODT de fluticasona de 0,75, 4,5 y 6 mg - lotes de 7 a 9

Los lotes de mezcla de compresión de fluticasona con una carga de fármaco del 0,25 % en peso se preparan mediante la preparación primero de la premezcla 1 y la premezcla 2 como

se describe en el ejemplo 3. Se prepara una premezcla 1 (véase la tabla 10 para los pesos de los componentes individuales de mezclas de compresión de ODT, 0,75 mg, 4,5 mg y 6 mg) cargando una mezcladora V de 2 cuartos de galón secuencialmente con una mitad de SMCC, propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y la mitad restante de SMCC y mezclando a 25 rpm durante  $10 \pm 1$  minutos. La premezcla 1 se pasa por un QUADRO Comil equipado con un tamiz 024R (abertura de 30 mesh) a aproximadamente  $2400 \pm 100$  rpm. Preparación de la premezcla 2: se mezclan una mitad de manitol secado por pulverización, premezcla 1 molida, crospovidona y sucralosa en polvo en una mezcladora V de 32 cuartos de galón a 25 rpm durante  $10 \pm 1$  minutos y se muelen a través del tamiz 024R. Se enjuaga el Comil pasando la mitad restante del manitol secado por pulverización a través de un tamiz 024R. Una mitad de los microgránulos de dispersión rápida, premezcla 1 molida, manitol enjuagado y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida se mezclan en una mezcladora V de 32 cuartos de galón a 25 rpm, sin incorporar el lubricante, durante 35 minutos y se mezclan adicionalmente durante 5 minutos después del añadido del lubricante (estearil fumarato de sodio a 1,5 % en peso).

Ejemplo 14: preparación de mezclas para ODT de fluticasona de 1,5 mg con tamaño de lote: 30 kg; lote 10

El proceso de fabricación para el lote de mezcla de compresión de fluticasona con una carga de fármaco inferior del 0,5 % en peso se aumenta a una escala semiindustrial de 30 kg. El proceso consiste esencialmente en preparar primero la premezcla 1 y la premezcla 2 como se describe en el ejemplo 3. Se prepara una premezcla 1 (véase la tabla 10 para los pesos de los componentes individuales de mezclas compresible de ODT, 1,5 mg) cargando una mezcladora V de 32 cuartos de galón secuencialmente con una mitad de SMCC, propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y la mitad restante de SMCC y mezclando a 25 rpm durante  $10 \pm 1$  minutos. La premezcla 1 se pasa por un QUADRO Comil equipado con un tamiz 024R (abertura de 30 mesh) a aproximadamente  $2400 \pm 100$  rpm. Preparación de la premezcla 2: se mezclan una mitad de manitol secado por pulverización, premezcla 1 molida, crospovidona y sucralosa en polvo en una mezcladora Galley con un contenedor de 113 L a 12 rpm durante  $20 \pm 1$  minutos y se muelen a través del tamiz 024R. Se enjuaga el Comil pasando la mitad restante del manitol secado por pulverización a través de un tamiz 024R. Una mitad de los microgránulos de dispersión rápida, premezcla 1 molida, manitol enjuagado y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida se mezclan a 12 rpm durante hasta 40 minutos.

Las mezclas finales en el ejemplo 13 y 14 se muestrean y se someten a pruebas en proceso según los requisitos de la Farmacopea de los Estados Unidos y pruebas analíticas de densidad en bruto y compactada, distribución del tamaño de partícula (PSD), fluidez, uniformidad de la mezcla y contenido de humedad. Esta es la primera vez que un lote de mezcla de ODT de compresión directa con una carga de fármaco del 0,25 % en peso se fabrica utilizando el procedimiento establecido para la mezcla con una carga de fármaco del 0,5 % en peso. No surgieron problemas técnicos durante la fabricación. Los resultados presentados en la tabla 11 muestran características físicas aceptables. Aunque los datos de uniformidad de la mezcla indican una distribución uniforme del agente activo, una potencia baja resulta evidente en el lote 7 con la menor carga de fármaco, probablemente debido a una pérdida del agente activo durante la mezcla/molienda. Durante el proceso de mezcla de compresión a una escala semiindustrial antes de incorporar el lubricante, las mezclas muestreadas a los 20, 30 y 40 minutos muestran valores de uniformidad de mezcla aceptables como se muestra abajo.

