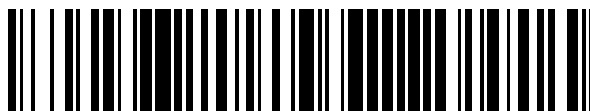


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 977**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/175** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2008** **E 14188334 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017** **EP 2868315**

54 Título: **Formulaciones y procedimientos mejorados para liofilización y liofilizados obtenidos por los mismos**

30 Prioridad:

**04.12.2007 US 992241 P**

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

**24.10.2017**

73 Titular/es:

**BIOGEN CHESAPEAKE LLC (100.0%)**  
**225 Binney Street**  
**Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**JACOBSON, MARTIN, SVEN**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 638 977 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones y procedimientos mejorados para liofilización y liofilizados obtenidos por los mismos

## 5 ANTECEDENTES

Con frecuencia, los compuestos que son ácidos débiles son poco solubles a valores de pH bajos (por ejemplo, inferiores a aproximadamente pH 4 o pH 5) y medios (por ejemplo, valores de pH de aproximadamente 6 o 7). Con frecuencia, tales compuestos son difíciles de usar como preparados farmacológicos debido a, por ejemplo, su baja solubilidad en soluciones farmacéuticamente aceptables. Por tanto, a pesar de su posible efectividad terapéutica teórica, algunos compuestos no son útiles en la práctica clínica, o no tan útiles como podrían ser si se dispusiera de procedimientos y composiciones que permitieran la obtención de tales compuestos en formas farmacéuticamente aceptables. Además, las formulaciones de tales compuestos pueden ser inestables y pueden ser difíciles de almacenar para su uso, incluso en caso de que fuera posible preparar formulaciones farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Las sulfonilureas y otros compuestos que actúan sobre los receptores de sulfonilureas (SUR) son útiles en el tratamiento médico de la diabetes y otros trastornos. Los SUR pueden ser de diferentes tipos, entre los que se incluyen, por ejemplo, el receptor de sulfonilurea tipo 1 (SUR1) y el receptor de sulfonilurea tipo 2 (SUR2). Entre los compuestos que actúan como SUR se incluyen las sulfonilureas (tales como la glibenclamida) y otros compuestos (por ejemplo, la repaglinida y la taglizida). Entre las sulfonilureas y otros compuestos activos en los SUR se incluyen la glibenclamida (también conocida como gliburida), 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, el midaglizol, LY397364, LY389382, la gliclazida, glimepirida y otros fármacos o metabolitos de fármacos que interactúan con los SUR.

Además, los canales iónicos tales como los canales de potasio y los canales no selectivos se pueden asociar con los SUR (por ejemplo, un canal  $NC_{Ca-ATP}$ ; véase, por ejemplo, la patente US7285574, que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad, o un canal de potasio sensible al ATP (canal  $K_{ATP}$ ). Los compuestos activos hacia canales iónicos asociados con los SUR también son útiles en los tratamientos médicos. Entre algunos de los compuestos que actúan sobre los canales no selectivos que pueden estar asociados con los SUR se incluyen, por ejemplo, el pinkolant, el ácido flufenámico, el ácido mefanámico, el ácido niflúmico, el rimonabant y el SKF 9635. Además, otros compuestos pueden actuar sobre o afectar a la acción de los SUR y/o los canales iónicos asociados con los SUR, entre los que se incluyen, sin limitación, por ejemplo, los esteroides y derivados de esteroides y compuestos relacionados tales como el estrógeno, el estradiol, la estrona, el estriol, la genisteína, el dietiestilbestrol, el coumestrol, la zeaxalenona, el estrógeno no esteroideo y los fitoestrógenos.

**Solubilidad de la glibenclamida**

Se ha informado de la solubilidad de la glibenclamida en diversas soluciones y, habitualmente, se ha informado de que es muy poco soluble en soluciones acuosas tamponadas. Por ejemplo, Glomme *et al.* han informado de la solubilidad de la glibenclamida en soluciones acuosas tamponadas (Glomme A, Marz J, Dressman JB, Comparison of a miniaturized shake-flask solubility method with automated potentiometric acid/base titrations and calculated solubilities. J Pharm Sci. 2005 Jan;94(1):1-16).

La solución acuosa tamponada se fabricó con agua destilada para formar una solución de cloruro potásico (220 mM) tamponada con fosfato potásico (29 mM), y se ajustó el pH a pH 5,6 o 7 con hidróxido sódico. Estas soluciones tienen osmolaridades comprendidas entre 280 y 310 mOsmolar y tienen capacidades tamponadoras de aproximadamente 1042 miliequivalentes/L/pH. Glomme *et al.* informan de que la glibenclamida solo es moderadamente soluble en tales soluciones, con solubilidades extremadamente bajas a pH 2, 3, 5, 6, y 7, y solubilidades relativamente superiores (aunque todavía muy bajas) a pH 8, 9 y 11,8. Estas solubilidades se muestran en la TABLA 1:

**TABLA 1:** Solubilidad de la glibenclamida a 37 °C (acuosa).

| pH | Solubilidad (mg/mL) |
|----|---------------------|
| 2  | 0,00007             |
| 3  | 0,00006             |
| 5  | 0,0001              |
| 6  | 0,00062             |
| 7  | 0,00562             |

|      |        |
|------|--------|
| 8    | 0,0512 |
| 9    | 0,0986 |
| 11,8 | 0,5316 |

Se puede ver que la glibenclamida es poco soluble en tales soluciones acuosas, que la solubilidad es inferior a pH

ácido y que la solubilidad aumenta en un orden de magnitud de pH 6 a pH 7, de pH 7 a pH 8 y de pH 8 a pH 11,8.

- 5 De forma similar, Kaiser *et al.* informaron de solubilidades de la glibenclamida bajas en soluciones acuosas (Kaiser DG, Forist, AA. A review of Glibenclamide Metabolism in Man and Laboratory Animals. Physical and Analytical Chemistry Research, The Upjohn Company; 1975), con solubilidades inferiores a 1 mg/mL a todos los valores de pH medidos desde pH 4 hasta pH 9. La glibenclamida se disolvió en tampón Britton-Robinson. (El tampón Britton-Robinson es una solución acuosa tampón que incluye ácido fosfórico, ácido acético y ácido bórico, con el pH
- 10 ajustado con hidróxido sódico). Se informa de estas solubilidades en la TABLA 2.

