

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS MUCOADHESIVAS DE CORTICOESTEROIDES

### SOLICITUDES RELACIONADAS

**[0001]** La presente solicitud reivindica los beneficios prioritarios de la solicitud europea 19150077.6 presentada el 2 de enero de 2019 y la solicitud provisional de EE.UU. 62/749,878 presentada el 24 de octubre de 2018, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento a modo de referencia.

### CAMPO

**[0002]** En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas mucoadhesivas de corticoesteroides, así como métodos de preparación tales composiciones y métodos terapéuticos que las usan.

### ANTECEDENTES

**[0003]** La esofagitis eosinofílica (EE) es una enfermedad clinopatológica caracterizada por síntomas del tracto gastrointestinal superior y por el hallazgo de más de 15 o 20 eosinófilos en el epitelio esofágico, insensibles al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. La patogenia de la EE aún no está clara, pero un creciente cuerpo de evidencias ha establecido que esta afección representa una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que implica a varios mediadores proinflamatorios y quimioatrayentes conocidos por regular la acumulación de eosinófilos en el esófago, tales como IL-4, IL-5, IL-3, eotaxina-1, eotaxina-2 y eotaxina-3.

**[0004]** La prevalencia de la EE parece ser mundial (prevalencia estimada en 43/100,000 habitantes; incidencia estimada en 7.4/100,000 habitantes) pero la población de

pacientes diagnosticados con esofagitis eosinofílica parece estar aumentando. La impactación alimentaria y la disfagia son los síntomas más comunes que se presentan en niños mayores y en adultos. La patogenia de la EE probablemente se asocia con la sensibilización a los alérgenos en individuos predispuestos. La EE tiene un fuerte patrón hereditario basado en la bibliografía clínica en aumento. Aproximadamente el 8 % de los pacientes pediátricos con EE también tienen al menos un hermano o padre con EE. Además, se ha documentado recientemente que se descubrió que tres hermanos adultos con disfagia tenían EE. En conjunto, la EE parece demostrar un fuerte patrón hereditario con una mayor prevalencia en hermanos.

**[0005]** No existe un tratamiento específico disponible para la EE, pero algunos médicos recetan bombas de budesonida y fluticasona y/o polvo seco para tragar. Existen varios problemas para encontrar un tratamiento adecuado para la EE. Por ejemplo, la ausencia de una estandarización de la dosificación compromete la eficacia del tratamiento. Además, los pacientes tienen dificultades para adherirse al tratamiento (tal como las bombas de budesonida y fluticasona y/o polvo seco) debido al mal sabor del producto y a dolores estomacales y gases como resultado de la ingesta de aire. Además, las bombas de budesonida y fluticasona y/o el polvo seco también pueden llevar a cavidades y candidiasis bucal.

**[0006]** Por lo tanto, permanece la necesidad de composiciones farmacéuticas orales de corticoesteroides adecuadas para su uso en el tratamiento de la EE.

**[0007]** Muchas enfermedades inflamatorias de la pared intestinal son causadas o están influidas por cambios en la

microbiota intestinal y/o una interacción alterada entre la microbiota intestinal y el intestino. Tales inflamaciones intestinales incluyen colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, actualmente denominadas "enfermedad intestinal inflamatoria" (EII). La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica del colon de etiología desconocida. En sus etapas agudas, se parece a una enfermedad infecciosa, pero no se ha establecido definitivamente ningún microorganismo como su causa. La enfermedad provoca inflamaciones de la mucosa del colon, con extensión a la submucosa en los casos más graves. Normalmente, no solo afecta al colon, sino también al recto, aunque el íleon raramente está implicado. La formación de úlceras y su grado varía con la etapa de desarrollo de la enfermedad, pero a menudo se puede determinar macroscópicamente (sigmoidoscopia y colonoscopia).

**[0008]** La enfermedad relacionada, la enfermedad de Crohn, también conocida como enteritis regional o colitis granulomatosa, se localiza más frecuentemente en el intestino delgado (intestino delgado), especialmente en el íleon, pero también puede afectar al yeyuno y a cualquier parte del colon, incluido el recto. En este último caso, la diferenciación de la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa genera grandes problemas de diagnóstico. En general, la inflamación se diferencia de la de la colitis ulcerosa por progresar hacia capas más profundas que la mucosa y afectar al epitelio en menor grado.

**[0009]** Ambas enfermedades han llegado a ser cada vez más frecuentes, especialmente en los países desarrollados. En los Estados Unidos, la incidencia de la colitis ulcerosa es de 5-15 casos por 100,000 habitantes, mientras que la incidencia

es de aproximadamente 5 por 100,000 habitantes en el caso de la enfermedad de Crohn, las cifras siguen en aumento. Por lo tanto, el tratamiento de la EII ha llegado a ser un problema importante de la medicina moderna.

5 **[0010]** Por lo tanto, permanece la necesidad de composiciones farmacéuticas orales de corticoesteroides adecuadas para su uso en el tratamiento de la EII.

#### SUMARIO

10 **[0011]** En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas mucoadhesivas que comprenden un corticoesteroide disuelto y/o suspendido en un sistema mucoadhesivo, en donde el sistema mucoadhesivo comprende un vehículo para el corticoesteroide, un agente modificador de la reología y, opcionalmente, un tampón ácido acuoso, en  
15 donde la composición presenta un Trabajo de Adhesión de 150 a 350 g/s cuando se evalúa mediante el análisis de textura *in vitro* descrito en el presente documento en el Ejemplo 2, y/o en donde la composición se adhiere al tejido mucoso del esófago o del recto durante al menos 0.5 minutos tras la  
20 administración, tal como durante desde al menos 0.5 minutos hasta 4, 6, 8 o 12 horas, o desde al menos 5 minutos hasta 4, 6, 8 o 12 horas.

25 **[0012]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el corticoesteroide se puede seleccionar de uno o más de budesonida, fluticasona y ciclesonida. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es budesonida. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es fluticasona. En algunas realizaciones, el corticoesteroide es ciclesonida.

30 **[0013]** En cualquiera de las realizaciones de las

composiciones descritas en el presente documento, el corticoesteroide puede estar presente en una cantidad del 0.01 al 1 % en p/p, incluyendo del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición. El corticoesteroide puede ser budesonida, y puede estar presente en una cantidad del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición, del 0.02 al 0.06 % en p/p de la composición, o del 0.025 % en p/p de la composición, o del 0.05 % en p/p de la composición.

**[0014]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el vehículo puede comprender glicerina, o puede consistir en glicerina, o puede comprender glicerina y otro componente, tal como propilenglicol. En cualquiera de las realizaciones, el vehículo puede estar presente en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición. El vehículo puede estar presente en una cantidad del 50 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina presente en una cantidad del 50 % en p/p de la composición. En cualquiera de las realizaciones que comprenden propilenglicol, el propilenglicol puede estar en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición, tal como desde aproximadamente el 0.5 % al 20 % en p/p de la composición, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en p/p de la composición, tal como el 0.5 %, el 1 %, el 5 %, el 10 %, el 15 % o el 20 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina al 50 % en p/p de la composición y propilenglicol al 0.5 % - 20 % en p/p de la composición, o el 10-20 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina al 50 % en p/p de la composición y propilenglicol al 0.5 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina al 50 %

en p/p de la composición y propilenglicol al 10 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina al 50 % en p/p de la composición y propilenglicol al 15 % en p/p de la composición. El vehículo puede comprender glicerina al 50 % en p/p de la composición y propilenglicol al 20 % en p/p de la composición.

**[0015]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el agente modificador de la reología puede estar presente en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición. El agente modificador de la reología puede estar presente en una cantidad del 1.0 % en p/p de la composición.

**[0016]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el agente modificador de la reología puede comprender goma xantana, o puede consistir en goma xantana, o puede comprender goma xantana y otro agente modificador de la reología. El agente modificador de la reología puede comprender goma xantana presente en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición. El agente modificador de la reología puede comprender goma xantana al 1.0 % en p/p de la composición.

**[0017]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede comprender además un tampón ácido acuoso. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico o un tampón de acetato. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico de pH 4.5 a 5.5. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico de pH 5.0.

**[0018]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de

las composiciones descritas en el presente documento, la composición opcionalmente puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente adicionales aceptables.

**[0019]**

La composición puede comprender uno o más conservantes, tales como uno o más de metil-p-hidroxibenzoato, sorbato de potasio, benzoatos de alquilo de C<sub>12</sub> a C<sub>15</sub>, p-hidroxibenzoatos de alquilo, p-hidroxibenzoatos de propilo y butilo, extracto de aloe vera, ácido ascórbico, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ésteres de ácido benzoico de alcoholes de C<sub>9</sub> a C<sub>15</sub>, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), aceite de ricino, alcoholes de cetilo, clorocresol, ácido cítrico, manteca de cacao, aceite de coco, diazolinidil urea, diisopropil adipato, dimetil polisiloxano, DMDM hidantoína, etanol, ácidos grasos, alcoholes grasos, hexadecilalcohol, ésteres de hidroxibenzoato, yodopropinil butilcarbamato, isononil isononanoato, aceite de jojoba, aceite de lanolina, metilparabeno, aceite mineral, ácido oleico, aceite de oliva, poliéteres, polioxipropilenbutiléter, polioxipropilencetiléter, aceites de silicona, propionato de sodio, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de disodio, ácido sórbico, ácido graso esteárico, vitamina E, acetato de vitamina E y derivados, ésteres, sales y mezclas de los mismos. Los uno o más conservantes pueden comprender uno o más seleccionados de una fuente de vitamina C, un ácido poliaminocarboxílico y un sulfito. En algunas realizaciones, los uno o más conservantes comprenden uno o más seleccionados de ácido ascórbico, EDTA o edetato de sodio, y bisulfito de sodio. En cualquiera de las realizaciones que comprenden un conservante, el conservante puede estar presente en una

cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1.0 % en p/p de la composición, incluyendo del 0.01 % al 1.0 %, del 0.01 % al 0.5 % y del 0.05 % al 0.25 %. En ciertas realizaciones, sin embargo, la composición carece sustancialmente de conservantes, o carece de conservantes, incluyendo hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA), es decir, la composición se autoconserva.

**[0020]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede comprender además, adicionalmente o como alternativa, uno o más antioxidantes, tales como glutatión, quinolinas, polifenoles, carotenoides, metabisulfito de sodio, succinato de tocoferol, propilgalato, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol de butilo, flavonoides, una fuente de vitamina C, ácidos poliaminocarboxílico, sulfitos y derivados de los mismos. Los uno o más antioxidantes pueden comprender uno o más seleccionados de una fuente de vitamina C, un ácido poliaminocarboxílico y un sulfito. En algunas realizaciones, los uno o más antioxidantes comprenden uno o más seleccionados de ácido ascórbico, EDTA o edetato de sodio, y bisulfito de sodio. En cualquiera de las realizaciones que comprenden un antioxidante, el antioxidante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1.0 % en p/p de la composición, incluyendo del 0.01 % al 0.5 % y del 0.05 % al 0.25 %. En algunas realizaciones, la composición comprende un componente que actúa como un conservante y como un antioxidante.

**[0021]** Adicionalmente, o como alternativa, la composición puede comprender uno o más agentes aromatizantes, tales como uno o más de sabor a frutos rojos, sabor a multifruta, sabor

a caramelo, sabor a cerveza de raíz, sabor a nata, sabor a chocolate, sabor a hierbabuena, sabor a menta, sabor a dulce de mantequilla y sabor a gaulteria.

**[0022]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede comprender además un edulcorante. El edulcorante puede comprender sucralosa o puede consistir en sucralosa. En cualquiera de las realizaciones que comprenden sucralosa, la sucralosa puede estar presente en una cantidad del 0.001 % al 0.50 % en p/p de la composición, incluyendo del 0.005 % al 0.1 % en p/p de la composición, del 0.05 al 0.50 % en p/p de la composición y del 0.01 % al 0.05 % en p/p de la composición. Por ejemplo, la sucralosa puede estar presente en una cantidad del 0.005 %, el 0.01 %, el 0.05 % o el 0.10 % en p/p de la composición, incluyendo el 0.05 % en p/p.

**[0023]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede presentar un trabajo de adhesión sustancialmente similar sobre una temperatura que varía de 20-40 °C.

**[0024]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede ser fluida a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la composición tiene una viscosidad de aproximadamente 3000-9000 cps a temperatura ambiente.

**[0025]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede incluir (a) budesonida en una cantidad del 0.02 al 0.06 % en p/p de la composición, (b) glicerina en una

cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición, (d) un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5, (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.001 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 % en p/p al 20 % en p/p, o del 10 % en p/p al 20 % en p/p). En algunas realizaciones, la composición incluye sucralosa en una cantidad del 0.05 al 0.5 % en p/p de la composición.

**[0026]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede incluir (a) budesonida en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la composición, (b) glicerina en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición, y (c) goma xantana en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p de la composición.

**[0027]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede ser una suspensión o una solución.

**[0028]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede adherirse al tejido mucoso. En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede adherirse al tejido de la mucosa esofágica. En algunas realizaciones, al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica durante al menos 0.5 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos o durante

al menos 45 minutos, o durante al menos 60 minutos. En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede adherirse al tejido de la mucosa rectal. En algunas realizaciones, al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere al tejido de la mucosa rectal durante al menos 0.5 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, o durante al menos 45 minutos, o durante al menos 60 minutos, tal como durante hasta 4, 6, 8 o 12 horas.