| Uniformidad de mezcla (% que indica la etiqueta) | Tiempo de muestreo | 20 min | 30 min | 40 min |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|
|                                                  | Promedio (%)       | 101,4  | 99,1   | 98,3   |
|                                                  | Mínimo (%)         | 99,3   | 97,2   | 95,9   |
|                                                  | Máximo (%)         | 104,3  | 100,6  | 100,1  |
|                                                  | RSD (%)            | 1,4    | 1,4    | 1,3    |

Ejemplo 15: compresión de ODT de los ejemplos 13 y 14

Los lotes de ODT, 0,75 mg, 4,5 mg y 6 mg se comprimen utilizando la misma prensa de comprimido giratoria (Beta Press) equipada con el mismo alimentador forzado y el mismo  
5 conjunto de herramientas (herramientas tamaño B, borde de radio de cara plana, redondas de 9,5 mm) y en condiciones de compresión similares como se describió arriba para los ODT, 1,5 mg o 3 mg. Los comprimidos comprimidos de 0,75 mg, 4,5 mg y 6 mg cumplen con las especificaciones para el peso de  
10 comprimido, tiempo de desintegración, friabilidad, dureza y grosor. Las propiedades físicas de los comprimidos son similares y comparables a las otras concentraciones de dosis. Los resultados de potencia y uniformidad de contenido para los ODT de 0,75 mg indican una potencia baja, lo que confirma  
15 los resultados de uniformidad de la mezcla bajos informados arriba.

Se comprimen ODT de 1,5 mg utilizando la prensa de comprimidos industrial, Korsch XL 400 equipada con herramientas D, borde de radio de cara plana, redondas de 9,5  
20 mm, operada a 1015 comprimidos por minuto. Se observó que los comprimidos comprimidos cumplen con todas las especificaciones para el peso de comprimido, tiempo de desintegración, friabilidad, dureza y grosor de comprimido. Las propiedades físicas de los comprimidos son similares y

comparables a las mismas concentraciones de dosis u otras concentraciones de dosis producidas a la misma escala. Los resultados de potencia y uniformidad de contenido confirman los resultados de uniformidad de la mezcla, los ODT resultantes cumplen con todas las especificaciones del producto. Los resultados del lote aumentado demuestran que el proceso a escala pequeña actual con una carga de fármaco del 0,5 % en peso o superior se puede escalar. Los resultados comparables/similares obtenidos entre las concentraciones de dosis y la consistencia en los resultados entre los tamaños de lotes con al menos una carga de fármaco del 0,5 % en peso o mayor, indican un proceso de fabricación de compresión directa sólido y adecuado para las concentraciones de dosis de ODT que oscilan entre 1,5 mg y 6 mg o una carga de fármaco de entre el 0,5 % y el 2 % en peso. Esta carga de fármaco inferior se ha logrado en el pasado solo mediante granulación por pulverización, mediante pulverización de la solución de fármaco mientras se granulaban los componentes del comprimido excepto el lubricante.

Tabla 10: composiciones de mezclas de compresión de ODT de fluticasona, 0,75 mg (lote 7), 4,5 mg (lote 8), 6 mg (lote 9) y 1,5 mg (lote 10)

| Ingredientes (mg)                         | ODT de fluticasona |                 |                 |                 |                 |
|-------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Lote de ODT N.º                           | 0,75 mg lote 7     | 4,5 mg lote 8   | 6,0 mg lote 9   | 1,5 mg lote 10  |                 |
|                                           | (%/comprimido)     | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) | (mg/comprimido) |
| Propionato de fluticasona micronizado USP | 0,25               | 0,75            | 4,50            | 6,00            | 1,50            |
| Dióxido de silicio coloidal NF            | 0,30               | 0,90            | 0,90            | 0,90            | 0,90            |
| Celulosa microcristalina silificada NF    | 10,00              | 30,0            | 30,00           | 30,00           | 30,00           |
| Crospovidona NF                           | 7,50               | 22,50           | 22,50           | 22,50           | 22,50           |
| Sucralosa NF                              | 0,40               | 1,20            | 1,20            | 1,20            | 1,20            |
| Manitol secado por pulverización USP      | 30,05              | 90,15           | 86,40           | 84,90           | 89,40           |
| Gránulos de dispersión rápida             | 50,00              | 150,00          | 150,00          | 150,0           | 150,0           |
| Estearil fumarato de sodio NF             | 1,50               | 4,50            | 4,50            | 4,50            | 4,50            |
| Total                                     | 100,00             | 300,0           | 300,0           | 300,0           | 300,0           |