**TABLA 2:** Solubilidad de la glibenclamida a 27 °C (acuosa).

| pH | Solubilidad (mg/mL) |
|----|---------------------|
| 4  | 0,004               |
| 6  | 0,005               |
| 7  | 0,011               |
| 8  | 0,080               |
| 9  | 0,600               |

- 15 Rydberg *et al.* (Rydberg T, Jonsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glibenclamide (Glibenclamide) metabolites in humans. Diabetes Care. 1994 Sep; 17(9): 1026-30) también informaron de una solubilidad de la glibenclamida de 0,5 mg/mL en una solución acuosa tamponada con fosfato 0,1 M, pH 10 (300 mOsm/L).

- Se desarrolló la siguiente formulación para la glibenclamida intravenosa (1 mg/mL) para un estudio Mayo (Schrage
- 20 WG, Dietz NM, Joyner MJ. Effects of combined inhibition of ATP-sensitive potassium channels, nitric oxide, and prostaglandins on hyperemia during moderate exercise. J Appl Physiol. 2006 May;100(5):1506-12. Epub 2006 Feb 9):

| Ingrediente                 | Cantidad           |
|-----------------------------|--------------------|
| Glibenclamida               | 500 mg             |
| Cloruro sódico al 0,9 %     | 450 mL             |
| Hidróxido sódico 0,1 N      | 50 mL              |
| La fórmula anterior hace    | 500 mL             |
| Tipo de envase              | Vial ámbar de 5 mL |
| Cantidad en cada uno        | 5 mL               |
| Vida útil de almacenamiento | Desconocida        |

- 25 La formulación se puede preparar mediante: i) mezcla de hidróxido sódico y cloruro sódico en agua; ii) disolución de la glibenclamida en la mezcla, con un ligero calentamiento para ayudar a su disolución; iii) filtrado de la solución a través de un filtro de 0,22 micras e introducción en viales ámbar de 5 mL estériles; iv) tapón, tapa y sello. Se puede ensayar la esterilidad usando un sistema Millipore y mientras se trabaja en la campana de flujo laminar: i) se hace pasar la solución de ensayo a través del filtro y se enjuaga con inyección salina estéril tres veces; ii) se crimpa las
- 30 mangueras y se inyecta el medio de cultivo en el envase; iii) se registra la información del producto en el formulario n.º 11,31 y se grapa a la fórmula de la composición; iv) se lleva a cabo un ensayo de LAL usando una dilución 1:20; v) se mantiene en cuarentena durante 14 días y se comprueba diariamente la presencia o ausencia de crecimiento; vi) se registran todos los resultados de cultivo en el formulario de informe de cultivo y en el registro de cultivos microbianos.

- 35 Betageri *et al.* (Betageri, G. V. et al. Enhancement of dissolution of glibenclamide by solid dispersion and

- lyophilization techniques, Int. J. Pharm. 126, 155-160 (1995)) evaluaron el incremento de la solubilidad de la glibenclamida primero mediante adición de diversos polietilenglicoles (PEG) y, a continuación, mediante diversas formas de PEG más liofilización; Betageri no liofilizó la glibenclamida por sí sola y los procedimientos se llevaron a cabo a pH 7,4 en soluciones tamponadas. Se encontró que la glibenclamida-PEG era más soluble que la glibenclamida por sí sola. Se debe señalar que todas las formulaciones de Betaregi implican uno o más PEG y que las concentraciones son muy bajas.

### **Liofilización**

- 10 La liofilización es un término que se usa para describir procedimientos y acciones que proporcionan materiales secos, tales como polvos, a partir de líquidos que contienen sólidos o materiales disueltos mediante secado por congelación (se congela un líquido que contiene material disuelto o en suspensión y se seca mientras se congela por sublimación) para proporcionar un sólido seco que contiene el material disuelto o en suspensión en forma sólida. Habitualmente, en la liofilización se usan soluciones acuosas, aunque también se pueden usar soluciones mixtas de
- 15 agua/solvente y otras soluciones líquidas. Por ejemplo, un material biológico se puede liofilizar a partir de una solución o suspensión en la que esté mezclado con agentes protectores. A continuación, tal solución o suspensión se puede congelar y posteriormente deshidratar mediante sublimación. Opcionalmente, la sublimación puede ir seguida de etapas posteriores de secado.
- 20 Muchos materiales y productos químicos pueden estar liofilizados. Por ejemplo, se pueden liofilizar productos químicos diluidos, entre los que se incluyen moléculas orgánicas tales como fármacos, hormonas, proteínas, ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN y ARN), lípidos, carbohidratos u otras moléculas, para obtener una forma seca de un producto químico o mezcla de productos químicos. Las muestras biológicas también se pueden liofilizar. Habitualmente, entre los procedimientos de liofilización se incluye el secado por congelación de una solución o
- 25 suspensión líquida para obtener un residuo seco que contiene una alta concentración de los compuestos disueltos o en suspensión. En algunos casos, el sólido obtenido por liofilización puede ser o incluir una sal.

- Mediante los procedimientos de liofilización se obtienen sólidos, tales como polvos, películas secas o tortas. Si se desea, se pueden obtener partículas pequeñas a partir de tales polvos, películas o tortas mediante procedimientos
- 30 tales como la molienda o descamación.

Sin embargo, algunos procedimientos de liofilización se pueden mejorar.

- Además, algunos materiales pueden ser difíciles de liofilizar. Algunos materiales, entre los que se incluyen
- 35 moléculas orgánicas útiles en aplicaciones farmacéuticas y como medicamentos, son difíciles de disolver o suspender en una solución, en particular, en soluciones acuosas de pH neutro o casi neutro o en soluciones acuosas tamponadas.

- Por tanto, existe una necesidad de mejores procedimientos de liofilización de materiales, que sean adecuados para
- 40 un rango más amplio de materiales que los procedimientos de los que se dispone actualmente y para determinados materiales y tipos de materiales deseados.

### **RESUMEN DE LA INVENCION**

- 45 En el presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan soluciones y formulaciones liofilizadas de compuestos de interés. Frecuentemente, los compuestos de interés son compuestos que son poco solubles a valores de pH bajos y medios, pero que son más solubles a valores de pH superiores. Con los procedimientos, composiciones y kits que se proporcionan en el presente documento se obtienen formulaciones farmacéuticamente aceptables, entre las que se incluyen soluciones y formulaciones liofilizadas, que resuelven los
- 50 problemas de baja solubilidad y baja estabilidad asociados a las formulaciones farmacéuticas de compuestos que son poco solubles a valores de pH medios y bajos.