**[0029]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede presentar un Trabajo de Adhesión de 150 a 350 g/s, o de 150 a 300 g/s, cuando se evalúa mediante el análisis de la textura *in vitro* descrito en el presente documento en el Ejemplo 2.

**[0030]** En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede estar formulada para administración oral. En cualquiera de las realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede estar formulada para administración rectal.

**[0031]** En cualquiera de las realizaciones, la composición se puede proporcionar en un envase unidosis que contiene de 1 a 10 ml de la composición. En algunas realizaciones, la composición se proporciona en un envase unidosis que contiene de 2 a 5 ml de la composición.

**[0032]** En cualquiera de las realizaciones, la composición se puede proporcionar en un envase multidosis. En algunas realizaciones, el envase multidosis contiene dosis para 1

semana de tratamiento, para 2 semanas de tratamiento, para 3 semanas de tratamiento, para 4 semanas de tratamiento, para 1 mes de tratamiento, para 2 meses de tratamiento o para 3 meses de tratamiento.

5       **[0033]**       También se proporcionan métodos de tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, tal como esofagitis eosinofílica, que comprende administrar por vía oral una composición farmacéutica mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento.

10       **[0034]**       También se proporcionan métodos de tratamiento de la EII, que comprenden administrar por vía oral o rectal una composición farmacéutica mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento.

15       **[0035]**       En cualquiera de las realizaciones, la composición se puede administrar para proporcionar una dosis de 1 mg a 2 mg de corticoesteroides es por día. En algunas realizaciones, la dosis es eficaz para el tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, tal como la esofagitis eosinofílica. En algunas realizaciones, la dosis es eficaz  
20 para el tratamiento de una enfermedad intestinal inflamatoria.

25       **[0036]**       También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, tal como esofagitis eosinofílica, en donde el medicamento comprende una  
composición farmacéutica mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento.

30       **[0037]**       También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de EII, en donde el medicamento comprende una composición

farmacéutica mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento.

**[0038]** También se proporcionan métodos de preparación de una composición farmacéutica mucoadhesiva tal como se describe en el presente documento, que comprende preparar una solución o suspensión que comprende corticoesteroide, vehículo, agente modificador de la reología y, opcionalmente, tampón ácido acuoso.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0039]** La FIG. 1 es un esquema de un proceso de fabricación ilustrativo usado para preparar una composición descrita en el presente documento.

**[0040]** La FIG. 2 es un esquema que muestra cómo el Trabajo de Adhesión es una medida de la capacidad adhesiva.

**[0041]** La FIG. 3 muestra el Trabajo de Adhesión para las siguientes composiciones evaluadas *in vitro*: (a) glicerina; (b) glicerina y agua (50:50); y (c) agua.

**[0042]** La FIG. 4 muestra el tiempo (en segundos) que llevó a las siguientes composiciones cubrir los 30 cm de longitud del esófago de cerdo extirpado: (a) miel líquida (b) goma xantana (1 % en p/p) en glicerina y agua (85:15); (c) goma xantana (1 % en p/p) en glicerina y agua (50:50); y (c) agua.

**[0043]** La FIG. 5A muestra la tinción y la adhesión de la composición evaluada durante un estudio *in vivo* con ratas (en esófago de rata) después de 5 minutos y después de 10 minutos. La FIG. 5B muestra los resultados después de 15 minutos y de 20 minutos.

**[0044]** La FIG. 6A muestra la sinergia reológica relativa de las composiciones tal como se describen en el presente documento con mucina a 22 °C. La FIG. 6B muestra la sinergia

reológica relativa de las composiciones tal como se describe en el presente documento con mucina a 37 °C.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0045]** En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas mucoadhesivas que comprenden un corticoesteroide, métodos de preparación de tales composiciones farmacéuticas mucoadhesivas y métodos terapéuticos que las usan.

**[0046]** Las composiciones proporcionan la administración local de corticoesteroide al tejido de la mucosa, tal como tejido de la mucosa esofágica o rectal. Las composiciones se adhieren a las superficies de la mucosa, tal como superficies de la mucosa del tejido de la mucosa esofágica o rectal, y por tanto, pueden proporcionar administración prolongada de corticoesteroides al esófago o al recto. Estas composiciones pueden ofrecer ventajas particulares en el contexto del tratamiento de la EE o la EII proporcionando la administración local y prolongada de corticoesteroides al sitio de la patología.

#### Definiciones

**[0047]** Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la materia de composiciones farmacéuticas al que pertenece la presente divulgación, salvo que se definan de otro modo. En el presente documento, se hace referencia a diferentes metodologías conocidas por los expertos en la materia. Los materiales y/o métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia se pueden usar para llevar a cabo la presente divulgación. Sin embargo, se describen materiales y métodos específicos. Los materiales,

reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

**[0048]** Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "uno", "una" y "el/la" designan tanto el singular como el plural, salvo que se indique expresamente que designan solo el singular.

**[0049]** Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a que el número o el intervalo no se limita al número o intervalo exacto establecido, pero abarca valores alrededor del número o intervalo citado tal como entenderán los expertos en la materia en función del contexto en el que se use el número o el intervalo. A menos que sea evidente de otra manera por el contexto o la convención en la técnica, "aproximadamente" significa hasta más o menos el 10 % del término en particular.

**[0050]** Tal como se usa en el presente documento, "sujeto" denota cualquier mamífero, incluidos los seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar una afección que se puede diagnosticar, tratar o prevenir con un corticoesteroide, o puede estar tomando corticoesteroide para otros fines.

**[0051]** Los términos "administrar", "administración" o "administrando" tal como se usan en el presente documento, se refieren a (1) proporcionar, dar, dosificar y/o recetar, ya sea por un profesional de la salud o su agente autorizado bajo su dirección, y (2) poner dentro, tomar o consumir tal como por un profesional de la salud o por el sujeto.

**[0052]** Tal como se usa en el presente documento,

"autoconservado" o "autoconservación" significa una composición que tiene suficiente actividad antimicrobiana para ser farmacéuticamente aceptable, sin que se añada un agente antimicrobiano, antioxidante o conservante adicional. Por ejemplo, una composición autoconservada puede satisfacer los requisitos de eficacia de conservación de la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP", por sus siglas en inglés) (tal como USP 41, párrafo <51>) y las directrices análogas en otros países, sin que se añada un agente antimicrobiano, antioxidante o conservante adicional.

**[0053]** Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre de" significa que la composición se hace sin el componente excluido, aunque pueden estar presentes cantidades insignificantes o trazas como una impureza o subproducto.

**[0054]** Los términos "tratar"; "tratando" o "tratamiento", tal como se usan en el presente documento, incluyen el alivio, la reducción o la mejora de una enfermedad o afección o uno o más síntomas de la misma, tanto si la enfermedad o la afección se considera o no "curada" o "sanada" y tanto si todos los síntomas se resuelven o no. Los términos también incluyen reducir o prevenir la progresión de una enfermedad o afección, o uno o más síntomas de la misma, impedir o prevenir un mecanismo subyacente de una enfermedad o afección, o uno o más síntomas de la misma, y lograr cualquier beneficio terapéutico y/o profiláctico.

**[0055]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una dosis que proporciona el efecto farmacológico específico para el que el fármaco se administra en un sujeto que necesite

dicho tratamiento. Cabe señalar que una cantidad terapéuticamente eficaz no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento, aunque los expertos en la materia consideren que dicha dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz. Solo por conveniencia, las dosis ilustrativas y las cantidades terapéuticamente eficaces se proporcionan a continuación con referencia a sujetos humanos. Los expertos en la materia pueden ajustar dichas cantidades de acuerdo con las prácticas convencionales según sea necesario para tratar a sujeto específico y/o una afección/enfermedad.

#### **COMPOSICIONES**

**[0056]** Tal como se indica anteriormente, las composiciones descritas en el presente documento normalmente incluyen un corticoesteroide en un sistema mucoadhesivo, tal como un corticoesteroide disuelto y/o suspendido en un sistema mucoadhesivo.

##### Corticoesteroides

**[0057]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento pueden comprender cualquiera de uno o más corticoesteroides farmacéuticamente aceptables para la administración oral o para la administración rectal, tal como esteroides tópicamente activos.

**[0058]** Los ejemplos no limitantes de corticoesteroides adecuados incluyen uno o más seleccionados de budesonida, fluticasona, ciclesonida, cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, amcinonida, desonida, fluocinolona acetona, fluocinonida, halcinonida, triamcinolona acetona, beclometasona,

betametasona, dexametasona, fluocortolona, halometasona, mometasona, flunisolida, ciclesonida y fludrocortisona, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de cada uno de los mismos.

5 **[0059]** Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los corticoides se conocen en la materia. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen sales de adición de ácido, tales como sales de clorhidrato. Se puede usar cualquier sal farmacéuticamente aceptable, tal como

10 sales de sodio y de calcio. Otras sales ilustrativas no limitantes incluyen sales formadas con un grupo de ácido carboxílico, sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos. Los ejemplos no limitantes de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-

15 C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificada, que incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, laurilo, miristilo, cetilo y estearilo, y similares; ésteres de alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> de cadena lineal o ramificada, que incluyen vinilo, alilo, undecenilo,

20 oleílo, linolenilo y similares; ésteres de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, y similares; ésteres de arilo, que incluyen fenilo, toluoílo, xililo, naftilo y similares; ésteres alicíclicos, que incluyen mentilo y

25 similares; o ésteres de aralquilo, que incluyen bencilo, fenetilo y similares.

**[0060]** En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento comprende budesonida. La budesonida tiene la fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>, un peso

30 molecular de 430.53, y el nombre químico 16,17-

butilidenobis(oxi)-11,21-dihidroxi-, (11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. Está registrada bajo el Número de Registro de CAS 51333-22-3 y EINECS 257-139-7.

**[0061]** En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento comprende fluticasona. La fluticasona tiene la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, un peso molecular de 444.51, y el nombre químico 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-16 $\alpha$ -metil-21-tia-21-fluorometilpregna-1,4-dien-3,20-diona. La fluticasona está registrada bajo el Número de Registro de CAS 90566-53-3.

**[0062]** En algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento comprende ciclesonida. La ciclesonida tiene la fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>, un peso molecular de 540.69 g/mol, y el nombre químico (11 $\beta$ , 16 $\alpha$ )-16,17-[[*(R)*-ciclohexilmetileno]*bis*(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona. La ciclesonida está registrada bajo el Número de Registro de CAS 126544-47-6.

**[0063]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de corticoesteroide. La cantidad terapéuticamente eficaz puede depender del corticoesteroide específico que se esté usando, de la afección que se esté tratando, de la vía de administración, del sujeto que se está tratando, del efecto deseado, y de la duración pensada del efecto terapéutico de las composiciones. Las composiciones que comprenden más de un corticoesteroide pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de cada corticoesteroide, o una cantidad de uno o más de los corticoesteroides que no es terapéuticamente eficaz por sí

solos, pero la cantidad de todos los corticoesteroides presentes es terapéuticamente eficaz.

**[0064]** En cualquiera de las realizaciones, el

corticoesteroide puede estar presente en una cantidad de

aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p

de la composición, tal como aproximadamente el 0.001 %,

aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %,

aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %,

aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %,

aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %,

aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %,

aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %,

aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %,

aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %,

aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %,

aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %,

aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %,

aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %,

aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %,

aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %,

aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %,

aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %,

aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %,

aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en p/p de la

composición. El corticoesteroide puede estar presente en una

cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el

0.5 %, o aproximadamente el 1.0 %, o aproximadamente el 1.5

%, o aproximadamente el 2.0 %, o aproximadamente el 2.5 % o

aproximadamente el 3.0 %, o aproximadamente el 3.5 %, o

aproximadamente el 4.0 %, o aproximadamente el 4.5 %, o

aproximadamente el 5.0 %, o aproximadamente el 6.0 %, o  
aproximadamente el 7.0 %, o aproximadamente el 8.0%, o  
aproximadamente el 9.0 %, o aproximadamente el 10 % en p/p de  
la composición. El corticoesteroide puede estar presente en  
una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente  
el 0.03 %, o aproximadamente el 0.04 %, o aproximadamente el  
0.05 %, o aproximadamente el 0.06 %, o aproximadamente el  
0.07 %, o aproximadamente el 0.08 %, o aproximadamente el  
0.09 %, o aproximadamente el 0.1 %, o aproximadamente el 0.2  
%, o aproximadamente el 0.3 %, o aproximadamente el 0.4 %, en  
p/p de la composición. El corticoesteroide puede estar  
presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a  
aproximadamente el 1 % en p/p de la composición. El  
corticoesteroide puede estar presente en una cantidad de  
aproximadamente 0.01 a aproximadamente el 0.1 % en p/p de la  
composición. El corticoesteroide puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.025 % en p/p de la  
composición. El corticoesteroide puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la  
composición.

**[0065]** En cualquiera de las realizaciones de las  
composiciones que comprenden más de un corticoesteroides, la  
cantidad de cada uno se puede seleccionar independientemente  
de la otra. En algunas de tales realizaciones, la composición  
puede incluir una de las cantidades anteriores de cada  
corticoesteroide. En otras realizaciones de las composiciones  
que comprenden más de un corticoesteroide, la cantidad de  
cada uno se selecciona para complementar la otra. En  
cualquiera de tales realizaciones, las composiciones pueden  
tener un contenido total de corticoesteroides que se

corresponde con una de las cantidades anteriores. Las realizaciones de las composiciones que comprenden más de uno o más de dos corticoesteroides también se contemplan.