Tabla 11: resultados de prueba de uniformidad de la mezcla/físicas para ODT de fluticasona, mezclas de compresión de 0,75 mg, 4,5 mg y 6 mg

| Prueba                                          | Parámetros          |                          | Lote de muestra N.º                       |                  |                  |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                 |                     |                          | 0,75 mg<br>lote 7                         | 4,5 mg<br>lote 8 | 6,0 mg<br>lote 9 |
| Densidad en bruto/compactada USP <616> Método I | Densidad en bruto   |                          | 0,56                                      | 0,55             | 0,55             |
|                                                 | Densidad compactada |                          | 0,75                                      | 0,73             | 0,75             |
|                                                 | Relación de Hausner |                          | 1,33                                      | 1,33             | 1,35             |
| Análisis de tamaño de partícula                 | Tamiz N.º           | Tamaño de partícula (µm) | % retenido                                | % retenido       | % retenido       |
|                                                 | 20                  | 840                      | 0,6                                       | 0,6              | 0,6              |
|                                                 | 40                  | 425                      | 10,0                                      | 9,8              | 7,6              |
|                                                 | 60                  | 250                      | 16,9                                      | 16,7             | 15,1             |
|                                                 | 80                  | 180                      | 20,2                                      | 19,2             | 18,5             |
|                                                 | 100                 | 150                      | 9,3                                       | 9,3              | 9,4              |
|                                                 | 200                 | 75                       | 25,2                                      | 26,9             | 28,4             |
|                                                 | Bandeja             | 20                       | 17,8                                      | 17,5             | 20,5             |
| LOD USP <921> (KF)                              |                     |                          | 1,4                                       | 1,8              | 1,5              |
| Resultados de flujo                             | Ángulo de flujo     |                          | 82,6                                      | 83,9             | 83,2             |
|                                                 | Índice de flujo     |                          | 1,01                                      | 1,02             | 1,01             |
|                                                 | Calidad de flujo    |                          | Muy buena                                 | Muy buena        | Medio            |
| Uniformidad de la mezcla                        | Tiempo de mezcla    |                          | Mezcla (40 min) después de la lubricación |                  |                  |
|                                                 | Promedio, %         |                          | 91,3                                      | 97,1             | 98,7             |
|                                                 | Mínimo, %           |                          | 88,5                                      | 94,7             | 94,7             |
|                                                 | Máximo, %           |                          | 94,1                                      | 98,7             | 100,4            |
|                                                 | % de RSD            |                          | 2,2                                       | 1,3              | 2,1              |

**Tabla 12: condiciones de proceso de compactación y resultados de prueba química/física para ODT de fluticasona**

|                                    | ODT            |                |                |                |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Parámetros de compresión           | 0,75 mg lote 7 | 4,5 mg lote 8  | 6 mg lote 9    | 1,5 mg lote 10 |
| Fuerza de compresión (kN)          | 5,3-5,6        | 5,0-5,2        | 5,2-53         | 4,8-5,1        |
| Fuerza de precompresión (kN)       | 2,0            | 1,5-1,7        | 1,5            | 13-1,4         |
| Peso promedio, mg (% de RSD)*      | 302,3 (0,56)   | 301,9 (0,84)   | 300,6 (0,54)   | 301,2 (0,76)   |
|                                    | 297,3 (0,58)   | 301,7(0,94)    | 303,6 (0,42)   | 302,2 (0,40)   |
|                                    | 296,4 (0,40)   | 303,2 (0,77)   | 299,6 (0,76)   | 302,1 (0,33)   |
| Mín-máx de dureza (kp)*            | 3.70 (2,4-5,9) | 3.35 (3,0-3,9) | 4,34(3,8-4,8)  | 5.45 (4,9-5,8) |
|                                    | 3.57 (2,4-5,9) | 3.72 (2,8-4,4) | 3.13 (2,3-3,4) | 4.92 (3,8-5,5) |
|                                    | 2.95 (2,8-3,2) | 3.75 (3,1-4,6) | 3,14(2,1-4,0)  | 4,91 (4,6-5,4) |
| Mín-máx de grosor (mm)             | 4,15-4,41      | 4,01-4,12      | 4,01-4,19      | 4,01-4,04      |
| Friabilidad (%) inicio/medio/final | 0,2/0,2/0,3    | 0,5/0,2/03     | 0,5/0,5//0,3   | 0,0/0,1/0,0    |
| Desintegración - inicio (seg)      | 10             | 15             | 15             | 12             |
| Desintegración - final (seg)       | 10             | 14             | 16             | 14             |
| Ensayo de % que indica la etiqueta | 95,5-95,6      | 98,6           | 99,3-100,1     | 97,2-99,3      |
| Sustancias relacionadas (%) - RRT  |                |                |                |                |
| Desconocido 0,79                   |                | ND             | ND             | 0,18           |
| Desconocido 0,89/0,90              |                | ND/0,10        | ND/ND          | <0,10/0,11     |
| Desconocido 1,58 / 1,84            |                | ND/ND          | ND/ND          | <0,10/ <0,10   |
| Total                              |                | 0,10           | <0,10          | 0,29           |
| Tiempo                             | % disuelto     |                |                |                |
| 10 Min                             | 58(1,9)        | 46(2,6)        | 46(3,1)        | 64(2,5)        |
| 20 Min                             | 72(1,1)        | 74(15,2)       | 66(1,1)        | 82 (0,9)       |
| 30 Min                             | 79 (0,9)       | 85(8,8)        | 77(1,2)        | 90, (1,2)      |
| 45 Min                             | 84 (0,8)       | 89 (2,8)       | 86 (1,5)       | 93 (1,0)       |
| 60 Min                             | 86 (0,6)       | 92 (1,0)       | 91 (1,4)       | 95 (1,0)       |