- Compuestos de interés pueden ser, por ejemplo, los compuestos de sulfonilurea, los compuestos bloqueadores de los canales iónicos, los compuestos esteroideos y otros compuestos que tengan actividad farmacéutica. Por
- 55 ejemplo, en el presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan formulaciones liofilizadas de compuestos de sulfonilurea. En un ejemplo adicional del presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan formulaciones liofilizadas de compuestos bloqueadores de los canales iónicos. En un ejemplo adicional más del presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan formulaciones liofilizadas de compuestos de sulfonilurea
- 60 junto con compuestos esteroideos. En otro ejemplo adicional más del presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan formulaciones liofilizadas de compuestos de sulfonilurea junto con compuestos bloqueadores de los canales iónicos y/o compuestos esteroideos. En otro ejemplo del presente documento se describen procedimientos, composiciones y kits que proporcionan formulaciones liofilizadas de compuestos de sulfonilurea y/o compuestos bloqueadores de los canales iónicos, opcionalmente, junto con un

compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente.

En el presente documento se proporcionan procedimientos de liofilización de compuestos a partir de soluciones líquidas y productos que comprenden sólidos liofilizados obtenidos a partir de tales soluciones líquidas liofilizadas.

5 En ciertas formas de realización, las moléculas orgánicas hidrófobas se disuelven en soluciones acuosas y se liofilizan para obtener composiciones sólidas que contienen altas concentraciones de las moléculas orgánicas hidrófobas. En ciertas formas de realización, estas composiciones sólidas que contienen altas concentraciones de moléculas orgánicas hidrófobas son estables y adecuadas para su almacenamiento, por ejemplo, adecuadas para su almacenamiento durante periodos de tiempo largos. Tal almacenamiento puede ser en condiciones ambientales, 10 puede ser bajo temperatura controlada, puede ser bajo humedad controlada u otra condición o conjunto de condiciones; se puede almacenar en un envase sellado (por ejemplo, una botella o frasco con una tapa extraíble, un tubo, una cápsula, un comprimido, un vial u otro envase) y puede estar en un envase sellado bajo un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón, helio u otro gas inerte) o en otro envase con o sin otro compuesto o elemento en el envase.

15 Entre las sulfonilureas y otros compuestos activos en los receptores de sulfonilurea (SUR) se incluyen muchos productos químicos que pueden ser difíciles de disolver o suspender en una solución acuosa. Entre las sulfonilureas y otros compuestos activos en los SUR se incluyen la glibenclamida (también conocida como gliburida), tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, el midaglizol, LY397364, LY389382, la gliclazida, glimepirida y otros fármacos o 20 metabolitos de fármacos que interactúan con los SUR. Entre otros compuestos que también pueden exhibir problemas similares de disolución, y que pueden ser adecuados para su uso en la puesta en práctica de las formas de realización de la invención, se incluyen los compuestos denominados en el presente documento compuestos "bloqueadores de los canales iónicos", tales como, por ejemplo, el pinkolant, el ácido flufenámico, el ácido mefanámico, el ácido niflúmico, el rimonabant y el SKF 9635. Además, los esteroides y derivados de esteroides y 25 compuestos relacionados también se pueden liofilizar siguiendo las formas de realización de los procedimientos de la invención; entre tales esteroides y derivados de esteroides y compuestos relacionados se incluyen, sin limitación, el estrógeno, el estradiol, la estrona, el estriol, la genisteína, el dietiestilbestrol, el coumestrol, la zeaxalenona, el estrógeno no esteroideo y los fitoestrógenos. Además, en las formas de realización de los procedimientos y composiciones que tienen características de la invención, se pueden liofilizar soluciones mixtas, que contienen 30 combinaciones de estos compuestos o estos compuestos en combinación con otros compuestos. Además, entre las soluciones y formulaciones liofilizadas que tienen características de la invención se pueden incluir compuestos que actúan para mantener, o ayudar a mantener, niveles adecuados de glucosa en sangre, o que actúan para elevar, o ayudar a elevar, los niveles de glucosa en sangre, preferentemente para mantener o elevar los niveles de glucosa en la sangre de un sujeto con niveles fisiológicos normales o casi normales. Entre tales compuestos se incluyen, por 35 ejemplo, la glucosa misma, otros carbohidratos, el glucagón y otros compuestos y combinaciones de los mismos.

Tal y como se describe en el presente documento, de ese modo, la glucosa se puede incluir en soluciones y formulaciones liofilizadas que tengan las características de la invención como un elemento que tiene actividad farmacéutica y también se puede incluir en soluciones y formulaciones liofilizadas que tengan las características de 40 la invención para fines distintos de como elemento que tiene actividad farmacéutica.

Por tanto, la glucosa, que tiene actividad fisiológica y puede actuar como un elemento farmacéuticamente activo de soluciones y formulaciones liofilizadas que tengan las características de la invención, también se puede incluir en 45 soluciones y formulaciones liofilizadas que tengan las características de la invención para fines distintos de sus efectos fisiológicos. Por ejemplo, la glucosa se puede incluir, y se puede hablar de ella en el presente documento como un compuesto "inerte farmacéuticamente" o un compuesto "sustancialmente inerte farmacéuticamente". Tal referencia a la glucosa reconoce, por ejemplo, sus propiedades osmóticas, espesantes u otras propiedades además de su actividad farmacéutica. Se debe entender que la glucosa es un elemento que se puede incluir en el presente documento tanto donde se habla de ingredientes activos como donde se habla de ingredientes sustancialmente 50 inertes farmacéuticamente.

Además, las soluciones y formulaciones liofilizadas que tiene características de la invención pueden incluir compuestos que son sustancialmente inertes farmacéuticamente. Tal y como se usan en el presente documento, entre los compuestos que son "sustancialmente inertes farmacéuticamente" se incluyen azúcares tales como 55 glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbitol, lactosa, sucrosa, trehalosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares; sales tales como cloruro sódico, cloruro potásico y otros compuestos que se pueden usar en soluciones farmacéuticas con poco o ningún efecto sobre la actividad farmacológica de un ingrediente activo, pero que pueden tener efectos sobre, por ejemplo, la osmolaridad de la solución en la que están incluidos los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente. Téngase en cuenta 60 que la designación de la glucosa como compuesto "sustancialmente inerte farmacéuticamente" es únicamente para facilitar su referencia; la glucosa tiene actividad fisiológica y se puede incluir para actividad farmacéutica al mismo tiempo que, o además de, resultar útil como compuesto "sustancialmente inerte farmacéuticamente".