**[0066]** En realizaciones en donde el corticoesteroide

5 comprende budesonida, la budesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p de la composición, o de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 %, o aproximadamente el 1.0 %, o aproximadamente el 1.5 %, o aproximadamente el 2.0 % en  
10 p/p de la composición. La budesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.03 %, o aproximadamente el 0.04 %, o aproximadamente el 0.05 %, o aproximadamente el 0.06 %, o aproximadamente el 0.07 %, o aproximadamente el 0.08 %, o aproximadamente el  
15 0.09 %, o aproximadamente el 0.1 % en p/p de la composición.

La budesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p de la composición, tal como aproximadamente el 0.001 %, aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %, aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %, aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %, aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %, aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %, aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %, aproximadamente el 1.0 %, aproximadamente el 1.5 %, aproximadamente el 2.0 %, aproximadamente el 2.5 %, aproximadamente el 3.0 %, aproximadamente el 4.0 %, aproximadamente el 5.0 %, aproximadamente el 6.0 %, aproximadamente el 7.0 %, aproximadamente el 8.0 %, aproximadamente el 9.0 %, aproximadamente el 10.0 %.

aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %,  
aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %,  
aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %,  
aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %,  
5 aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %,  
aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en p/p de la  
composición. La budesonida puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.01 al 1.0 % en p/p de la  
composición. La budesonida puede estar presente en una  
10 cantidad de aproximadamente el 0.01 al 0.1 % en p/p de la  
composición. La budesonida puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.025 % en p/p de la  
composición. La budesonida puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la  
15 composición.

**[0067]** En algunas realizaciones, el corticoesteroide  
comprende fluticasona. En algunas realizaciones, la  
fluticasona está presente en una cantidad de aproximadamente  
el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p de la  
20 composición, o de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente  
el 0.5 %, o aproximadamente el 1.0 %, o aproximadamente el  
1.5 %, o aproximadamente el 2.0 % en p/p de la composición.  
La fluticasona puede estar presente en una cantidad de  
aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.03 %, o  
25 aproximadamente el 0.04 %, o aproximadamente el 0.05 %, o  
aproximadamente el 0.06 %, o aproximadamente el 0.07 %, o  
aproximadamente el 0.08 %, o aproximadamente el 0.09 %, o  
aproximadamente el 0.1 % en p/p de la composición. La  
fluticasona puede estar presente en una cantidad de  
30 aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p

de la composición, tal como aproximadamente el 0.001 %, aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %, aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %, aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %, aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %, aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %, aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en p/p de la composición. La fluticasona puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 al 1.0 % en p/p de la composición. La fluticasona puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición.

**[0068]** En algunas realizaciones, el corticoesteroide comprende ciclesonida. En algunas realizaciones, la ciclesonida está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p de la composición, o de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 %, o aproximadamente el 1.0 %, o aproximadamente el

1.5 %, o aproximadamente el 2.0 % en p/p de la composición.

La ciclesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.03 %, o aproximadamente el 0.04 %, o aproximadamente el 0.05 %, o aproximadamente el 0.06 %, o aproximadamente el 0.07 %, o aproximadamente el 0.08 %, o aproximadamente el 0.09 %, o aproximadamente el 0.1 % en p/p de la composición. La

ciclesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 10 % en p/p

de la composición, tal como aproximadamente el 0.001 %, aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %, aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %, aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %, aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %,

aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %,

aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %, aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %,

aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %,

aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en p/p de la composición. La ciclesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 al 1.0 % en p/p de la

composición. La ciclesonida puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición.

**[0069]** En cualquiera de las realizaciones, el

5 corticoesteroide puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 0.1 mg/ml, aproximadamente 0.2 mg/ml, aproximadamente 0.3 mg/ml, aproximadamente 0.4 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 0.6 mg/ml, 10 aproximadamente 0.7 mg/ml, aproximadamente 0.8 mg/ml, aproximadamente 0.9 mg/ml, o aproximadamente 1.0 mg/ml. El corticoesteroide puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 mg/ml, o aproximadamente 0.3 mg/ml, o aproximadamente 0.4 mg/ml, o 15 aproximadamente 0.5 mg/ml, o aproximadamente 0.6 mg/ml, o aproximadamente 0.7 mg/ml, o aproximadamente 0.8 mg/ml, o aproximadamente 0.9 mg/ml. El corticoesteroide puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml; o de aproximadamente 0.3 mg/ml a 20 aproximadamente 0.7 mg/ml; o de aproximadamente 0.4 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml. El corticoesteroide puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.5 mg/ml.

**[0070]** En realizaciones que comprenden más de un

25 corticoesteroide, la cantidad de cada uno se puede seleccionar independientemente del otro. En cualquiera de tales realizaciones, la composición puede incluir una de las concentraciones anteriores de cada corticoesteroide. En otras realizaciones de las composiciones que comprenden más de un corticoesteroide, la cantidad de cada uno se selecciona para 30 complementar la otra. En cualquiera de tales realizaciones,

las composiciones pueden tener una concentración total de corticoesteroides que se corresponde con una de las concentraciones anteriores. Otras realizaciones de las composiciones que comprenden más de uno o más de dos, corticoesteroides también se contemplan.

**[0071]** En cualquiera de las realizaciones, en donde el corticoesteroide comprende budesonida, la budesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 0.1 mg/ml, aproximadamente 0.2 mg/ml, aproximadamente 0.3 mg/ml, aproximadamente 0.4 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 0.6 mg/ml, aproximadamente 0.7 mg/ml, aproximadamente 0.8 mg/ml, aproximadamente 0.9 mg/ml, o aproximadamente 1.0 mg/ml. La budesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 mg/ml, o aproximadamente 0.3 mg/ml, o aproximadamente 0.4 mg/ml, o aproximadamente 0.5 mg/ml, o aproximadamente 0.6 mg/ml, o aproximadamente 0.7 mg/ml, o aproximadamente 0.8 mg/ml, o aproximadamente 0.9 mg/ml. La budesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml; o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.7 mg/ml; o de aproximadamente 0.4 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml. La budesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.5 mg/ml.

**[0072]** En las realizaciones, en donde el corticoesteroide comprende fluticasona, la fluticasona puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 0.1 mg/ml, aproximadamente 0.2 mg/ml, aproximadamente 0.3 mg/ml, aproximadamente 0.4 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml,

aproximadamente 0.6 mg/ml, aproximadamente 0.7 mg/ml, aproximadamente 0.8 mg/ml, aproximadamente 0.9 mg/ml, o aproximadamente 1.0 mg/ml. La fluticasona puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 mg/ml, o aproximadamente 0.3 mg/ml, o aproximadamente 0.4 mg/ml, o aproximadamente 0.5 mg/ml, o aproximadamente 0.6 mg/ml, o aproximadamente 0.7 mg/ml, o aproximadamente 0.8 mg/ml, o aproximadamente 0.9 mg/ml. La fluticasona puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml; o de aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.7 mg/ml; o de aproximadamente 0.4 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml. La fluticasona puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.5 mg/ml.

**[0073]** En cualquiera de las realizaciones, en donde el corticoesteroide comprende ciclesonida, la ciclesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml, tal como aproximadamente 0.1 mg/ml, aproximadamente 0.2 mg/ml, aproximadamente 0.3 mg/ml, aproximadamente 0.4 mg/ml, aproximadamente 0.5 mg/ml, aproximadamente 0.6 mg/ml, aproximadamente 0.7 mg/ml, aproximadamente 0.8 mg/ml, aproximadamente 0.9 mg/ml, o aproximadamente 1.0 mg/ml. La ciclesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.2 mg/ml, o aproximadamente 0.3 mg/ml, o aproximadamente 0.4 mg/ml, o aproximadamente 0.5 mg/ml, o aproximadamente 0.6 mg/ml, o aproximadamente 0.7 mg/ml, o aproximadamente 0.8 mg/ml, o aproximadamente 0.9 mg/ml. La ciclesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.2 mg/ml a aproximadamente 0.8 mg/ml; o de

aproximadamente 0.3 mg/ml a aproximadamente 0.7 mg/ml; o de aproximadamente 0.4 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml. La ciclesonida puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0.5 mg/ml.

#### 5 Sistema mucoadhesivo

**[0074]** Tal como se indica anteriormente, las composiciones descritas en el presente documento incluyen un sistema mucoadhesivo capaz de adherirse a las superficies de la mucosa, tal como el tejido de la mucosa esofágica o rectal.

10 **[0075]** Los sistemas mucoadhesivos normalmente comprenden o consisten en un agente modificador de la reología, un vehículo para el corticoesteroide y, opcionalmente un tampón ácido acuoso.

15 **[0076]** Los ejemplos no limitantes de agentes modificadores de la reología adecuados para su uso en las composiciones descritas en el presente documento incluyen goma xantana, goma arábiga, goma shiraz, goma karaya, goma guar, goma gelana y alginatos (por ejemplo, alginato de sodio). Otros ejemplos no limitantes incluyen carbómeros, polímeros de  
20 carboxietileno y/o ácidos poliacrílicos (tales como Carbopol 980 o 940 NF, 981 o 941 NF, 1382 o 1342 NF, 5984 o 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Noveon AA-1 USP); poli(2-hidroxietilmetacrilato) (PHEMA), poli(ácido metacrílico), óxidos de polietileno, poloxámeros, derivados  
25 de celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilcelulosa (CMC), sales de carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxietilmetilcelulosa, polivinilpirrolidonas, quitosanos (por ejemplo, quitosano y  
30 quitosano tiolado), pectina, gelatina, alcoholes

polivinílicos y veegum.

**[0077]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el agente modificador de la reología puede comprender goma xantana, o puede consistir en goma xantana, o puede comprender goma xantana y otro agente modificador de la reología tal como uno o más descritos en el presente documento o conocidos en la materia.

**[0078]** En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el agente modificador de la reología puede estar presente en una cantidad del 0.01 al 10 % en p/p de la composición, tal como aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %, aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %, aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 9 %, o aproximadamente el 10 % en p/p de la composición. El agente modificador de la reología puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 5 %, o aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 4 %, o aproximadamente el 0.1 % a

aproximadamente el 3 %, o aproximadamente el 0.2 % a  
aproximadamente el 2 %, o aproximadamente el 0.25 % a  
aproximadamente el 1.5 %, o aproximadamente el 0.3 % a  
aproximadamente el 1.2 %, o aproximadamente el 0.5 % a  
5 aproximadamente el 1.0 % en p/p de la composición. El agente  
modificador de la reología puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.25 % a aproximadamente el  
1.5 % en p/p de la composición. El agente modificador de la  
reología puede estar presente en una cantidad del 1.0 % en  
10 p/p de la composición. El agente modificador de la reología  
puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente  
el 3 %, o hasta aproximadamente el 1.5 %, o hasta  
aproximadamente el 0.25 %, o hasta aproximadamente el 0.1 %  
en p/p de la composición.

15 **[0079]** En algunas realizaciones, el agente modificador de  
la reología comprende goma xantana que está presente en una  
cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición. El  
agente modificador de la reología puede comprender goma  
xantana al 1.0 % en p/p de la composición.

#### 20 Vehículo

**[0080]** Tal como se indica anteriormente, las composiciones  
descritas en el presente documento también incluyen un  
vehículo para el corticoesteroide. Tal como se usa en el  
presente documento, "vehículo" se refiere a un vehículo  
25 farmacéuticamente aceptable adecuado para la vía de  
administración pensada (por ejemplo, oral o rectal) en la que  
el corticoesteroide puede estar parcial o completamente  
disuelto o suspendido, en donde los componentes del vehículo  
no tienen un efecto terapéutico directo contra la(s)  
30 afección(es) para la(s) que se administra la composición (por

ejemplo, para el(los) uso(s) indicado(s)). En algunas realizaciones, el(los) corticoesteroide(s) está(n) suspendido(s) en el vehículo. En algunas realizaciones, el vehículo es un disolvente para el(los) corticoesteroide(s).

5 En algunas realizaciones, el(los) corticoesteroide(s) está(n) disuelto(s) en el vehículo. En algunas realizaciones, el(los) corticoesteroide(s) está(n) parcialmente suspendido(s) y parcialmente disuelto(s) en el vehículo.

**[0081]** Los ejemplos de componentes de vehículo adecuados incluyen, pero sin limitación, glicerina y propilenglicol. Los ejemplos adicionales incluyen, pero sin limitación, PECEOL™ (Gliceril monooleato Tipo 40), LABRAFAC™ PG (Propilenglicol dicaprilcaprato), PLUROL® OLEIQUE CC497 (Poligliceril-3dioleato), LABRAFIL® CS1944 (Oleoil polioxil-6 glicéridos), dietilenglicol monoetiléter. Se pueden usar mezclas de cualquiera de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones, el vehículo comprende glicerina, consiste en glicerina, o comprende glicerina y otro vehículo, tal como propilenglicol. En algunas realizaciones, la composición no incluye propilenglicol. En algunas realizaciones, la composición no incluye polietilenglicol. En algunas realizaciones, la composición no incluye polipropilenglicol y no incluye polietilenglicol.