\* - Evaluado en el inicio, medio y final de la compresión; ND - no detectado

Se evaluó la estabilidad del lote 7 (0,75 mg), lote 8 (4,5) y  
5 lote 9 (6 mg) de ODT de fluticasona; se empaquetan estos

lotes en frascos de HDPE de 30 cc (30 comprimidos por frasco), con bobina de rayón y desecante en bolsa de sílice de 0,5 g (Sorb-it paquete de 1/2 g) incluido. Todos los ODT son estables en condiciones aceleradas (40 °C/75% RH) durante un período de 6 meses, así como en condiciones de estabilidad a largo plazo (25 °C/60% RH) durante un período de 9 meses; todos los valores medidos en determinados momentos (T= 0, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses) se encuentran dentro de los criterios de aceptación (desintegración: NMT 30 seg, ensayo: NLT 90,0 % y NMT 110,0 %, cada impureza: NMT 0,5 %, impureza total: NMT 1,5 %). Las propiedades físicas, como el aspecto, dureza, friabilidad y tiempo de desintegración en todas las condiciones de estabilidad también son similares a los valores iniciales de los ODT de fluticasona correspondientes.

Aunque la invención se ha descrito con relación a las modalidades específicas de la presente, se entenderá que se le pueden realizar modificaciones y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o modificación de la siguiente invención, en general, los principios de la invención, incluso las desviaciones de la presente divulgación derivadas de la práctica conocida o habitual dentro de la técnica a la cual pertenece la invención y según se puedan aplicar a las características esenciales

presentadas anteriormente y del siguiente modo en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido que se desintegra oralmente para la administración oral que comprende:
  - 5 a. un corticosteroide que actúa tópicamente o sal farmacéuticamente aceptable, éster o polimorfo en una cantidad de aproximadamente el 5 % o menos en peso en la composición;
  - b. un portador farmacéuticamente aceptable para la  
10 adsorción de las partículas del fármaco de corticosteroide;
  - c. microgránulos de dispersión rápida.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde el comprimido que se desintegra oralmente se desintegra dentro de los 30 segundos cuando se evalúa utilizando el  
15 método USP <701> para el tiempo de desintegración.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en donde el comprimido que se desintegra oralmente se desintegra dentro de los 60 segundos en contacto con saliva en la cavidad oral de un paciente que lo necesita.
- 20 4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en donde el portador farmacéuticamente aceptable para la adsorción de las partículas del fármaco de corticosteroide se elige del grupo que consiste en celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, almidón pregelatinizado,

almidón de maíz, sílice coloidal o silicato de magnesio y aluminio amorfo.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 en donde el portador es celulosa microcristalina silificada.