Por tanto, por ejemplo, en las formas de realización, las soluciones y procedimientos adecuados para la puesta en

práctica de la invención pueden incluir soluciones, formulaciones liofilizadas y kits que incluyan soluciones y/o formulaciones liofilizadas de glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zcaralenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant, SKF 9635 y combinaciones de los mismos. Además, las soluciones y procedimientos adecuados para la puesta en práctica de la invención pueden incluir soluciones, formulaciones liofilizadas y kits que incluyan soluciones y/o formulaciones liofilizadas de glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant, SKF 9635 y combinaciones de los mismos en las que uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente estén también presentes en la solución, formulación liofilizada o kit.

Los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas pueden incluir las etapas de: a) preparación de soluciones acuosas de un compuesto de interés en ausencia de tampón o en presencia de un tampón débil (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 mM); b) ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; y c) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Se entiende que el término "compuesto de interés", tal y como se usa en el presente documento, puede ser cualquiera de los compuestos mencionados en el párrafo anterior y puede incluir mezclas y combinaciones de más de un compuesto, y puede incluir mezclas y combinaciones que incluyan uno o más de, por ejemplo, los compuestos mencionados en el párrafo anterior. Por ejemplo, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen la preparación de soluciones acuosas de glibenclamida en ausencia de tampón y el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad de la glibenclamida. En un ejemplo adicional, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas pueden incluir las etapas de preparación de soluciones acuosas de glibenclamida y otro compuesto tal como, por ejemplo, pinkolant, en ausencia de tampón y ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad de la glibenclamida. El ajuste del pH de la solución a valores de pH elevados se puede conseguir usando hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, hidróxido de magnesio u otro agente adecuado para incrementar el pH de una solución acuosa. Una vez que el compuesto de interés (o mezcla de compuestos) se ha disuelto, el pH de la solución se puede, opcionalmente, reducir, por ejemplo, mediante adición de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético u otro ácido. La solución resultante, preparada mediante cualquiera de los procedimientos opcionales y que tiene cualquiera de las composiciones opcionales de las que se habla en el presente documento, se puede secar por congelación de forma efectiva para obtener un sólido liofilizado. El líquido reconstituido puede tener un pH inferior al de la solución preliofilizada debido al procedimiento de liofilización, con el compuesto o compuestos retenidos en solución a pesar de su pH inferior.

Los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas pueden incluir las etapas de: a) adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón; b) ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; c) adición de cantidades adicionales de un compuesto de interés; y d) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas también pueden incluir las etapas de: a) adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón; b) ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; c) adición de cantidades adicionales de un compuesto de interés; d) repetición de las etapas a), b) y c) una o más veces, según sea necesario, para conseguir una concentración del compuesto de interés en la solución acuosa deseada o máxima; y d) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.

Los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas pueden incluir las etapas de: a) adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón o en presencia de un tampón débil (menos de aproximadamente 2 mM); b) ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; c) permitir que el líquido se asiente durante un periodo suficiente para que se reduzca el pH; d) ajuste adicional del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; y e) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas también pueden incluir las etapas de: a) adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón; b) ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; c) permitir que el líquido se asiente durante un periodo suficiente para que se reduzca el pH; d) ajuste adicional del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; c) repetición de las etapas a), b), c) y d) una o más veces según sea necesario, para conseguir una concentración del compuesto de interés en la solución acuosa deseada o máxima; y f) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.

El pH se puede medir en cualquiera de las etapas anteriormente citadas, una sola vez o múltiples veces. El pH se puede ajustar en cualquiera de las etapas anteriormente citadas, una sola vez o múltiples veces. Un compuesto de

interés se puede añadir al agua, o a una solución acuosa que contenga el compuesto de interés, en ausencia de tampón, una sola vez o múltiples veces. Un compuesto de interés se puede añadir al agua de pH elevado, o a una solución acuosa de pH elevado, o a una solución acuosa de pH elevado que contenga el compuesto de interés, en ausencia de tampón, una sola vez o múltiples veces.

5

Por tanto, en las formas de realización de los procedimientos, composiciones y kits de la invención, las soluciones, formulaciones liofilizadas y kits que incluyen tales soluciones y formulaciones liofilizadas pueden contener, por ejemplo, sulfonilureas y otros compuestos activos en los SUR tales como la glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, el midaglizol, LY397364, LY389382, la gliclazida, glimepirida y otros fármacos o metabolitos que interactúan con los SUR; pueden incluir bloqueadores de los canales iónicos tales como, por ejemplo, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635; pueden incluir estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos u otros compuestos esteroideos; y pueden también incluir uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente tales como, por ejemplo, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares, cloruro sódico, cloruro potásico u otro compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente.

En formas de realización particulares adicionales, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen a) la preparación, en ausencia de tampón, de soluciones acuosas de un compuesto de interés junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente; b) el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; y c) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Por ejemplo, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen la preparación de soluciones acuosas de glibenclamida y manitol en ausencia de tampón y el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad de los compuestos de glibenclamida y manitol. En un ejemplo adicional, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen la preparación de soluciones acuosas de glibenclamida y otro compuesto en ausencia de tampón y el ajuste del pH a valores elevados (por ejemplo, pH de 8, 9, 10 u 11) con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés. El ajuste del pH de la solución a un valor de pH elevado se puede conseguir usando hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, hidróxido de magnesio u otro agente adecuado para incrementar el pH de una solución acuosa. Una vez que el compuesto de interés (o mezcla de compuestos) se ha disuelto, el pH de la solución se puede, opcionalmente, reducir, por ejemplo, mediante adición de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético u otro ácido. La solución resultante, que contiene un compuesto de interés junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, preparada mediante cualquiera de los procedimientos opcionales y que tenga cualquiera de las composiciones opcionales de las que se habla en el presente documento, se puede secar por congelación de forma efectiva para obtener un sólido liofilizado.

En formas de realización adicionales, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen a) la preparación, en presencia de un tampón, de soluciones acuosas de un compuesto de interés (que puede comprender una mezcla de compuestos de interés), b) el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés; y c) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Una vez que el compuesto de interés se ha disuelto, el pH de la solución se puede, opcionalmente, reducir, por ejemplo, mediante adición de ácido. La solución resultante, que contiene un compuesto de interés junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, preparada mediante cualquiera de los procedimientos opcionales y que tiene cualquiera de las composiciones opcionales de las que se habla en el presente documento, se puede secar por congelación de forma efectiva para obtener un sólido liofilizado.