**[0082]** La cantidad de vehículo presente en la composición se puede seleccionar y controlar para proporcionar la solubilización parcial o completa del corticoesteroide y/u otros componentes que pueden estar presentes, y lograr las propiedades deseadas de la composición, tales como adhesión a las superficies de la mucosa. Las cantidades ilustrativas se tratan en más detalle a continuación. Por ejemplo, la

cantidad total de vehículo puede ser de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 90 % en p/p de la composición, tal como aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 % o aproximadamente el 90 % en p/p de la composición. La cantidad total de vehículo puede ser de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 85 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 75 %, o de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 60 % en p/p de la composición. La cantidad total de vehículo puede ser de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición.

**[0083]** En algunas realizaciones, el vehículo comprende glicerina. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 90 % en p/p, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 85 %, o aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, o aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 75 %, o aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 %, o aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 60 % en p/p de la composición. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %

en p/p de la composición. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % en p/ de la composición. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 45 % a aproximadamente el 60 % en p/ de la composición. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % en p/p de la composición. La glicerina puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición.

**[0084]** En algunas realizaciones, el vehículo comprende propilenglicol, que también puede actuar como un potenciador de la penetración. En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 40 %, o hasta aproximadamente el 30 %, o hasta aproximadamente el 20 %, o hasta aproximadamente el 15 % en p/p de la composición. El propilenglicol puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 30 % en p/p de la composición. El propilenglicol puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 20 % en p/p de la composición. El propilenglicol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 30 %, de

aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 25 %, de  
aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 20 %, de  
aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 15 % o de  
aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 10 % en p/p de  
5 la composición. El propilenglicol puede estar presente en una  
cantidad de aproximadamente el 0.5 %, aproximadamente el 1 %,  
aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %,   
aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %,   
aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %,   
10 aproximadamente el 35 % o aproximadamente el 40 % en p/p de  
la composición.

**[0085]** En realizaciones específicas que comprenden  
propilenglicol, el propilenglicol puede estar presente en una  
cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición, tal como  
15 de aproximadamente el 0.5 % al 20 % en p/p de la composición,  
o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p de la  
composición, tal como el 0.5 %, el 1 %, el 5 %, el 10 %, el  
15 % o el 20 % en p/p de la composición.

**[0086]** En algunas realizaciones, la composición comprende  
20 aproximadamente del 40 al 70 % en p/p de glicerina y hasta  
aproximadamente el 20 % en p/p de propilenglicol, tal como de  
aproximadamente el 0.5 % al 20 % en p/p. Por ejemplo, la  
composición puede comprender aproximadamente el 50 % en p/p  
de glicerina y aproximadamente el 20 % en p/p de  
25 propilenglicol.

**[0087]** Dependiendo del tipo y de la cantidad de vehículo  
usado, las composiciones descritas en el presente documento  
se pueden obtener como una solución o suspensión. Por lo  
tanto, en algunas realizaciones, la composición es una  
30 suspensión (por ejemplo, el corticoesteroide se disuelve como

mucho parcialmente en el vehículo), mientras que en otras realizaciones, la composición es una solución (por ejemplo, el corticoesteroide está sustancialmente disuelto por completo en el vehículo).

5 Agente de ajuste de pH

**[0088]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento normalmente comprenden además agua y, opcionalmente, un agente de ajuste de pH. El agente de ajuste de pH se puede proporcionar como un tampón acuoso, tal como un tampón ácido acuoso.

10 **[0089]** Los ejemplos no limitantes de tampón ácido acuoso incluyen tampones de ácido cítrico, tampones de acetato, tampones de benzoato, tampones de borato, tampones de citrato, tampones de carbonato, ácido clorhídrico, tampones de lactato, ácido perclórico, ácido tartárico, tampones de propionato y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico.

15 **[0090]** El pH del tampón ácido acuoso se puede seleccionar y controlar para proporcionar una composición final que tiene un pH deseado, que se puede seleccionar para promover la estabilidad química del corticoesteroide.

20 **[0091]** En algunas realizaciones, los tampones ácidos acuosos pueden tener un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 5.5, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4.5, de aproximadamente 3 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 5.5. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico o un tampón de acetato. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es

25

30

un tampón de ácido cítrico a pH 4.5 a 5.5. En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de ácido cítrico a aproximadamente pH 5.0, tal como pH  $5 \pm 0.1$ . En algunas realizaciones, el tampón ácido acuoso es un tampón de acetato a pH 4.7. Por ejemplo, un tampón ácido acuoso a pH 4.5 a 5.5, tal como un tampón de ácido cítrico acuoso, es adecuado para las composiciones de budesonida descritas en el presente documento.

**[0092]** El pH de la composición descrita en el presente documento se puede seleccionar y controlar para que esté cerca del pH fisiológico del esófago, es decir, ligeramente ácido a neutro, tal como de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7. En algunas realizaciones, la composición puede tener un pH de aproximadamente 4.5, o aproximadamente 5, o aproximadamente 5.5, o aproximadamente 6, o aproximadamente 6.5, o aproximadamente 7, y valores de pH entre cualquiera de estos valores.

#### Otros componentes

**[0093]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento opcionalmente pueden comprender además uno o más excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables. En cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, los uno o más excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables pueden ser uno cualquiera o más descritos en el presente documento o conocidos en la materia (por ejemplo, tal como se describe en Rowe *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Pharm. Press 7<sup>a</sup> ed. 2012). En algunas realizaciones, cualquiera de los excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables presentes no afectan

sustancialmente a la eficacia terapéutica de la composición. En algunas realizaciones, los excipientes farmacéuticamente aceptables reducen los riesgos de enfermedades o afecciones asociadas con el uso crónico de corticoesteroides tales como candidiasis. Adicionalmente o como alternativa, en algunas realizaciones, cualquiera de los excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables presentes no afectan sustancialmente a las propiedades mucoadhesivas de la composición. Los excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables, si están presentes, se pueden incorporar en las composiciones en cualquier cantidad adecuada suficiente para tener el efecto pensado del componente sin interferir sustancialmente con las propiedades deseadas de las composiciones, tales como sus propiedades mucoadhesivas, de administración del fármaco y terapéuticas.

**[0094]** Los ejemplos de excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, conservantes, edulcorantes, antioxidantes, agentes quelantes, colorantes, potenciadores de la penetración, y/o agentes aromatizantes. Las categorías de conservantes y antioxidantes no son mutuamente exclusivas, ya que algunos agentes pueden actuar tanto como conservante como de antioxidante.

**[0095]** Los ejemplos no limitantes de conservantes incluyen metil-p-hidroxibenzoato, sorbato de potasio, benzoatos de alquilo de C<sub>12</sub> a C<sub>15</sub>, p-hidroxibenzoatos de alquilo, p-hidroxibenzoatos de propilo y butilo, extracto de aloe vera, ácido ascórbico, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ésteres de ácido benzoico de alcoholes de C<sub>9</sub> a C<sub>15</sub>, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), aceite de ricino, alcoholes de cetilo, clorocresol, ácido

cítrico, manteca de cacao, aceite de coco, diazolinidil urea, diisopropil adipato, dimetil polisiloxano, DMDM hidantoína, etanol, ácidos grasos, alcoholes grasos, hexadecilalcohol, ésteres de hidroxibenzoato, yodopropinil butilcarbamato, isononil iso-nonanoato, aceite de jojoba, aceite de lanolina, metilparabeno, aceite mineral, ácido oleico, aceite de oliva, poliéteres, polioxipropilenbutiléter, polioxipropilencetiléter, aceites de silicona, propionato de sodio, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de disodio, ácido sórbico, ácido graso esteárico, vitamina E, acetato de vitamina E y derivados, ésteres, sales y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye metil-p-hidroxibenzoato. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye una fuente de vitamina C, tal como ácido ascórbico o un derivado del mismo, que incluye sales. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye un bisulfito. Los ejemplos no limitantes de sulfitos incluyen, pero sin limitación, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de potasio y metabisulfito de potasio. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye metabisulfito de sodio. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye un ácido poliaminocarboxílico, tal como ácido edético (ácido etilenodiaminotetraacético/EDTA). En algunas realizaciones, el conservante es o incluye ácido edético o un derivado del mismo, tal como una sal. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye edetato disódico.

**[0096]** El conservante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, incluyendo de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1.0 %, de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 %, y de aproximadamente el 0.05 % al

0.25 % en p/p de la composición. El conservante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, el 0.50 %, el 0.55 %, el 0.60 %, el 0.65 %, el 0.70 %, el 0.75 %, el 0.80 %, el 0.85 %, el 0.90 %, el 0.95 % o el 1.0 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye ácido ascórbico o una sal del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1.0 % en p/p de la composición, incluyendo cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, el 0.50 %, el 0.55 %, el 0.60 %, el 0.65 %, el 0.70 %, el 0.75 %, el 0.80 %, el 0.85 %, el 0.90 %, el 0.95 % o el 1.0 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye un bisulfito, tal como metabisulfito de sodio, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.25 % en p/p de la composición, incluyendo cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye ácido edético o una sal del mismo, tal como edetato disodio, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición, incluyendo cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08

%, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, o el 0.50 % en p/p de la composición.

**[0097]** Los ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen glutatión, quinolinas, polifenoles, carotenoides, metabisulfito de sodio, succinato de tocoferol, galato de propilo, hidroxitolueno butilado, butil hidroxianisol, flavonoides, una fuente de vitamina C, ácidos poliaminocarboxílicos, sulfitos y derivados de los mismos. Los ejemplos no limitantes de fuentes de vitamina C para su uso como conservante y/o antioxidante incluyen ácido ascórbico, ascorbil palmitato; dipalmitato L-ascorbato; L-ascorbato-2-sulfato de sodio; una sal ascórbica, tal como ascorbato de sodio, potasio o calcio; y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el antioxidante es una fuente de vitamina C. En algunas realizaciones, el antioxidante es ácido ascórbico o un derivado del mismo, que incluye sales. Un ejemplo no limitante de un ácido poliaminocarboxílico es ácido edético (ácido etilenodiaminotetraacético/EDTA). En algunas realizaciones, el antioxidante es ácido edético o un derivado del mismo, tal como una sal. En algunas realizaciones, el antioxidante es edetato disodio. Los ejemplos no limitantes de sulfitos incluyen, pero sin limitación, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de potasio y metabisulfito de potasio. En algunas realizaciones, el antioxidante es un sulfito. En algunas realizaciones, el conservante es o incluye metabisulfito de sodio.

**[0098]** El antioxidante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, incluyendo de aproximadamente el 0.01 % a

aproximadamente el 1.0 %, de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 %, y de aproximadamente el 0.05 % al 0.25 % en p/p de la composición. El antioxidante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, el 0.50 %, el 0.55 %, el 0.60 %, el 0.65 %, el 0.70 %, el 0.75 %, el 0.80 %, el 0.85 %, el 0.90 %, el 0.95 % o el 1.0 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el antioxidante es o incluye ácido ascórbico o una sal del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1.0 % en p/p de la composición, incluyendo cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, el 0.50 %, el 0.55 %, el 0.60 %, el 0.65 %, el 0.70 %, el 0.75 %, el 0.80 %, el 0.85 %, el 0.90 %, el 0.95 % o el 1.0 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el antioxidante es o incluye un bisulfito, tal como metabisulfito de sodio, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.25 % en p/p de la composición, incluyendo cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 % de la composición. En algunas realizaciones, el antioxidante es o incluye ácido edético o una sal del mismo, tal como edetato disodio, y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición, incluyendo

cualquier cantidad entre las mismas, tal como el 0.01 %, el 0.02 %, el 0.03 %, el 0.05 %, el 0.06 %, el 0.07 %, el 0.08 %, el 0.09 %, el 0.10 %, el 0.15 %, el 0.20 %, el 0.25 %, el 0.30 %, el 0.35 %, el 0.40 %, el 0.45 %, o el 0.50 % en p/p de la composición.

**[0099]** Tal como se indica anteriormente, algunos agentes conservantes son antioxidantes y *vice versa*. Los ejemplos de conservantes que también actúan como un antioxidante incluyen los sulfitos, ácidos poliaminocarboxílicos, y fuentes de vitamina C tratadas anteriormente. Estos agentes pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada, incluyendo las cantidades ilustradas anteriormente.

**[0100]** En ciertas realizaciones, por ejemplo, cuando la composición se autoconserva), las composiciones son sustancialmente libres de o libres de conservantes, antioxidantes, o ambos, tal como que son libres de o sustancialmente libres de uno o más o todos los conservantes enumerados anteriormente, y/o que son libres o sustancialmente libres de uno o más o todos los antioxidantes enumerados anteriormente. En estas realizaciones, las composiciones pueden estar sustancialmente libres de o libres de hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) o ambos.

**[0101]** En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender además un potenciador de la penetración. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es o comprende propilenglicol. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es o comprende uno o más de propilenglicol, PECEOL™ (Gliceril monooleato Tipo 40), LABRAFAC™ PG (Propilenglicol dicaprilocaprato), PLUROL®

OLEIQUE CC497 (Poligliceril-3dioleato), LABRAFIL® CS1944  
(Oleoil polioxil-6 glicéridos) y dietilenglicol monoetiléter.