5 6. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en donde los microgránulos de dispersión rápida comprenden alcohol de azúcar, o un sacárido, o una mezcla de este con al menos un desintegrante.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 en  
10 donde el alcohol de azúcar o sacárido y el desintegrante están presentes en una proporción de alcohol de azúcar o sacárido a desintegrante de entre 90:10 y 99:1.

8. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 en donde dicho corticosteroide se  
15 selecciona del grupo que consiste en budesonida, fluticasona, flunisolida, ciclesonida, mometasona, beclometasona, y sales, solvatos, ésteres y mezclas de estos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 en donde dicho corticosteroide es fluticasona.

20 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 en donde dicho corticosteroide es propionato de fluticasona.

11. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de

aproximadamente el 3 % o menos en peso en la composición.

12. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de  
5 aproximadamente el 1,5% o menos en peso en la composición.

13. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de aproximadamente el 1% o menos en peso en la composición.

10 14. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de aproximadamente el 0,5% o menos en peso en la composición.

15 15. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de aproximadamente 4,5 mg en la composición.

16. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 en donde el corticosteroide que actúa  
20 tópicamente se encuentra en una cantidad de aproximadamente 3 mg en la composición.

17. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de aproximadamente

1,5 mg en la composición.

18. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente se encuentra en una cantidad de  
5 aproximadamente 6 mg en la composición.

19. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de entre 0,05 y aproximadamente 15 mg en la composición en un  
10 contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,16 % y el 5 % en peso de la composición.

20. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 en donde el corticosteroide que actúa tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de  
15 entre 0,75 y aproximadamente 4,5 mg en la composición en un contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,25% y el 1,5% en peso en la composición.

21. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 donde el corticosteroide que actúa  
20 tópicamente es propionato de fluticasona en el intervalo de entre 0,05 y aproximadamente 18 mg en la composición en un contenido de fármaco de entre aproximadamente el 0,125% y el 5% en peso en la composición.

22. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 en donde el corticosteroide se microniza con un tamaño de partícula de no más de 50 micrones.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 22 en  
5 donde el corticosteroide tiene un tamaño de partícula promedio de no más de 10 micrones.

24. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 en donde la composición además comprende  
10 un agente adhesivo.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24 en donde el agente adhesivo se selecciona del grupo que consiste en complejo de sulfato de aluminio y sucrosa, quitosán y derivados de estos, polivinilpirrolidona, metilcelulosa,  
15 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, ácido poliacrílico reticulado, poliacrilatos reticulados, copolímeros de aminoalquilmetacrilato, polímeros de carbopol, gomas de polisacárido hidrofílico, maltodextrinas, pectinas,  
20 gomas xantanas, ácido algínico, ácidos algínicos modificados y combinaciones de estos.

26. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 en donde el desintegrante se selecciona del grupo

que consiste en crospovidona, glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa reticulada y hidroxilpropilcelulosa poco sustituida.

27. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 6,  
5 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 en donde el alcohol de azúcar o sacárido se selecciona del grupo que consiste en sucralosa, lactosa, sucrosa, maltosa, manitol, sorbitol, xilitol, maltitol y mezclas de estos.

10 28. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 que además comprende un alcohol de azúcar o sacárido de flujo libre seleccionado del grupo que consiste en manitol secado por pulverización,  
15 lactosa secada por pulverización y combinaciones de estos.

29. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o 28 que además comprende un lubricante seleccionado del grupo que consiste en  
20 estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil estearato de sodio, behenato de glicerilo y una mezcla de estos.

30. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o

29 que además comprende al menos un agente antifúngico.

31. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29 que además  
5 comprende al menos un agente antiviral.

32. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 en donde los microgránulos de dispersión rápida además comprenden un  
10 aditivo con una función dual y en donde la proporción de alcohol de azúcar o sacárido a desintegrante a aditivo de función dual es de entre 88:10:2 y 98,5:1:0,5.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en donde el aditivo de función dual se selecciona del grupo que  
15 consiste en almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa y similares.

34. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33 en donde el  
20 corticosteroide tiene un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , los microgránulos de dispersión rápida tienen un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  y el alcohol de azúcar y/o sacárido tiene un tamaño de partícula promedio inferior a

aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ .

35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34 en donde el corticosteroide es propionato de fluticasona con un tamaño de partícula inferior a 5 micrones, el portador es  
5 celulosa microcristalina silificada, los microgránulos de dispersión rápida consisten de manitol y crospovidona, el alcohol de azúcar de flujo libre es manitol secado por pulverización y el lubricante es estearil fumarato de sodio.