En formas de realización adicionales, los procedimientos de liofilización de compuestos en soluciones líquidas incluyen a) la preparación, en presencia de un tampón, de soluciones acuosas de un compuesto de interés (que puede comprender una mezcla de compuestos de interés) junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, b) el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto de interés y c) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Una vez que el compuesto de interés se ha disuelto, el pH de la solución se puede, opcionalmente, reducir, por ejemplo, mediante adición de ácido. La solución resultante, que contiene un compuesto de interés junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, preparada mediante cualquiera de los procedimientos opcionales y que tiene cualquiera de las composiciones opcionales de las que se habla en el presente documento, se puede secar por congelación de forma efectiva para obtener un sólido liofilizado.

Los kits que tienen las características de la invención pueden incluir soluciones líquidas de compuestos de interés, y/o soluciones líquidas de mezclas de compuestos de interés, y/o soluciones líquidas de compuestos de interés junto con uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente, y pueden incluir instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. Por ejemplo, las instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas pueden incluir instrucciones para el secado por congelación de tales soluciones con el fin de obtener una formulación liofilizada del compuesto o compuestos de interés. Alternativamente, o además, los kits que tienen las características de la invención pueden incluir formulaciones liofilizadas de compuestos de interés, y/o formulaciones liofilizadas de mezclas de compuestos de interés, y/o formulaciones liofilizadas de compuestos de interés junto con

- uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente, y pueden incluir instrucciones para el uso de tales formulaciones liofilizadas. Por ejemplo, las instrucciones para el uso de tales formulaciones liofilizadas pueden incluir instrucciones para la reconstitución de tales formulaciones liofilizadas para obtener soluciones, preferentemente soluciones estériles, adecuadas para su uso en investigación y/o en aplicaciones farmacéuticas,
- 5 Los kits pueden incluir en viales independientes un ajustador de pH o ajustadores de pH que sean capaces de reducir el pH de la solución reconstituida, donde un "ajustador de pH" es un compuesto capaz de modificar el pH de una solución acuosa (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, ácido clorhídrico u otros compuestos efectivos a la hora de modificar el pH de una solución acuosa).
- 10 Las soluciones, formulaciones, liofilizados y procedimientos de fabricación de los mismos, tal y como se describen en el presente documento, son útiles para la obtención de, por ejemplo, materiales que se pueden usar como medicamentos, y para la preparación de medicamentos, para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones. Las soluciones, formulaciones y liofilizados de sulfonilurea y los procedimientos de fabricación de los mismos se pueden usar como medicamentos, y para la preparación de medicamentos, para el tratamiento de, por
- 15 ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos cerebrales, lesiones de la médula espinal, isquemia (cerebral, de la médula espinal, miocárdica y de otros órganos) y cualquier otra enfermedad o afección en la que las células puedan expresar un canal no selectivo sensible al SUR1 tal como el canal NC<sub>Ca-ATP</sub>. Las soluciones, formulaciones y liofilizados de sulfonilurea y los procedimientos de fabricación de los mismos se pueden usar como medicamentos, y para la preparación de medicamentos, para el tratamiento, por ejemplo, diabetes, para el tratamiento de
- 20 enfermedades o afecciones que afecten a los canales K<sub>ATP</sub> o que se puedan tratar mediante modulación de los canales K<sub>ATP</sub>, y otras afecciones. Por consiguiente, los materiales descritos en el presente documento proporcionan medicamentos y tratamientos mejorados, y los procedimientos descritos en el presente documento proporcionan procedimientos mejorados para fabricación de medicamentos y el tratamiento de pacientes.
- 25 Formas de realización adicionales se refieren a un polvo de glibenclamida liofilizado sustancialmente libre de tampón y que incluye uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente. En ciertos casos, los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente son, independientemente, un azúcar o una sal. En ciertos casos, los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente son, independientemente, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa, cloruro sódico o cloruro potásico. En ciertos casos, uno de
- 30 los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es manitol. En ciertos casos, el polvo incluye solo un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, que es un azúcar o una sal. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol. En ciertos casos, la cantidad de tampón es inferior al 1 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de tampón es inferior al 0,1 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es inferior al 10 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de compuestos
- 35 sustancialmente inertes farmacéuticamente es inferior al 5 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/p y el 6 % p/p. En ciertos casos, la glibenclamida tiene una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 0,01 mg/mL a 20 °C en una solución acuosa que tenga un pH de 7. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es el manitol aportado por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de
- 40 aproximadamente 3 mg/100mL (3 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es glucosa; en ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es la glucosa aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de aproximadamente 3 mg/100mL (3 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a
- 45 aproximadamente 10 mg/100mL (10 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es cloruro sódico o cloruro potásico.
- En ciertos casos, el polvo de glibenclamida liofilizado está sustancialmente libre de agentes mejoradores de la solubilidad de la glibenclamida. Entre los agentes representativos que pueden mejorar la solubilidad de la
- 50 glibenclamida se incluyen la ciclodextrinas y los polímeros solubilizantes tales como el polietilenglicol. En ciertos casos, el polvo de glibenclamida liofilizado contiene menos del 1 % p/p de agentes mejoradores de la solubilidad de la glibenclamida. En ciertos casos, el polvo de glibenclamida liofilizado contiene menos del 0,1 % p/p o menos del 0,01 % p/p de agentes mejoradores de la solubilidad de la glibenclamida.
- 55 Formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica sólida que consiste esencialmente en un polvo de glibenclamida liofilizado, una base de metal alcalino y, opcionalmente, un agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente seleccionado del grupo que consiste en monosacáridos y disacáridos. En ciertos casos, la base de metal alcalino es hidróxido sódico o hidróxido potásico y el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbitol, lactosa,
- 60 trehalosa o sucrosa. En ciertos casos, el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol. En ciertos casos, la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/p y el 6 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de base de metal alcalino es inferior al 10 % p/p. En ciertos casos, la cantidad de base de metal alcalino es inferior al 5 % p/p.

- Formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica que comprende un polvo de glibenclamida liofilizado y otro compuesto farmacéuticamente activo, composición que está sustancialmente libre de tampón. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo es 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, 5 tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant o SKF 9635. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo es 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida o glimepirida.
- 10 Formas de realización adicionales se refieren a un método de liofilización de un compuesto, que comprende: a) la preparación de una solución acuosa de un compuesto en ausencia de tampón, b) el ajuste del pH a valores superiores a aproximadamente 8 con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto y c) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. En ciertos casos, el pH es superior a aproximadamente 9. En ciertos casos, el pH es superior a aproximadamente pH 10. En ciertos casos, la
- 15 concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 0,5 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 1 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 2 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 4 mg/mL. En ciertos casos, el compuesto es glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, 20 tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant o SKF 9635. En ciertos casos, el compuesto es glibenclamida. Formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica acuosa que comprende polvo de glibenclamida liofilizado, agua, una sal de metal alcalino
- 25 y un agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente seleccionado del grupo que consiste en un monosacárido y un disacárido, composición que contiene menos del 1 % p/v de un agente tamponador.

- En ciertos casos, la sal de metal alcalino es cloruro sódico o cloruro potásico y el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbitol, lactosa, trehalosa o sucrosa. En
- 30 ciertos casos, el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol. En ciertos casos, la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/v y el 15 % p/v. En ciertos casos, la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/v y el 6 % p/v. En ciertos casos, la cantidad de sal de metal alcalino es inferior al 5 % p/v. En ciertos casos, el pH de la composición es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. En ciertos casos, el pH de la
- 35 composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0. En ciertos casos, la osmolaridad de la composición es de 200 mOsm a 400 mOsm. En ciertos casos, la osmolaridad de la composición es de 250 mOsm a 330 mOsm. En ciertos casos, la composición además comprende glucosa en una cantidad del 2 % p/v al 10 % p/v. En ciertos casos, el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es glucosa.

- 40 En ciertas formas de realización, las composiciones descritas en el presente documento incluyen glucosa o un carbohidrato relacionado, glucagón o una combinación de los mismos. La glucosa o un carbohidrato relacionado, el glucagón o una combinación de los mismos pueden servir como excipientes. En ciertas formas de realización, la glucosa o carbohidrato relacionado, el glucagón o una combinación de los mismos pueden estar presentes en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto terapéutico y/o un beneficio terapéutico junto con el compuesto de
- 45 sulfonilurea. Por ejemplo, la coadministración de una sulfonilurea con una cantidad terapéuticamente efectiva de glucosa o un carbohidrato relacionado, glucagón o una combinación de los mismos puede ser útil y/o efectiva para mantener los niveles adecuados de glucosa sérica en la sangre de un paciente al que se administre la formulación. Niveles adecuados de glucosa en sangre son, por ejemplo, los que se encuentran dentro del rango de aproximadamente 60 mg/dl (miligramos por decilitro) a aproximadamente 150 mg/dl (desde aproximadamente
- 50 3,3 mM (milimoles por litro) hasta aproximadamente 8 mM de glucosa). Por tanto, cuando la glucosa o un carbohidrato relacionado, el glucagón o combinaciones de los mismos se combinan además con un compuesto de sulfonilurea, se pueden administrar de forma combinada para mantener la glucosa sérica dentro de este rango a la vez que proporcionan los beneficios terapéuticos de los compuestos de sulfonilurea.

- 55 Por ejemplo, tal y como se describe en la patente US7285574, la administración de compuestos de sulfonilurea a un sujeto con necesidad de los mismos puede ser útil y/o efectiva para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y/o hipoxia/isquemia, reducir el daño causado por el accidente cerebrovascular y/o hipoxia/isquemia (por ejemplo, reducir la presión intracraneal, reducir la muerte celular, reducir el tamaño del accidente cerebrovascular y/o reducir la lesión de la médula espinal, etc.). Una cantidad adecuada de glucosa, carbohidrato relacionado, glucagón o
- 60 combinación de los mismos comprende una cantidad que mantiene un nivel razonable de glucosa en la sangre del paciente, por ejemplo, la cantidad de glucosa, carbohidrato relacionado, glucagón o una combinación de los mismos mantiene un nivel de glucosa en sangre de al menos aproximadamente 60 mg/dl, más preferentemente, es efectiva para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango aceptable, tal como, por ejemplo, entre aproximadamente 60 mg/dl y aproximadamente 150 mg/dl. Por tanto, la cantidad de glucosa, carbohidrato

relacionado, glucagón o una combinación de los mismos es útil y/o efectiva para evitar que el sujeto sufra hipoglucemia.

En ciertas formas de realización, las formulaciones que tienen características de la invención pueden incluir un compuesto o compuestos de sulfonilurea en combinación con un agente terapéutico adicional, tal como un activador tisular del plasminógeno (tPA) o un compuesto funcionalmente relacionado, aspirina, estatinas, diuréticos, warfarina, Coumadin, manitol, etc. Formas de realización adicionales pueden incluir formulaciones que incluyen a) un compuesto o compuestos de sulfonilurea, b) un agente trombolítico y c) glucosa, un carbohidrato relacionado, glucagón o una combinación de los mismos.

Formas de realización adicionales se refieren a un método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en accidente cerebrovascular, hinchazón de las células neuronales, lesiones por traumatismo cerebral, lesiones de la médula espinal, isquemia orgánica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, sepsis y diabetes, que comprende la administración intravenosa a un paciente con necesidad de la misma de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica acuosa descrita en el presente documento. En ciertos casos, el trastorno es un accidente cerebrovascular. En ciertos casos, el paciente es un humano. En ciertos otros casos, el trastorno es un accidente cerebrovascular, isquemia, hipoxia/isquemia, lesión de la médula espinal, traumatismo cerebral u otra lesión cerebral. En ciertas formas de realización, la composición administrada al paciente comprende un compuesto de sulfonilurea y, opcionalmente, glucosa, un carbohidrato relacionado con la glucosa, glucagón o una combinación de los mismos. En formas de realización adicionales, tales formulaciones pueden comprender a) un compuesto o compuestos de sulfonilurea, b) glucosa, un carbohidrato relacionado con la glucosa, glucagón o una combinación de los mismos y c) otro agente terapéutico. En ciertos casos, la glucosa, el carbohidrato relacionado con la glucosa, el glucagón o una combinación de los mismos está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente. Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua; agua y alcohol; agua y glucosa; y agua, PEG y alcohol. En ciertos casos, el diluyente es agua y glucosa. En ciertos casos, la glucosa está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 15 % medidas en peso por volumen (p/v). En ciertos casos, el diluyente es una solución de dextrosa al 5 %. Otras formas de realización se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el pH del diluyente es un pH de aproximadamente 7,4 o superior. Otras formas más de realización se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón es inferior a aproximadamente 15 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM.

Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable. Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina. Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina. Formas de realización adicionales se refieren a un vial de polvo de glibenclamida micronizado envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina. Formas de realización adicionales se refieren a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH. Formas de realización adicionales se refieren a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde el pH se ajusta usando NaOH. Formas de realización adicionales se refieren a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde la concentración de glibenclamida es de aproximadamente 1 mg/mL. En ciertos casos, el agente espesante es manitol. En ciertos casos, el pH antes de la liofilización es aproximadamente pH 11,4. En ciertos casos, el material de partida es glibenclamida micronizada. En ciertos casos, el vial está envasado con un vial de diluyente (tamponado o no) con un pH de 7,4-8,0 para añadir al producto anterior después de su reconstitución para reducir el pH.

Formas de realización adicionales se refieren a un kit que comprende: una formulación liofilizada de un compuesto tal y como se ha descrito en el presente documento; una solución de diluyente e instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. En ciertos casos, dicha solución de diluyente se selecciona de entre agua; agua y alcohol; agua y polietilenglicol (PEG); agua y glucosa; y agua, alcohol y PEG. En ciertos casos, la solución de diluyente es agua y glucosa. En ciertos casos, la glucosa está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2 % y

- aproximadamente el 15 % medidas en peso por volumen (p/v). En ciertos casos, el diluyente es una solución de dextrosa al 5 %. En ciertos casos, el diluyente comprende alcohol, donde el alcohol es etanol. En ciertos casos, donde el pH del diluyente es de aproximadamente 7,4 o superior. En ciertos casos, donde el diluyente está tamponado. En ciertos casos, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM. En ciertos casos, donde la concentración de tampón es inferior a aproximadamente 15 mM. En ciertos casos, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM. En ciertos casos, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable.
- 10 Formas de realización adicionales se refieren a una formulación líquida que consiste esencialmente en glibenclamida y agua, formulación que tiene un pH lo suficientemente elevado como para que un cambio en el pH de aproximadamente 1 no provoque que la glibenclamida precipite de la solución. En ciertos casos, la formulación contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tampón. En ciertos casos, la formulación contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tensioactivo. En ciertos casos, la formulación contiene menos de
- 15 aproximadamente el 0,01 % p/v de un cosolvente. En ciertos casos, el pH de la formulación es superior a aproximadamente 9. En ciertos casos, el pH de la formulación es superior a aproximadamente 10. Formas de realización adicionales se refieren a una composición de liofilizado producida mediante liofilización de una de las formulaciones antes descritas. Otras formas de realización adicionales se refieren a una composición farmacéutica líquida producida mediante reconstitución de una composición de liofilizado descrita en el presente documento,
- 20 donde el pH de dicha composición farmacéutica líquida es lo suficientemente elevado como para disolver al menos aproximadamente el 98 % en peso de la composición de liofilizado. En ciertos casos, la composición farmacéutica líquida tiene un pH en el rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, comprende una solución salina y se ha disuelto al menos el 98 % p/v de la glibenclamida.
- 25 Formas de realización adicionales se refieren a una formulación líquida que consiste esencialmente en glibenclamida y agua, formulación que tiene un pH lo suficientemente elevado como para que un cambio en el pH de aproximadamente 1 no provoque que la glibenclamida precipite de la solución, formulación además caracterizada porque la solución es adecuada para su liofilización con el objetivo de formar un liofilizado que se pueda reconstituir y diluir con solución salina para formar una solución que tenga un pH en el rango de aproximadamente 6 a
- 30 aproximadamente 8 y en la que la glibenclamida permanezca disuelta en la solución. Otras formas de realización se refieren a un polvo de glibenclamida liofilizado producido mediante liofilización de una solución líquida que consiste esencialmente en glibenclamida y uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente, solución líquida que tiene un pH superior a 9. En ciertos casos, la solución líquida contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tampón. En ciertos casos, la solución líquida tiene un pH superior a 10.
- 35 Formas de realización adicionales se refieren a una formulación líquida que consiste esencialmente en un agente terapéutico activo y uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente, formulación líquida que tiene un pH superior a 8 y donde el agente terapéutico activo es un ácido débil. En ciertos casos, la formulación líquida contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tampón. En ciertos casos, la formulación líquida
- 40 tiene un pH superior a 9. En ciertos casos, el compuesto activo es un compuesto orgánico que tiene un peso molecular inferior a 500 g/mol y comprende un grupo sulfonilurea. En ciertos casos, el compuesto activo es glibenclamida. Otras formas de realización se refieren a un polvo de glibenclamida liofilizado producido mediante liofilización de la formulación líquida antes descrita.
- 45 Las formulaciones, composiciones y el contenido de los kits tal y como se han descrito en el presente documento son adecuados como formulaciones y composiciones y/o para su uso en la preparación de formulaciones y composiciones farmacéuticas para administración a un paciente con necesidad de las mismas. Por ejemplo, un paciente con necesidad de tratamiento puede ser un paciente con necesidad de tratamiento con una cantidad efectiva de una composición farmacéutica acuosa descrita en el presente documento. Un paciente con necesidad de
- 50 tratamiento puede ser, por ejemplo, cualquier paciente al que un compuesto de sulfonilurea puede proporcionarle un beneficio terapéutico, entre los que se incluyen, por ejemplo, un paciente que padezca diabetes, isquemia, hemorragia u otro trastorno o afección susceptible de ser tratados con un compuesto de sulfonilurea. Un paciente con necesidad de tratamiento puede ser, por ejemplo, cualquier paciente para el que una combinación de un compuesto de sulfonilurea y un compuesto bloqueador de los canales iónicos pueda proporcionarle un beneficio
- 55 terapéutico. Un paciente con necesidad de tratamiento puede ser, por ejemplo, cualquier paciente para el que una combinación de un compuesto de sulfonilurea y un compuesto bloqueador de los canales iónicos y/o un compuesto esteroideo pueda proporcionarle un beneficio terapéutico. En otro ejemplo, un paciente con necesidad de tratamiento puede ser, por ejemplo, cualquier paciente para el que una combinación de un compuesto de sulfonilurea y/o un compuesto bloqueador de los canales iónicos, junto con un compuesto sustancialmente inerte
- 60 farmacéuticamente pueda proporcionarle un beneficio terapéutico.