**[0102]** Los ejemplos no limitantes de edulcorantes incluyen sucralosa, acesulfamo de potasio, sorbitol, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubusósido, stevia, esteviósido, mogrosido IV, mogrosido V, sorbitol, edulcorante Luo Han Guo, siamenosido, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina, ácido glicirrícico y sus sales, taumatina, monelina, mabinlina, brazzeína, hernandulcina, filodulina, glicofilina, floridzina, trilobatina, baiyunosida, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido, flomisósido I, periandrina I, abrsósido A, ciclocariósido I, y otras sales, aspartamo, alitamo, sacarina, neohesperidin dihidrocalcona, ciclamato, neotamo, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina 1-metil éster, y sales y combinaciones de los mismos. El edulcorante puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, incluyendo de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 0.5 %, de aproximadamente el 0.005 % a aproximadamente el 0.5 %, de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.5 %, y de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición, tal como aproximadamente el 0.001 %, aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %, aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %, aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %,

aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %, aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 % o aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición. En algunas realizaciones, el edulcorante es o incluye sucralosa. La sucralosa puede estar presente en cualquier cantidad adecuada, incluyendo de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición, o de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición, de aproximadamente el 0.005 % a aproximadamente el 0.5 %, o de aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición. Las cantidades adecuadas de sucralosa incluyen, pero sin limitación, aproximadamente el 0.001 %, aproximadamente el 0.002 %, aproximadamente el 0.003 %, aproximadamente el 0.004 %, aproximadamente el 0.005 %, aproximadamente el 0.006 %, aproximadamente el 0.007 %, aproximadamente el 0.008 %, aproximadamente el 0.009 %, aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %, aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %, aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %, aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %, aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %, aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %, aproximadamente el 0.4 %, o aproximadamente el 0.5 % en p/p de la composición. Por ejemplo, la sucralosa puede estar presente en una cantidad

del 0.005 %, el 0.01 %, o el 0.10 % en p/p de la composición.

**[0103]** Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes incluyen ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) y ácido cítrico, hidratos de los mismos, sales de los mismos e hidratos de sales de los mismos. Los ejemplos de dichos agentes quelantes incluyen sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético, dihidrato de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético y monohidrato de ácido cítrico. Si se desea, se pueden usar distintas combinaciones de agentes quelantes. Tal como se indica anteriormente, el EDTA también se puede usar como un conservante o antioxidante.

**[0104]** Los ejemplos no limitantes de colorantes incluyen pigmentos comercialmente disponibles tales como laca aluminica FD&C Azul N.º 1. FD&C Azul N.º 2, otros colores de FD&C Azul, dióxido de titanio, óxido de hierro y/o combinaciones de los mismos.

**[0105]** Los ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes incluyen sabor a frutos rojos, sabor amultifruta, sabor a caramelo, sabor a cerveza de raíz, sabor a nata, sabor a chocolate, sabor a hierbabuena, sabor a menta, sabor a dulce de mantequilla y sabor a gaulteria y combinaciones de los mismos. Los agentes aromatizantes de frutos rojos adecuados incluyen cereza negra, fresa, cereza, arándano, frambuesa y similares. En algunas realizaciones, la composición comprende un sabor de frambuesa, tutti-frutti o caramelo.

**[0106]** Las identidades y cantidades de los excipientes se pueden seleccionar y ajustar para lograr el efecto deseado mientras se conservan las propiedades deseadas de la composición en su conjunto. En algunas realizaciones, la composición incluye de aproximadamente el 0.01 % a

aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0.03 % a  
aproximadamente el 9 %, o de aproximadamente el 0.05 % a  
aproximadamente el 7 %, o de aproximadamente el 0.01 % a  
aproximadamente el 3 %, o de aproximadamente el 0.02 % a  
5 aproximadamente el 2.5 %, o de aproximadamente el 0.03 % a  
aproximadamente el 2.5 %, o de aproximadamente el 0.05 % a  
aproximadamente el 2.5 %, o de aproximadamente el 0.1 % a  
aproximadamente el 2 %, o de aproximadamente el 0.1 % a  
aproximadamente el 1.5 %, o de aproximadamente el 1 % a  
10 aproximadamente el 1.5 % en p/p de los excipientes. La  
composición puede incluir de aproximadamente el 0.01 % a  
aproximadamente el 10 % en p/p de excipientes, tal como  
aproximadamente el 0.01 %, aproximadamente el 0.02 %,  
aproximadamente el 0.03 %, aproximadamente el 0.04 %,  
15 aproximadamente el 0.05 %, aproximadamente el 0.06 %,  
aproximadamente el 0.07 %, aproximadamente el 0.08 %,  
aproximadamente el 0.09 %, aproximadamente el 0.1 %,  
aproximadamente el 0.2 %, aproximadamente el 0.3 %,  
aproximadamente el 0.4 %, aproximadamente el 0.5 %,  
20 aproximadamente el 0.6 %, aproximadamente el 0.7 %,  
aproximadamente el 0.8 %, aproximadamente el 0.9 %,  
aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 2 %,  
aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 %,  
aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %,  
25 aproximadamente el 7 %, aproximadamente el 8 %,  
aproximadamente el 9 % o aproximadamente el 10 % en p/p de  
los excipientes. La composición puede incluir de  
aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 5 % en p/p de  
los excipientes. El producto farmacéutico puede comprender de  
30 aproximadamente el 0.01 % a aproximadamente el 1 % en p/p de

los excipientes.

**[0107]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento se pueden formular para administración oral o rectal. Por ejemplo, la composición se puede formular para administración oral mediante formulación en dosis y cantidades adecuadas para la administración oral con excipientes adecuados para la administración oral, o se pueden formular para administración rectal mediante formulación en dosis y cantidades adecuadas para administración rectal con excipientes adecuados para la administración rectal.

**[0108]** En el presente documento también se proporcionan envases unidosis de las composiciones para administración oral o rectal, tales como una bolsa o jeringa que contiene una dosis unitaria de la composición. En algunas realizaciones, un envase unidosis incluye de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 5 ml, incluyendo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ml y cantidades entre cualquiera de estos valores.

**[0109]** En el presente documento también se proporcionan composiciones para administración oral o rectal que están configuradas para envases multidosis, tales como bolsas o jeringas, que contienen, cada una, una dosis de la composición. En algunas realizaciones, un envase multidosis incluye de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 2 ml a aproximadamente 5 ml, incluyendo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 ml y

cantidades entre cualquiera de estos valores. En algunas realizaciones, el envase multidosis contiene dosis para 1 semana de tratamiento, para 2 semanas de tratamiento, para 3 semanas de tratamiento, para 4 semanas de tratamiento, para 1 mes de tratamiento, para 2 meses de tratamiento o para 3 meses de tratamiento.

#### Propiedades mucoadhesivas

**[0110]** En cualquiera de las realizaciones, las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento presentan una viscosidad o Trabajo de Adhesión, de tal manera que se adhieren a las superficies de la mucosa, tal como el tejido de la mucosa esofágica o rectal.

**[0111]** En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante al menos 0.5 minutos, incluyendo un período de tiempo de 5 minutos hasta el momento en que se va a administrar la próxima dosis. Por lo tanto, para la dosificación de dos veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede adherir durante hasta 10 horas o hasta 12 horas. Para la dosificación de tres veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede adherir durante hasta 6 horas o hasta 8 horas. Para la dosificación de cuatro veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede adherir durante hasta 4 horas o hasta 6 horas.

**[0112]** En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante al menos 0.5 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos o

al menos 20 minutos, o al menos 25 minutos, o al menos 30 minutos, o al menos 35 minutos, o al menos 40 minutos, o al menos 45 minutos, o al menos 50 minutos, o al menos 55 minutos, o al menos 60 minutos, o al menos 65 minutos, o al menos 75 minutos o al menos 75 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante al menos 30 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante al menos 45 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante al menos 60 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante al menos 75 minutos después de la administración.

**[0113]** En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante aproximadamente 0.5 minutos a aproximadamente 75 minutos, incluyendo aproximadamente 0.5 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 65 minutos, y aproximadamente 75 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante aproximadamente 30 minutos

después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante aproximadamente 45 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante aproximadamente 60 minutos después de la administración. En algunas realizaciones, la composición se adhiere al tejido de la mucosa esofágica o rectal durante aproximadamente 75 minutos después de la administración.

**[0114]** En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante desde 0.5 minutos a 12 horas, de 0.5 minutos a 8 horas, de 0.5 minutos a 6 horas, o de 0.5 minutos a 4 horas. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica durante 0.5 minutos, 5 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante desde 5 minutos a 12 horas, de 5 minutos a 8 horas, de 5 minutos a 6 horas, o de 5 minutos a 4 horas. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante desde 30 minutos a 12 horas, de 30 minutos a 8 horas, de 30 minutos a 6 horas, o de 30 minutos a 4 horas. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante desde 45 minutos a 12 horas, de 45 minutos a 8 horas, de 45 minutos a 6 horas, o de

45 minutos a 4 horas. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la mucosa esofágica o rectal durante desde 1 a 12 horas, de 1 a 8 horas, de 1 a 6 horas, o de 1 a 4 horas.

5 **[0115]** Tal como se usa en el presente documento, la expresión "Trabajo de Adhesión" se refiere al trabajo (fuerza) necesario para retirar la composición de una superficie. El Trabajo de Adhesión mide la capacidad adhesiva de una composición, que puede ser necesaria para resistir a  
10 las fuerzas que la retirarían del sitio de acción pensado (por ejemplo, fuerzas como la saliva, el alimento, el líquido y las contracciones musculares). El Trabajo de Adhesión se puede evaluar mediante metodologías conocidas en la materia, tal como se ilustra en los ejemplos. Por ejemplo, el Trabajo  
15 de Adhesión se puede evaluar usando el Analizador de Texturas TA-TX2 (Stable Micro Systems, Reino Unido) a temperatura ambiente, aplicando 1 ml de la composición a una membrana de prueba TUFFRYN® HT-450 Filter de 0.45 µm (polisulfona hidrófila) (Pall Corp.), y registrando la fuerza necesaria  
20 para despegar la composición en función de la elongación.

**[0116]** En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento presentan un Trabajo de Adhesión de aproximadamente 150 a aproximadamente 350 g/s, o de 150 a 350 g/s, cuando se  
25 evalúa tal como se expone en el Ejemplo 2.

**[0117]** En algunas realizaciones, las propiedades de viscosidad y/o mucoadhesivas de las composiciones son sustancialmente consistentes durante un intervalo de temperaturas biológicamente relevante que varía de 20-40 °C o  
30 30-40 °C, tal como se ilustra en las Figs. 6A y 6B. La

consistencia de esas propiedades en estos intervalos de temperatura distingue además estas realizaciones de los geles termosensibles (por ejemplo, termorreversible).

**[0118]** Aunque no se desea quedar unidos por ninguna teoría, se cree que estas propiedades mucoadhesivas potencian el efecto terapéutico de las composiciones, por ejemplo, proporcionando un contacto mejorado y/o prolongado entre la composición de corticoesteroides y el sitio diana del tratamiento, tal como el tejido esofágico o el tejido de la mucosa rectal, para un efecto de administración del fármaco mejorado y/o prolongado.

**[0119]** En algunas realizaciones, las composiciones que tienen las propiedades mucoadhesivas descritas en el presente documento también tienen una viscosidad fluida a temperatura ambiente y/o temperatura corporal. En ciertas realizaciones, la viscosidad es aproximadamente 1,000 a 10,000 cps a temperatura ambiente y/o temperatura corporal, tal como 3000-9000 cps o 5000-7000 cps a temperatura ambiente y/o temperatura corporal.

**[0120]** Con respecto a las realizaciones específicas, se descubrió sorprendentemente que las composiciones que comprenden un corticoesteroide en un sistema mucoadhesivo que comprende goma xantana, glicerina y agua (opcionalmente con un tampón de ácido, tal como un tampón de ácido cítrico) presentan una combinación inesperada de propiedades deseables que incluyen presentar sorprendentemente buena mucoadhesión y también ser autoconservante.

**[0121]** Las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento pueden presentar buena estabilidad en el almacenamiento. Por ejemplo, las

composiciones pueden ser estables durante al menos 1 mes en condiciones de prueba de estabilidad acelerada o al menos 1 año bajo condiciones de temperatura y humedad ambiental durante el almacenamiento. Una composición puede ser estable durante al menos 1 mes cuando se almacena a 40 °C y humedad relativa del 75 %. Una composición puede ser estable durante al menos 1 año cuando se almacena a 25 °C y humedad relativa del 60 %.

#### Composiciones ilustrativas

**[0122]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) budesonida en una cantidad del 0.02 al 0.06 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerona en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente, un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH 5 ± 0.1), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.05 al 0.5 % en p/p de la composición o del 0.01 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0123]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) budesonida en una cantidad del 0.02 al 0.06 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerina en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en

p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH 5 ± 0.1), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.001 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0124]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) budesonida en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la composición, (b) glicerina en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición, y (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p de la composición.

**[0125]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) fluticasona en una cantidad del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerona en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente, un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH 5 ± 0.1), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.05 al 0.5 % en p/p de la composición o del 0.01 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0126]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) fluticasona en una cantidad del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerina en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH 5 ± 0.1), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.001 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0127]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) fluticasona en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la composición, (b) glicerina en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición, y (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p de la composición.