36. Un método para tratar un afección inflamatoria del  
10 tracto gastrointestinal que comprende administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35.

15 37. El método de la reivindicación 36 en donde dicha afección del tracto gastrointestinal comprende inflamación del esófago.

38. El método de la reivindicación 37 en donde dicha afección es esofagitis eosinofílica.

20 39. El método de la reivindicación 38 en donde dicha afección comprende inflamación de la glotis, epiglotis, amígdalas o orofaringe.

40. El método de la reivindicación 32 en donde dicha afección es faringitis viral o bacteriana, enfermedad por

reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) o esofagitis erosiva.

41. Un método para preparar la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 que comprende las siguientes etapas:
- a) preparar los microgránulos de dispersión rápida;
  - b) preparar una premezcla 1 a través de la mezcla del
  - 10 preparar compuestos farmacéuticamente, corticosteroide y deslizante;
  - c) preparar la premezcla 2 a través de la mezcla del relleno, la premezcla 1 de la etapa a, desintegrante y endulzantes;
  - 15 d) preparar la mezcla compresible final a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla 2 de la etapa c, relleno;
  - e) preparar el comprimido a través de la compresión de la mezcla de la etapa d.

- 20 42. El método de 41 que comprende las siguientes etapas:
- a) preparar los microgránulos de dispersión rápida;
  - b) preparar una premezcla 1 a través de la mezcla de la celulosa microcristalina silificada, propionato de fluticasona micronizado y dióxido de silicio coloidal;

- c) preparar la premezcla 2 a través de la mezcla de manitol, la premezcla 1 de la etapa a, crospovidona y polvo de sucralosa;
  - d) preparar la mezcla compresible final a través de la  
5 mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, estearil fumarato de sodio, la premezcla 2 de la etapa c, alcohol de azúcar o manitol enjuagado;
  - e) preparar el comprimido a través de la compresión de la mezcla de la etapa d.
- 10 43. El método de la reivindicación 41 que comprende las siguientes etapas:
- a) preparar los microgránulos de dispersión rápida;
  - b) preparar la premezcla 1 que comprende cargar una mezcladora con un cuarto del portador, corticosteroide,  
15 deslizante y otro cuarto del portador y mezclar los contenidos;
  - c) preparar la premezcla 2 que comprende cargar un granulador de alto cizallamiento con un relleno de flujo libre, la premezcla 1, la mitad restante del portador,  
20 desintegrante y endulzante y mezclar los contenidos;
  - d) preparar la mezcla compresible final que comprende cargar una mezcladora con la mitad de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla 2 de la etapa c y la mitad restante de los gránulos de

dispersión rápida de la etapa a y mezclar;

e) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

5 44. El método de la reivindicación 43 que comprende las siguientes etapas:

a) preparar los microgránulos de dispersión rápida;

b) preparar la premezcla 1 que comprende cargar una mezcladora con un cuarto de celulosa microcristalina  
10 silificada (SMCC), propionato de fluticasona micronizado, dióxido de silicio coloidal y otro cuarto de (SMCC) y mezclar;

c) preparar la premezcla 2 que comprende cargar un granulador de alto cizallamiento con manitol secado por  
15 pulverización, la premezcla 1, la mitad restante de SMCC, crospovidona y polvo de sucralosa y mezclar;

d) preparar la mezcla compresible final que comprende cargar una mezcladora V con la mitad de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a, la premezcla 2 de la etapa c  
20 y la mitad restante de los gránulos de dispersión rápida de la etapa a y mezclar;

e) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

45. El método de la reivindicación 41 que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar los microgránulos o granulado de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  mediante la granulación de uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, donde cada uno tiene un diámetro de partícula promedio de no más de 30  $\mu\text{m}$ , con un desintegrante en presencia de agua o una mezcla de alcohol y agua y luego secar el granulado;
- 10 b) preparar una premezcla molida 1 a través de la mezcla del preparar compuestos farmacéuticamente, corticosteroide y deslizante en una mezcladora y luego moler a través de un molino de trituration equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh;
- 15 c) preparar la premezcla molida 2 a través de la mezcla de la mitad del manitol de flujo libre, la premezcla 1 de la etapa b, desintegrante y endulzante en una mezcladora V y luego moler a través de un molino de trituration equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh y enjuagar el molino con  
20 la mitad restante del manitol de flujo libre;
- d) preparar la mezcla compresible a través de la mezcla de los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, lubricante, la premezcla molida 2 de la etapa c, manitol de flujo libre enjuagado;

e) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

46. El método de la reivindicación 45 que comprende las  
5 siguientes etapas:

a) preparar los microgránulos o granulado de dispersión rápida con un tamaño de partícula promedio de no más de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  mediante la granulación de uno o más alcoholes de azúcar y/o sacáridos, donde cada uno tiene un  
10 diámetro de partícula promedio de no más de 30  $\mu\text{m}$ , con crospovidona en presencia de agua o una mezcla de alcohol y agua y luego secar el granulado;

f) preparar una premezcla molida 1 a través de la mezcla de la celulosa microcristalina silificada, propionato de  
15 fluticasona micronizado y dióxido de silicio coloidal en una mezcladora y luego moler a través de un molino de trituration equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh;

g) preparar la premezcla molida 2 a través de la mezcla de la mitad del manitol de flujo libre, la premezcla 1 de la  
20 etapa b, crospovidona y polvo de sucralosa en una mezcladora y luego moler a través de un molino de trituration equipado con un tamiz con una abertura de 30 mesh y enjuagar el molino con la mitad restante del manitol de flujo libre;

h) preparar la mezcla compresible a través de la mezcla de

los microgránulos de dispersión rápida de la etapa a, estearil fumarato de sodio, la premezcla molida 2 de la etapa c, manitol de flujo libre enjuagado;

- i) preparar los comprimidos que se desintegran oralmente a través de la compresión de la mezcla compresible de la etapa d.

# PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BLINKA, Thomas, A.  
Cooley LLP  
1299 Pennsylvania Avenue, NW  
Suite 700  
Washington, DC 20004-2400  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

|                                                                                   |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing ( <i>day/month/year</i> )<br><b>17 February 2016 (17.02.2016)</b> |                                                                                              |
| Applicant's or agent's file reference<br><b>ADAR-144/02WO 325049-2007</b>         | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/US2014/054203</b>                         | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br><b>05 September 2014 (05.09.2014)</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                               |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:<br><input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |                                                                               |                    |
| Name and Address<br><b>APTALIS PHARMATECH, INC.</b><br><b>845 Center Drive</b><br><b>Vandalia, OH 45377</b><br><b>United States of America</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | State of Nationality                                                          | State of Residence |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | US                                                                            | US                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Telephone No.                                                                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Facsimile No.                                                                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | E-mail address<br><b>mail@cdfslaw.com</b>                                     |                    |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:<br><input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                               |                    |
| Name and Address<br><b>ADARE PHARMACEUTICALS, INC.</b><br><b>1200 Lenox Drive</b><br><b>Lawrenceville, NJ 08648</b><br><b>United States of America</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | State of Nationality                                                          | State of Residence |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | US                                                                            | US                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Telephone No.                                                                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Facsimile No.                                                                 |                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                    |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                               |                    |
| 4. A copy of this notification has been sent to:<br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office<br/> <input type="checkbox"/> the International Searching Authority<br/> <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search         </div> <div> <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority<br/> <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned<br/> <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned<br/> <input type="checkbox"/> other:         </div> </div> |  |                                                                               |                    |

|                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>The International Bureau of WIPO<br/>34, chemin des Colombettes<br/>1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. +41 22 338 89 65</p> | <p>Authorized officer</p> <p><b>Mo Jiao</b></p> <p>e-mail <a href="mailto:pt02.pct@wipo.int">pt02.pct@wipo.int</a><br/>Telephone No. +41 22 338 74 02</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



(51) International Patent Classification:  
*A61K 31/56* (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/US2014/054203

(22) International Filing Date:  
5 September 2014 (05.09.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
61/874,450 6 September 2013 (06.09.2013) US

(71) Applicant: APTALIS PHARMATECH, INC. [US/US];  
845 Center Drive, Vandalia, OH 45377 (US).

(72) Inventors: GOSSELIN, Michael, A.; 20 Wells Drive,  
Springboro, OH 45066 (US). LAI, Jin-Wang; 149 Harbor  
Drive, Springboro, OH 45066 (US). VENKATESH, Gopi,  
M.; 780 Waldsmith Way, Vandalia, OH 45377 (US).

(74) Agents: RAJAN, Sonsy, P. et al.; Carter, DeLuca, Farrell  
& Schmidt, LLP, 445 Broad Hollow Road, Suite 420,  
Melville, NY 11747 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,  
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,  
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

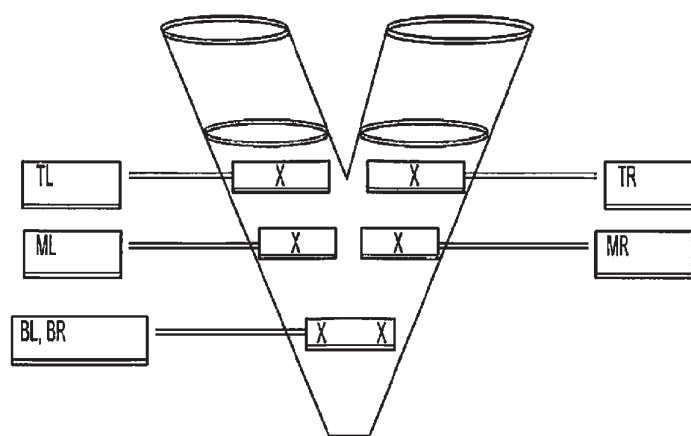
**Declarations under Rule 4.17:**

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

**Published:**

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CORTICOSTEROID CONTAINING ORALLY DISINTEGRATING TABLET COMPOSITIONS FOR EOSINOPHIL-  
IC ESOPHAGITIS

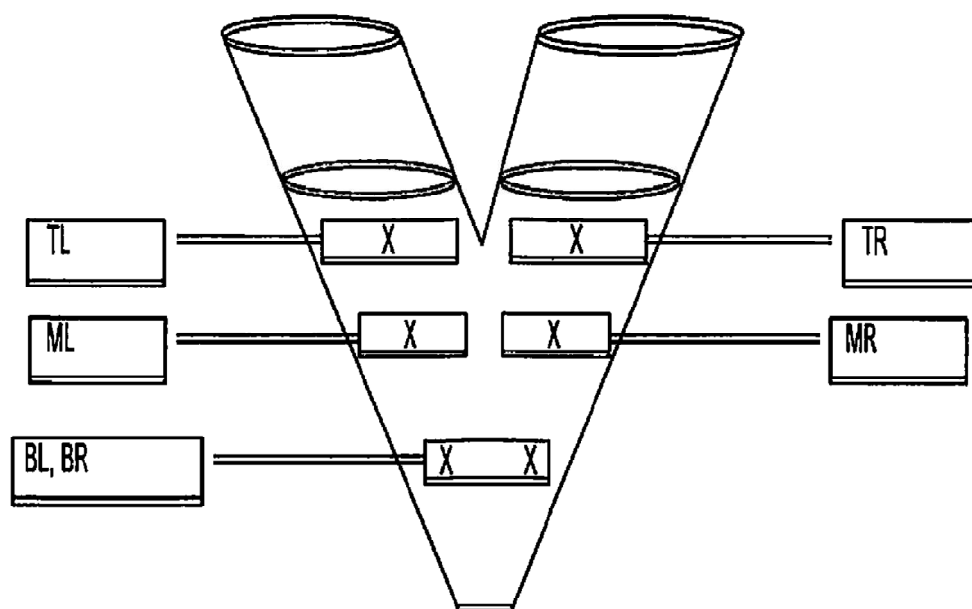


**FIG. 1**

(57) Abstract: The present invention is directed to orally administered compositions of topically acting corticosteroids for the treat-  
ment of inflammation of the gastrointestinal tracts such as eosinophilic esophagitis. The present invention also provides a method for  
treating conditions associated with inflammation of the gastrointestinal tract in an individual. The method comprises administering to  
an individual in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention as orally disintegrating tablets comprising a top-  
ically active corticosteroid adsorbed onto a pharmaceutically acceptable carrier such as silicified microcrystalline cellulose.

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a composiciones administradas por vía oral de corticosteroides que actúan tópicamente para el tratamiento de inflamación del tracto gastrointestinal tales como esofagitis eosinofílica. La presente invención también proporciona un método para tratar afecciones asociadas con la inflamación del tracto gastrointestinal en un individuo. El método comprende administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica de la presente invención como comprimidos que se desintegran oralmente que comprenden un corticosteroide activo tópicamente adsorbido en un portador farmacéuticamente aceptable tal como celulosa microcristalina silificada.

**FIG. 1**