**[0128]** En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede incluir (a) ciclesonida en una cantidad del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerona en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente, un tampón de

ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH  $5 \pm 0.1$ ), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.05 al 0.5 % en p/p de la composición o del 0.01 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0129]** En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición puede incluir (a) ciclesonida en una cantidad del 0.01 al 0.1 % en p/p de la composición, (b) un vehículo que comprende glicerina en una cantidad del 40 al 70 % en p/p de la composición, (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad del 0.25 al 1.5 % en p/p de la composición (por ejemplo, del 0.5 al 1.5 % en p/p o del 0.75 al 1.25 % en p/p), (d) opcionalmente un tampón de ácido cítrico acuoso a pH 4.5 a 5.5 (por ejemplo, a pH  $5 \pm 0.1$ ), (e) opcionalmente, sucralosa en una cantidad del 0.001 al 0.5 % en p/p de la composición, y (f) opcionalmente, propilenglicol en una cantidad de hasta el 20 % en p/p de la composición (por ejemplo, aproximadamente del 0.5 % al 20 % en p/p, o de aproximadamente el 10 % al 20 % en p/p).

**[0130]** En algunas realizaciones, la composición puede incluir (a) ciclesonida en una cantidad de aproximadamente el 0.05 % en p/p de la composición, (b) glicerina en una cantidad de aproximadamente el 50 % en p/p de la composición, y (c) un agente modificador de la reología que comprende goma xantana en una cantidad de aproximadamente el 1 % en p/p de la composición.

Métodos de fabricación

**[0131]** También se proporcionan en el presente documento procesos para preparar las composiciones farmacéuticas mucoadhesivas descritas en el presente documento. En general, las composiciones se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la materia, a la vista de las siguientes directrices.

**[0132]** En general, las composiciones se preparan combinando los componentes y mezclando o licuando. En cualquier realización, el mezclado puede comprender un mezclado de alto cizallamiento, a baja o alta velocidad. El mezclado también puede tener lugar con una hélice de tipo marino o un mezclador planetario.

**[0133]** Aunque los componentes se pueden combinar en cualquier orden, en algunas realizaciones, el corticoesteroide se mezcla con los componentes de vehículo antes de ser mezclados con el agente modificador de la reología. En tales realizaciones, la cantidad y la identidad del vehículo usado se pueden seleccionar de tal manera que el corticoesteroide permanezca disuelto o suspendido cuando se mezcla con el agente modificador de la reología. En cualquiera de las realizaciones, el agente modificador de la reología se puede mezclar con los corticoesteroides a temperatura ambiente.

**[0134]** En algunas realizaciones, el corticoesteroide se mezcla primero con los componentes de vehículo y después otros componentes secos (por ejemplo, en polvo) de la composición, tal como agentes de tamponado, edulcorantes y otros excipientes que se añaden y se mezclan antes de la adición del agente modificador de la reología.

**[0135]** En realizaciones alternativas, el corticoesteroide

y otros componentes secos de la composición (por ejemplo, agentes de tamponado, edulcorantes y otros excipientes) se mezclan junto con los componentes de vehículo, antes de la adición del agente modificador de la reología.

5       **[0136]**       En cualquiera de estas realizaciones, el corticoesteroide y, opcionalmente, otros componentes secos, se pueden añadir primero al agua antes de la adición de los componentes de vehículo (por ejemplo, glicerina). Véase, por ejemplo, la Fig.1.

10       **[0137]**       En cualquiera de las realizaciones, el agente modificador de la reología se puede añadir con o sin componentes de vehículo adicionales. En realizaciones en donde el agua está presente, se puede añadir agua adicional después de que se añade el agente modificador de la reología.

15       **[0138]**       Por lo tanto, en algunas realizaciones, un método de preparar una composición tal como se describe en el presente documento comprende (a) disolver o suspender un corticoesteroide en un vehículo y (b) mezclar la solución o suspensión de corticoesteroide con un agente modificador de la reología. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además añadir agua. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además añadir un tampón ácido acuoso. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además añadir y uno o más excipientes opcionales.

25       **[0139]**       Por lo tanto, en otras realizaciones, un método de preparar una composición tal como se describe en el presente documento comprende (a) añadir el corticoesteroide y otros componentes secos de la composición (por ejemplo, tampones, edulcorantes y otros excipientes) al agua y mezclar; (b)  
30       añadir una primera porción del vehículo (por ejemplo,

glicerina) y mezclar; (c) añadir una segunda porción del vehículo y el agente de ajuste de la reología y mezclar; y (d) añadir agua y mezclar. *Véase, por ejemplo,* la Fig.1.

#### Métodos terapéuticos

5 **[0140]** En el presente documento también se proporcionan métodos de administración de un corticoesteroide a un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto por vía oral o rectal una composición tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método es  
10 eficaz para administrar el corticoesteroide al esófago del sujeto. En algunas realizaciones, el método es eficaz para administrar el corticoesteroide a la mucosa del recto o a la mucosa del colon del sujeto.

15 **[0141]** En algunas realizaciones, tales como para el tratamiento de la EE y la EII, la administración del corticoesteroide es terapéuticamente eficaz. Es decir, el corticoesteroide es localmente activo contra la afección que se está tratando. En tales realizaciones, puede ser ventajoso evitar o minimizar la administración sistémica, tal como para  
20 evitar efectos sistémicos no intencionados o indeseados del corticoesteroide. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición tal como se describe en el presente documento se formula para la administración local. No obstante, puede haber circunstancias (incluyendo en el contexto del  
25 tratamiento de la EE y la EII) en las que se desea al menos la permeación parcial del corticoesteroide en o a través del tejido de la mucosa (por ejemplo, tejido esofágico, rectal o del colon) para la eficacia terapéutica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se puede desear al menos la permeación  
30 parcial en el tejido submucoso para la eficacia terapéutica.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, se formula una composición tal como se describe en el presente documento para lograr al menos la permeación parcial en o a través del tejido de la mucosa.

5       **[0142]**       En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto, tal como la administración durante al menos 0.5 minutos, 5 minutos, o al menos 10 minutos, o al menos 15 minutos, o al menos 20 minutos, o al menos 25 minutos, o al menos 30 minutos, o al menos 35 minutos, o al menos 40 minutos, o al menos 45 minutos, o al menos 50 minutos, o al menos 55 minutos, o al menos 60 minutos, o al menos 65 minutos, o al menos 75 minutos, o al menos 75 minutos. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto, tal como la administración de aproximadamente 0.5 minutos a aproximadamente 75 minutos, incluyendo aproximadamente 0.5 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 65 minutos, aproximadamente 70 minutos, y aproximadamente 75 minutos.

20       **[0143]**       En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto, tal como la administración durante desde 0.5 minutos hasta 12 minutos, de

0.5 minutos hasta 8 horas, de 0.5 minutos hasta 6 horas o de 0.5 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto durante desde 5 minutos hasta 12 horas, desde 5 minutos hasta 8 horas, desde 5 minutos hasta 6 horas, o desde 5 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto durante desde 30 minutos hasta 12 horas, desde 30 minutos hasta 8 horas, desde 30 minutos hasta 6 horas, o desde 30 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto desde 45 minutos hasta 12 horas, desde 45 minutos hasta 8 horas, desde 45 minutos hasta 6 horas o desde 45 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto durante desde 1 a 12 horas, 1 a 8 horas, de 1 a 6 horas o de 1 a 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al esófago del sujeto, tal como la administración durante aproximadamente 0.5 minutos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas,

aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas,  
aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas o  
aproximadamente 12 horas.

**[0144]** En algunas realizaciones, una cantidad

5 terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la  
mucosa esofágica o rectal durante un período de tiempo de  
hasta el momento en que se va a administrar la próxima dosis.  
Por lo tanto, para la dosificación de dos veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede  
10 adherir durante hasta 10 horas o hasta 12 horas, tal como de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas o de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. En algunas  
realizaciones, para la dosificación de dos veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede  
15 adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2  
horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas,  
aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas,  
aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas,  
aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas,  
20 aproximadamente 11 horas o aproximadamente 12 horas. Por lo  
tanto, para la dosificación de tres veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede  
adherir durante hasta 6 horas o hasta 8 horas, tal como de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas o de  
25 aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas. En algunas  
realizaciones, para la dosificación de tres veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede  
adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2  
horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas,  
30 aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas,

aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas. Para la dosificación de cuatro veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede adherir durante hasta 4 horas o hasta 6 horas, tal como de

5 aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, para la dosificación de cuatro veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2  
10 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas.

**[0145]** En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal superior, en particular, del esófago.  
15 En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar esofagitis eosinofílica (EE). En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño (por ejemplo, de hasta 18 años, incluyendo de hasta 10 años) o un adulto.

20 **[0146]** En realizaciones relacionadas con el tratamiento de la EE, las dosis adecuadas de budesonida pueden ser de hasta 1 mg/día para los niños menores de 10 años y de hasta 2 mg al día para los pacientes mayores, las dosis adecuadas de fluticasona pueden ser de 440 µg hasta 880 µg dos veces al  
25 día para adultos y de 88 µg a 440 µg de dos a cuatro veces al día para los niños (hasta la dosis máxima de adultos), y las dosis adecuadas de ciclesonida pueden ser de aproximadamente 320 µg dos veces al día para los niños. El tratamiento puede comprender dosis repetidas de una a cuatro veces al día, y  
30 puede ser continuado durante 1 día o más, 3 días o más, 7

días o más, una semana o más, dos semanas o más, tres semanas o más, cuatro semanas o más, cinco semanas o más, seis semanas o más, siete semanas o más y ocho semanas o más.

**[0147]** En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto, tal como la administración durante al menos 0.5 minutos, al menos 5 minutos, al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, o al menos 20 minutos, o al menos 25 minutos, o al menos 30 minutos, o al menos 35 minutos, o al menos 40 minutos, o al menos 45 minutos, o al menos 50 minutos, o al menos 55 minutos, o al menos 60 minutos, o al menos 65 minutos, o al menos 70 minutos, o al menos 75 minutos. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto, tal como la administración de aproximadamente 0.5 minutos a aproximadamente 75 minutos, incluyendo aproximadamente 0.5 minutos, 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 35 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 55 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 65 minutos, aproximadamente 70 minutos, y aproximadamente 75 minutos.

**[0148]** En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto, tal como la administración durante desde 0.5 minutos hasta 12 minutos, de 0.5 minutos hasta 8 horas, de 0.5 minutos hasta 6 horas o de

0.5 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto durante desde 5 minutos hasta 12 horas, desde 5 minutos hasta 8 horas, desde 5 minutos hasta 6 horas, o desde 5 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto durante desde 30 minutos hasta 12 horas, desde 30 minutos hasta 8 horas, desde 30 minutos hasta 6 horas, o desde 30 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto desde 45 minutos hasta 12 horas, desde 45 minutos hasta 8 horas, desde 45 minutos hasta 6 horas o desde 45 minutos hasta 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto durante desde 1 a 12 horas, 1 a 8 horas, de 1 a 6 horas o de 1 a 4 horas. En algunas realizaciones, el método es eficaz para proporcionar la administración prolongada del corticoesteroide al recto o colon del sujeto, tal como la administración durante aproximadamente 0.5 minutos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas,

aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas o  
aproximadamente 12 horas.

**[0149]** En algunas realizaciones, una cantidad  
terapéuticamente eficaz de la composición se adhiere a la  
5 mucosa esofágica o rectal durante un período de tiempo de  
hasta el momento en que se va a administrar la próxima dosis.  
Por lo tanto, para la dosificación de dos veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede  
adherir durante hasta 10 horas o hasta 12 horas, tal como de  
10 aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas o de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. En algunas  
realizaciones, para la dosificación de dos veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede  
adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2  
15 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas,  
aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas,  
aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas,  
aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas,  
aproximadamente 11 horas o aproximadamente 12 horas. Por lo  
20 tanto, para la dosificación de tres veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede  
adherir durante hasta 6 horas o hasta 8 horas, tal como de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas o de  
aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas. En algunas  
25 realizaciones, para la dosificación de tres veces al día, una  
cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede  
adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2  
horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas,  
aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas,  
30 aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas. Para la

dosificación de cuatro veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición se puede adherir durante hasta 4 horas o hasta 6 horas, tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, para la dosificación de cuatro veces al día, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición puede adherirse durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas. En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar una afección inflamatoria del colon y/o recto. En algunas realizaciones, el sujeto puede padecer o estar en riesgo de desarrollar EII, tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un niño (por ejemplo, de hasta 18 años, incluyendo de hasta 10 años) o un adulto.

**[0150]** En realizaciones relacionadas con el tratamiento de la EII, las dosis adecuadas de budesonida pueden ser de hasta 1 mg/día para los niños menores de 10 años y de hasta 2 mg al día para los pacientes mayores, las dosis adecuadas de fluticasona pueden ser de 440 µg hasta 880 µg dos veces al día para adultos y de 88 µg a 440 µg de dos a cuatro veces al día para los niños (hasta la dosis máxima de adultos), y las dosis adecuadas de ciclesonida pueden ser de aproximadamente 320 µg dos veces al día para los niños. El tratamiento puede comprender dosis repetidas de una a cuatro veces al día, y puede ser continuado durante 1 día o más, 3 días o más, 7 días o más, una semana o más, dos semanas o más, tres semanas o más, cuatro semanas o más, cinco semanas o más, seis

semanas o más, siete semanas o más y ocho semanas o más.

**[0151]** También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, incluyendo esofagitis eosinofílica, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite por vía oral una composición tal como se describe en el presente documento. Tal como se indica anteriormente, un sujeto adecuado puede padecer una o más afecciones inflamatorias del esófago, incluyendo esofagitis eosinofílica.

**[0152]** También se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento de una afección inflamatoria del intestino, incluyendo EII, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite por vía oral o rectal una composición tal como se describe en el presente documento. Tal como se indica anteriormente, un sujeto adecuado puede padecer una o más afecciones inflamatorias del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

**[0153]** Los métodos pueden comprender administrar la composición tal como se describe en el presente documento una o más veces al día, tal como una, dos, tres, cuatro, cinco o más veces al día.

**[0154]** También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la preparación de un medicamento para la administración oral del corticoesteroide a un esófago de un sujeto que lo necesite, en donde el medicamento comprende una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento. También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, tal como esofagitis eosinofílica, en donde el medicamento comprende una

composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento.

**[0155]** También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la preparación de un medicamento para la administración oral o rectal del corticoesteroide al intestino de un sujeto que lo necesite, en donde el medicamento comprende una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento. También se proporcionan usos de un corticoesteroide en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria del intestino, tal como EII, en donde el medicamento comprende una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento.

**[0156]** También se proporcionan composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento para la administración oral de un corticoesteroide a un esófago de un sujeto que lo necesite. También se proporcionan composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento para el tratamiento de una afección inflamatoria del esófago, tal como la esofagitis eosinofílica.

**[0157]** También se proporcionan composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento para la administración oral de un corticoesteroide a un sujeto que lo necesite. También se proporcionan composiciones farmacéuticas rectales tal como se describen en el presente documento para la administración de un corticoesteroide a un sujeto que lo necesite. También se proporcionan composiciones farmacéuticas tal como se describen en el presente documento para el tratamiento de una afección inflamatoria del intestino, tal como EII, tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

EJEMPLOS

**[0158]** Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de las composiciones descritas en el presente documento. Estos ejemplos no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos de la divulgación serán evidentes para los expertos en la materia a los que pertenece la divulgación.

Ejemplo 1: Preparación de la composición mucoadhesiva

**[0159]** La solubilidad a temperatura ambiente de la budesonida en agua se determinó que era aproximadamente 0.01 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml en glicerina y aproximadamente 10 mg/ml en propilenglicol a temperatura ambiente.

**[0160]** Para preparar a escala de banco (por ejemplo, de 1 a 1000 g de tamaño de lote), una composición de budesonida tal como se describe en el presente documento, la budesonida se mezcló con glicerina con o sin propilenglicol en un baño de ultrasonidos a temperatura ambiente. La goma xantana se añadió después a la solución de budesonida bajo agitación hasta que se obtuvo una mezcla macroscópicamente homogénea. A la composición líquida se le añadió tampón de ácido cítrico a aproximadamente pH 5, y los excipientes tales como sucralosa se añadieron bajo agitación. La composición obtenida era líquida a temperatura ambiente. Las composiciones sin propilenglicol se obtuvieron como una suspensión líquida y las composiciones con propilenglicol se obtuvieron como una suspensión líquida o una solución en función de la cantidad de propilenglicol.

**[0161]** La FIG 1 es un esquema de un proceso de fabricación ilustrativo alternativo que se puede usar para preparar una composición tal como se describe en el presente documento a escala de laboratorio (por ejemplo, tamaño de lote de 10 kg).

En particular, (a) la budesonida y otros componentes secos de la composición (por ejemplo, tampones y edulcorante) se añaden a una cantidad de agua que será de aproximadamente el 40 % en p/p de la composición final y se mezcla; (b) una cantidad de vehículo (por ejemplo, glicerina) que será de aproximadamente el 30 % en p/p de la composición final se añade y se mezcla; (c) una cantidad de vehículo (por ejemplo, glicerina) que será de aproximadamente el 20 % en p/p de la composición final y el agente de ajuste de la reología (por ejemplo, goma xantana) se añaden y se mezclan; y (d) la cantidad restante de agua se añade y se mezcla.

Ejemplo 2: Caracterización de las composiciones mucoadhesivas

**[0162]** Se prepararon composiciones que tienen los siguientes componentes mediante la metodología descrita anteriormente:

| Componente              | % en p/p |
|-------------------------|----------|
| Glicerina               | 50       |
| Goma xantana            | 1        |
| Tampón de ácido cítrico | c.s.     |

**[0163]** Aunque la composición no incluye un corticoesteroide, la ausencia de un corticoesteroide no se cree que afecte a las propiedades evaluadas a continuación. Además, la adición de pequeñas cantidades de otros excipientes que no afectan de manera material a las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, un edulcorante tal como sucralosa) tampoco se cree que afecte significativamente

a las propiedades descritas a continuación.

### **Trabajo de adhesión**

**[0164]** La fuerza mucoadhesiva de la composición se estima mediante el Trabajo de Adhesión requerido para separar la composición de una muestra de tejido de la mucosa. La FIG. 2 ilustra cómo el Trabajo de Adhesión es una medida de la capacidad adhesiva.

**[0165]** El Trabajo de Adhesión se evalúa tal como se describe en Skulason S. et al., Proc- Int'l. Control. Rel. Bioact. Mater., 27(2000) n.º 6326, usando el analizador de texturas TA-TX2 (Stable Micro Systems, Reino Unido) a temperatura ambiente y los siguientes parámetros, y registrando la fuerza necesaria para despegar la composición en función de la elongación.

- Volumen de la muestra de ensayo: 1ml
- Membrana de ensayo: HT Tuffryn (polisulfona hidrófila), diámetro de 25 mm, tamaño de poro de 0.45 µm (Pall Corporation, Michigan)
- Velocidad de preensayo: 0.1 mm/s                      Velocidad de ensayo: 0.1 mm/s
- Velocidad de postensayo: 0.1 mm/s                      Fuerza aplicada: 0.2 N
- Distancia de retorno: 10 mm                      Tiempo de contacto: 10 s
- Tipo de disparador: Auto - 0.05 N                      Modo de tara: Auto
- Tasa de adquisición de datos: 500 pps

**[0166]** La FIG. 3 muestra el trabajo de adhesión para las siguientes composiciones: (a) glicerina; (b) glicerina y agua (50:50); y (c) agua. El Trabajo de Adhesión (área bajo la

curva fuerza/tiempo) de la composición (b) (una composición tal como se describe en el presente documento) era de aproximadamente 185 g/s.

#### **Mucoadhesión–Mucosa porcina**

5     **[0167]**     Se llevó a cabo un estudio *ex vivo* en la mucosa porcina para verificar la mucoadhesión de la composición descrita anteriormente, formulada con glicerina, goma xantana y tampón de ácido cítrico acuoso.

10    **[0168]**     Se abrió a lo largo el tejido esofágico porcino procedente de animales recién sacrificados. Las capas externas de músculo se retiraron para exponer el tubo epitelial interno. El tejido expuesto se estiró sobre un soporte de poliestireno inclinado a 12°. Se aplicó 1 ml de la composición en la parte superior del tubo (inicio) y se  
15    registró el tiempo para cubrir 10 cm, 20 cm y 30 cm de longitud (realizado a temperatura ambiente). Cada medición se replicó tres veces. Se observó y se registró el grado y la duración de la adhesión al tejido de la mucosa porcina.

20    **[0169]**     La FIG. 4 muestra el tiempo (en segundos) que llevó a las siguientes composiciones cubrir los 30 cm de longitud: (a) miel líquida (b) goma xantana (1 % en p/p) en glicerina y agua (85:15); (c) goma xantana (1 % en p/p) en glicerina y agua (50:50); y (c) agua (control). Para la composición C (glicerina/agua a 50:50), llevó más de 180 segundos cubrir  
25    los 30 cm de longitud.

#### **Mucoadhesión–Ratas**

30    **[0170]**     Se llevó a cabo un estudio de tinción *in vivo* en ratas para evaluar el tiempo que depende de la retención/adhesión y la intensidad de la tinción de una composición tal como se describe en el presente documento,

después de ser aplicada al esófago de las ratas.

**[0171]** En este estudio se usaron ratas Wistar y se dividieron en los siguientes cuatro grupos en donde las ratas de cada grupo se sacrificaron en los siguientes puntos temporales después de recibir 100 µl de la composición de ensayo: 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos y 20 minutos. La composición de ensayo usada en este estudio contenía los siguientes componentes: glicerina al 50 % en p/p, goma xantana al 1 % en p/p, sucralosa al 0.1 % en p/p; sabor de frambuesa al 0.1 % en p/p y tampón cítrico al 48.8 % en p/p a pH 5.0.

**[0172]** En la autopsia, la composición había alcanzado el estómago en todos los puntos temporales. Por lo tanto, el bolo aplicado pasó a través del esófago.

**[0173]** La FIG. 5A muestra la tinción y la adhesión de la composición en esófago de rata después de 5 minutos y de 10 minutos para cada rata probada. La FIG. 5B muestra la tinción y la adhesión de la composición en esófago de rata después de 15 minutos y de 20 minutos para cada rata probada. Los resultados muestran que la tinción *in vivo* aún era visible después de 20 minutos.

#### **Estudio in vitro del Trabajo de Adhesión**

**[0174]** Para evaluar adicionalmente las propiedades mucoadhesivas, se analizaron las composiciones de forma individual y cuando se mezclaron con soluciones de mucina preparadas. El módulo de almacenamiento se cuantificó sobre un intervalo de frecuencias y un único valor introducir en las dos siguientes ecuaciones para dar los "parámetros de sinergia reológica"  $\Delta G'$  y  $\Delta G'/G'$ .

$$\Delta G' = G'_{(\text{mezcla})} - (G'_{(\text{muestra})} + G'_{(\text{mucina})})$$

$$\frac{\Delta G'}{G'} + 1, \text{ (en donde) } G' = G'_{(\text{muestra})} + G'_{(\text{mucina})}$$

$\Delta G'$  es la diferencia entre los valores del módulo de almacenamiento reales de las muestras mezcladas con mucina y los valores teóricos, en donde los valores teóricos se definen como la suma de los valores  $G'$  de la muestra y la mucina cuando se analizan de forma individual.

**[0175]**  $\Delta G'/G'+1$  describe la sinergia reológica relativa, ya que esto expresa el aumento relativo en  $G'$  en relación con la muestra y la mucina sola. Un parámetro de sinergia reológica relativa de 1 indicaría que no hubo aumento observado cuando la muestra se mezcló con mucina, lo que significa que no hubo interacción observable con la solución de mucina. Mientras que un valor mayor de uno indica alguna interacción con mucina; un valor de 2 por ejemplo significaría que la viscosidad de la muestra mezclada con mucina es el doble de lo esperado. Un valor menor que uno indica que la interacción es insignificante y que el valor debe tratarse como si fuera 1, o si el valor es significativamente menor que 1, esto podría indicar que se está produciendo alguna interacción negativa.

**[0176]** Para este estudio se usaron las siguientes composiciones de ensayo:

Composición 1: Goma xantana al 1 % en p/p; glicerina al 50 % en p/p, sucralosa al 0.1 % y tampón cítrico al 48.9 % a pH 5  
 Composición 2: Goma xantana al 1 % en p/p; glicerina al 70 % en p/p, sucralosa al 0.1 % y tampón cítrico al 28.9 % a pH 5  
 Composición 3: Goma xantana al 1 % en p/p; glicerina al 40 %

en p/p, sucralosa al 0.1 % y tampón cítrico al 58.9 % a pH 5

**[0177]** Las soluciones de mucina se hicieron usando agua desionizada y mucina gástrica porcina (III) comprada a Sigma Aldrich. Cada solución se hizo para una concentración del 10 %, el pH se ajustó a 6.2 usando una solución de 0.5 M de HCl antes de ser diluida con agua desionizada hasta una concentración final del 6 % (p/p) antes de su uso.

**[0178]** Los 3 g de la solución de mucina preparada se mezclaron con un peso igual de la composición de ensayo, dando una concentración final de mucina del 3 % (p/p).

**[0179]** Para las muestras de control, las soluciones de mucina y las composiciones de prueba se diluyeron hasta el 50 % (p/p) de su concentración inicial usando agua desionizada.

**[0180]** El ensayo se realizó en un reómetro de investigación (DHR2, TA Instruments) ajustado con un sistema medición entre placas de 40 mm, y el hueco del ensayo establecido en 200µm. Se empleó una tapa de trampa de disolvente para minimizar el secado de la muestra en los bordes expuestos.

**[0181]** El ensayo se realizó a dos temperaturas: 22 °C 37 °C. La FIG. 6A muestra la sinergia reológica relativa de las composiciones probadas con mucina a 22 °C. La FIG. 6B muestra la sinergia reológica relativa de las composiciones probadas con mucina a 37 °C.

**[0182]** Estos resultados también muestran que las propiedades mucoadhesivas de las composiciones son sustancialmente consistentes sobre una temperatura biológicamente relevante que varía de 20-40 °C.

#### Ejemplo 3: Estudios de permeación

**[0183]** Se llevaron a cabo estudios de permeación para

apoyar las realizaciones en las que se puede desear al menos la permeación parcial del corticoesteroide a través de, por ejemplo, tejido esofágico, rectal o del colon.

**Permeación in vitro a través del epitelio oral humano**

**[0184]** Los estudios de permeación usando epitelio oral humano (EOH) se llevaron a cabo tal como sigue.

**[0185]** Se aplicaron 100 mg de composición al epitelio oral humano (espesor de 85  $\mu$ m) y la permeabilidad se evaluó a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 1 hora a temperatura ambiente (normalmente de 20 °C a 25 °C).

**[0186]** Las composiciones evaluadas fueron:

|                | Composición<br>A             | Composición<br>B   | Composición<br>C* | Composición<br>D        |
|----------------|------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|
| Budesonida     | 0.05                         | 0.05               | 0.05              | 0.05                    |
| Glicerina      | -                            | 50                 | -                 | -                       |
| Propilenglicol | 40                           | -                  | -                 | -                       |
| Goma xantana   | 1                            | 1                  | -                 | -                       |
| Sucralosa      | 0.25                         | -                  | -                 | -                       |
| c.s. 100       | tampón<br>cítrico a<br>pH5.0 | agua<br>purificada | miel              | lechada de<br>sucralosa |

\* Algunos pacientes usan una suspensión de budesonida en miel para tratar la EE.

**[0187]** Cada pocillo de una placa de cultivo de EOH de 12 pocillos se rellenó con 1.5 ml de medio de mantenimiento usando el multidispensador de Eppendorf. Luego se introdujo un inserto de EOH en cada pocillo y la placa se preincubó durante 2 horas en un baño de agua a 35 °C. Después de la preincubación, usando una aguja de 1.2x40 mm conectada a una

jeringa de plástico, se aplicaron aproximadamente ocho gotas (~100 mg) de cada composición a los insertos. Cada condición se probó por triplicado. Después de 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos, en cada pocillo, el medio de mantenimiento se recolectó por completo usando un Pipetman en un vial de vidrio ámbar de HPLC y se reemplazó por medio de mantenimiento fresco usando un multidispensador de Eppendorf. A los 60 minutos, se realizó una última recolección en cada pocillo sin relleno. El análisis de las muestras se realizó mediante HPLC.

**[0188]** Los resultados de la administración acumulada de budesonida después de 1 hora de permeación a través de EOH se muestran en la tabla siguiente.

| Formulación | Réplicas | Administración acumulada absoluta media [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{DT}$ ] | Administración acumulada relativa media [% $\pm\text{DT}$ ] | Flujo en equilibrio [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ] |
|-------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| A           | 3        | $11.56 \pm 0.33$                                                                    | $11.75 \pm 0.62$                                            | $12.53 \pm 0.63$                                          |
| B           | 3        | $1.03 \pm 0.01$                                                                     | $0.92 \pm 0.07$                                             | n/d                                                       |
| C           | 3        | $0.19 \pm 0.06$                                                                     | $0.16 \pm 0.06$                                             | n/d                                                       |
| D           | 3        | $4.10 \pm 0.16$                                                                     | $3.88 \pm 0.58$                                             | $4.22 \pm 0.36$                                           |

**[0189]** Los resultados muestran que la permeación se logra cuando la budesonida se formula en propilenglicol, pero no en glicerina (o miel o una lechada de sucralosa). Aunque no está limitado por la teoría, se cree que la budesonida se disuelve en el propilenglicol (en lugar de estar suspendida en la glicerina), lo que facilita la permeación.

**Permeación in vitro de formulaciones de budesonida a través del esófago porcino**

**[0190]** Los estudios de permeación usando esófago porcino se llevaron a cabo tal como sigue.

**[0191]** Se aplicaron 1000 mg de composición al esófago porcino (espesor de 1000  $\mu\text{m}$ ) y la permeabilidad se ensayó a 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas a temperatura ambiente (normalmente de 20 °C a 25 °C).

**[0192]** Las composiciones evaluadas fueron:

|                | E                  | F                            | G    |
|----------------|--------------------|------------------------------|------|
| Budesonida     | 0.05               | 0.05                         | 0.05 |
| Glicerina      | 50                 | -                            | -    |
| Propilenglicol | -                  | 40                           | -    |
| Goma xantana   | 0.5                | 1                            | -    |
| Sucralosa      | 0.1                | 0.25                         | -    |
| c.s. 100       | agua<br>purificada | tampón<br>cítrico a<br>pH5.0 | miel |

**[0193]** Cada formulación se ensayó en 6 réplicas (de 3 donantes diferentes). En total, se utilizaron dieciocho muestras de esófago porcino. El espesor de cada muestra se midió con un micrómetro. Las muestras se montaron en celdas de difusión de Franz de vidrio verticales con un compartimento receptor de aproximadamente 7.0 ml, un compartimento donante de 3.0 ml y un área de difusión de 1.77  $\text{cm}^2$ . La solución salina tamponada con fosfato (PBS) con adición del 2 % en p/v oleth-20, es decir, polioxietilen (20) oleiléter a pH 7.4 (FGLAG-S-032), se usó como solución del receptor, mantenida a 37 °C durante todo el estudio, y se

agitó a 600 RPM. El estudio se realizó usando un automuestreador Microette®Plus. Después de 2 horas de preincubación de las muestras de la piel con solución del receptor, se aplicó aproximadamente 1 g (565 mg/cm<sup>2</sup>) de formulación con una jeringa de plástico sobre la superficie de difusión. Se permitió la difusión del fármaco en condiciones ocluidas durante 7 horas. Las muestras de solución del receptor (1.0 ml) se retiraron automáticamente después de 4 horas, 5 horas, 6 horas y 7 horas (después 1.5 ml de cebador del compartimento receptor). Las muestras se recolectaron en viales de HPLC de vidrio ámbar de 2 ml presellados con rebordes de membrana de goma. Después, las muestras con adición de 10 µl de una solución de ácido trifluoroacético al 10 %, se transfirieron a microtubos Eppendorf y se centrifugaron a 13500 RPM (centrífuga SIGMA 2-16 P) durante 5 minutos. Cada sobrenadante (0.8 ml) se transfirió a un vial de HPLC de vidrio ámbar de 2 ml. El análisis de las muestras se realizó mediante HPLC.

**[0194]** Los resultados mostraron que la permeación se logra cuando la budesonida se formula en propilenglicol, pero no en glicerina.

| Composición | Réplicas | Administración acumulada absoluta media* [µg/cm <sup>2</sup> ±DT] | Administración acumulada relativa media [%±DT] | Flujo en equilibrio [µg/cm <sup>2</sup> h] |
|-------------|----------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| E           | 6        | n/d                                                               | n/d                                            | n/d                                        |
| F           | 6        | 2.859 ± 2.214                                                     | 0.995 ± 0.769                                  | n/d                                        |
| G           | 6        | n/d                                                               | n/d                                            | n/d                                        |

\*No se detectó permeación para la Composición E o la Composición G.

**[0195]** Los resultados muestran que la permeación se logra cuando la budesonida se formula en propilenglicol, pero no en glicerina o miel.

Ejemplo 4: Estudios de estabilidad

5 **[0196]** La estabilidad de las composiciones tal como se describen que comprenden budesonida al 0.05 % en p/p, glicerina al 50 o 70 % en p/p, goma xantana al 1 % en p/p y agua o tampón de ácido cítrico acuoso, y, opcionalmente sucralosa o sabor a frambuesa, se evaluó durante 24 meses a  
10 25 °C y humedad relativa al 60 % y a 40 °C y humedad relativa al 75 %. Los resultados después de un mes a 40 °C y humedad relativa al 75 % no muestran cambios en la bioadhesión, buena estabilidad contra la formación de productos de degradación (y no afectan a la sucralosa o al sabor a frambuesa).

15 Ejemplo 5: Estudios de estabilidad adicionales

**[0197]** La estabilidad de una composición tal como se describe en el presente documento que comprende budesonida al 0.05 % en p/p, glicerina al 50 % en p/p, goma xantana al 1 % en p/p, sucralosa al 0.05 % y tampón de ácido cítrico acuoso  
20 se evaluó durante 6 meses a 25 °C y humedad relativa del 60 %, a 30 °C y humedad relativa del 75 %, y a 40 °C y humedad relativa del 75 %. Las composiciones probadas se almacenaron en dispensadores multidosis dosificadores sin aire.

**[0198]** Los resultados de los diversos parámetros evaluados a 0, 3 y 6 meses se documentan en la tabla a continuación.  
25 Los resultados muestran que la composición era estable. Se observó una ligera caída en la viscosidad (< 6 %) después de 3 y 6 meses a 40 °C y humedad relativa del 75 %, pero la viscosidad permaneció dentro del intervalo diana, ya que hizo  
30 todas las otras propiedades.

| Parámetro                 | Criterios de aceptación                                                                             | Condición de almacenamiento<br>°C/ % de HR | Tiempo de almacenamiento (meses) |                        |                        |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|
|                           |                                                                                                     |                                            | 0                                | 3*                     | 6                      |
| 5<br>Descripción          | Gel homogéneo, translúcido o ligeramente opalescente                                                | 25/60<br>30/75<br>40/75                    | NR<br>H, Tr<br>NR                | NR<br>NR<br>H, Tr      | NR<br>NR<br>H, Tr      |
| 10<br>pH                  | 4.8 - 5.8                                                                                           | 25/60<br>30/75<br>40/75                    | NR<br>5.1<br>NR                  | NR<br>NR<br>5.1        | NR<br>NR<br>5.2        |
| 15<br>Viscosidad          | 4500 - 7500 mPa.s                                                                                   | 25/60<br>30/75<br>40/75                    | NR<br>6233<br>NR                 | NR<br>NR<br>5976       | NR<br>NR<br>5857       |
| 20<br>Gravedad específica | 1.07 - 1.18                                                                                         | 25/60<br>30/75<br>40/75                    | NR<br>1.15<br>NR                 | NR<br>NR<br>NR         | NR<br>NR<br>1.13       |
| 25<br>Ensayo BUD          | Salida:<br>90.0-100.0% según el prospecto<br>Fin de la vida útil:<br>90.0-100.0% según el prospecto | 25/60<br>30/75<br>40/75                    | NR<br>102.5<br>NR                | 101.0<br>100.8<br>98.8 | 101.1<br>100.9<br>98.7 |

\*Para el período de tiempo de 3 meses, el análisis de las condiciones 25 °C/HR del 60 % y 30 °C/HR del 75 % se realizó realmente a los 4 meses. NR = No realizado; H = Homogéneo; Tr = Translúcido.

**[0199]** La tabla a continuación muestra el perfil de dos impurezas que se han identificado que contribuyen de manera significativa a una vida útil más corta (TRR: 0.66 y TRR: 0.69) y la suma total de impurezas después del almacenamiento a las temperaturas y humedad relativa indicadas. El análisis por espectrometría de masas sugiere que estas dos principales impurezas tienen una estructura muy similar, como epímeros, diastereoisómeros o isómeros estructurales con estructura estrechamente relacionada. La fórmula molecular de estas impurezas en un estado sin carga es  $C_{25}H_{34}O_7$ , que se corresponde con una molécula que tiene un átomo de oxígeno extra con respecto a la molécula de budesonida original. Tal como se muestra a continuación, para cada una de las impurezas evaluadas, la cantidad de impurezas están dentro de la especificación después de 6 meses de almacenamiento a 40 °C y humedad relativa al 75 %.

| Impureza  | Criterios de aceptación                                               | Condición de almacenamiento<br>°C/ % de HR | Tiempo de almacenamiento (meses) |      |      |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|------|------|
|           |                                                                       |                                            | 0                                | 3*   | 6    |
| TRR: 0.66 | ≤ 1.0% (fin de la vida útil); cualquier impureza individual NMD 0.2 % | 25/60                                      | ND                               | 0.12 | 0.27 |
|           |                                                                       | 30/75                                      | ND                               | 0.24 | 0.38 |
|           |                                                                       | 40/75                                      | ND                               | 0.47 | 0.89 |
|           |                                                                       |                                            |                                  |      |      |

|    |                   |                       |       |    |      |      |
|----|-------------------|-----------------------|-------|----|------|------|
| 5  | TRR: 0.69         | ≤ 1.0 % (fin          | 25/60 | ND | 0.07 | 0.13 |
|    |                   | de la vida            | 30/75 | ND | 0.14 | 0.21 |
|    |                   | útil);                |       | ND | 0.26 | 0.51 |
|    |                   | cualquier             | 40/75 |    |      |      |
| 10 | Suma de impurezas | impureza              |       |    |      |      |
|    |                   | individual NMD        |       |    |      |      |
|    |                   | 0.2 %                 |       |    |      |      |
|    |                   |                       |       |    |      |      |
|    |                   | NMD 0.2 %             | 25/60 | ND | 0.19 | 0.40 |
|    |                   | (salida);             | 30/75 | ND | 0.38 | 0.59 |
|    |                   | NMD 1.5 %             |       | ND | 0.69 | 1.40 |
|    |                   | (fin de la vida útil) | 40/75 |    |      |      |

\*Para el período de tiempo de 3 meses, el análisis de las condiciones 25 °C/HR del 60 % y 30 °C/HR del 75 % se realizó realmente a los 4 meses. ND = No determinado; TRR = tiempo de retención relativo; NMD = No más de.

**[0200]** Además, se llevaron a cabo análisis microbiológicos adicionales en las composiciones antes del almacenamiento. Cada uno de recuento total de aerobios ( $\leq 10^2$  UFC/g), cantidad de levaduras y de mohos ( $\leq 10^1$  UFC/g), cantidad de *Pseudomonas aeruginosa* (ausente), y cantidad de *Staphylococcus aureus* (ausente), estaba dentro de la especificación indicada entre paréntesis.

**[0201]** Por extrapolación de los resultados del ensayo anterior, las composiciones tienen una vida útil mínima de 24 meses a 25 °C y humedad relativa del 60 %.

**[0202]** En conjunto, los resultados de estos estudios indican que las composiciones tal como se describen en el presente documento presentan buenas propiedades mucoadhesivas, estabilidad y permeabilidad.

**[0203]** Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25

30