Un paciente con necesidad de tratamiento puede ser, por ejemplo, un paciente que padezca diabetes, hemorragia u otro trastorno o afección. Un paciente con necesidad de tratamiento puede ser, por ejemplo, un paciente que padezca isquemia en cualquier órgano, órganos o sistema. Tal sistema puede ser, por ejemplo, el sistema nervioso,

incluyendo una porción del sistema nervioso, o el sistema cardiovascular o una parte del sistema cardiovascular. Tal órgano puede ser, por ejemplo, el cerebro, el corazón, un músculo u otro órgano. Un paciente con necesidad de tratamiento puede ser cualquier paciente que se pueda beneficiar de la administración de las formulaciones, composiciones y/o contenido de los kits descritos en el presente documento. Entre los ejemplos adicionales de

- 5 pacientes con necesidad de tratamiento se incluyen los pacientes que padecen un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en accidente cerebrovascular, hemorragia, hinchazón de las células neuronales, lesión por traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, isquemia orgánica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, sepsis y diabetes.
- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a procedimientos de tramitación de una reclamación bajo una póliza de seguro médico. En general, la tramitación de una reclamación al seguro en materia de cobertura de un tratamiento médico o terapia farmacológica implica la notificación de la compañía de seguros, o cualquier otra entidad, que haya emitido la póliza de seguro contra la que se está presentando la reclamación, de que el tratamiento médico o la
- 15 terapia farmacológica se van a llevar a cabo. A continuación, se toma una determinación sobre si el tratamiento médico o la terapia farmacológica que se van a llevar a cabo están cubiertos por los términos de la póliza. Si están cubiertos, se tramita la reclamación, lo que puede incluir el pago, reembolso o solicitud de una deducción. Por consiguiente, ciertas formas de realización se refieren a un método de tramitación de una reclamación bajo una póliza de seguro médico presentada por un demandante que solicita el reembolso de los costes asociados al
- 20 tratamiento usando una composición o kit descritos en el presente documento, método que comprende: a) la revisión de dicha reclamación; b) la determinación de si dicho tratamiento es reembolsable bajo dicha póliza de seguros y c) la tramitación de dicha reclamación para proceder al reembolso total o parcial de dichos costes.

Por ejemplo, entre las formas de realización de la invención se incluyen procedimientos de tramitación de reclamaciones a un seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de cualquiera de las formulaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento. En formas de realización específicas, los procedimientos

25 emplean un ordenador para dicha tramitación de una reclamación al seguro y/o reembolso por la compra o por la prescripción de cualquiera de las formulaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento. Formas de realización adicionales se refieren a procedimientos de tramitación de reclamaciones a un seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de cualquiera de las formulaciones, composiciones y kits descritos en el

30 presente documento para el tratamiento de un paciente con necesidad de tratamiento.

Tal y como se describe en el presente documento, un método de tramitación de reclamaciones a un seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de cualquiera de las formulaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento puede incluir las etapas de:

- 35 i) recepción de una reclamación al seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de una formulación, composición o kit tal como los descritos en el presente documento; y
- ii) reembolso del tratamiento médico, procedimiento y/o medicamento.
- 40 En una forma de realización adicional, un método de tramitación de reclamaciones a un seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de cualquiera de las formulaciones, composiciones y kits descritos en el presente documento puede incluir las etapas de:
- i) recepción de una reclamación al seguro médico y/o reembolso por la compra o prescripción de una formulación,
- 45 composición o kit tal como los descritos en el presente documento;
- ii) evaluación de la reclamación y
- iii) reembolso del tratamiento médico, procedimiento y/o medicamento.
- 50 En formas de realización de estos procedimientos de tramitación de una reclamación al seguro, cualquiera de las una o más etapas puede implicar el uso de un ordenador; cualquiera de las una o más etapas puede implicar el uso de transferencia electrónica de datos; cualquiera de las una o más etapas puede implicar el uso de un teléfono y/o fax; cualquiera de las una o más etapas puede implicar el uso de correo electrónico y/o un servicio de reparto; y cualquiera de las una o más etapas puede implicar el uso de dispositivos y/o procedimientos de transferencia
- 55 electrónica de fondos.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

- La **Figura 1** muestra la concentración de glibenclamida (mostrada en unidades de mg/mL en el eje vertical)
- 60 representada gráficamente en función del pH en una solución acuosa (2 % de sucrosa en agua, donde "%" significa g/100 mL) y en agua sola.

La **Figura 2** muestra la cantidad de glibenclamida en solución (en mg/mL) a diversos valores de pH, representada gráficamente con las cantidades de glibenclamida en el eje vertical y el pH aumentando de izquierda a derecha a lo

largo del eje horizontal.

La **Figura 3** muestra la cantidad de glibenclamida en solución (en mg/mL) en soluciones salinas, de sucrosa y tamponadas (Britton Robinson) a diversos valores de pH, representada gráficamente con las cantidades de glibenclamida en el eje vertical y el pH aumentando de izquierda a derecha a lo largo del eje horizontal.

La **Figura 4** es una tabla en la que se enumeran los datos de caracterización obtenidos de un estudio de evaluación de la estabilidad de la glibenclamida liofilizada tal y como se describe en el ejemplo 7.

La **Figura 5** es una tabla en la que se enumeran los datos de caracterización obtenidos de un estudio de evaluación de la estabilidad de la glibenclamida liofilizada tal y como se describe en el ejemplo 7.

La **Figura 6** es una tabla en la que se enumeran los datos de caracterización obtenidos de un estudio de evaluación de la estabilidad de la glibenclamida liofilizada tal y como se describe en el ejemplo 7.

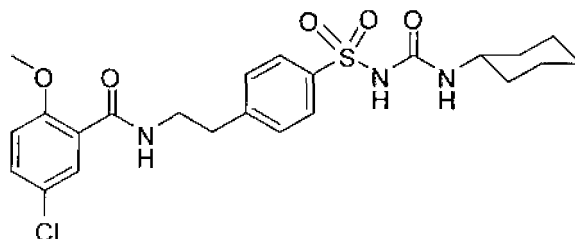
La **Figura 7** es una tabla en la que se enumeran los datos de caracterización obtenidos de un estudio de evaluación de la estabilidad de la glibenclamida liofilizada tal y como se describe en el ejemplo 7.

La **Figura 8** es una tabla en la que se enumeran los datos de caracterización obtenidos de un estudio de evaluación de la estabilidad de la glibenclamida liofilizada tal y como se describe en el ejemplo 7.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se proporcionan procedimientos de liofilización, soluciones adecuadas como material de partida para la liofilización, materiales y formulaciones secas resultantes de la liofilización, entre los que se incluyen polvos, tortas, películas y sales, así como otros procedimientos, materiales y formulaciones.

Un compuesto ejemplar que se puede formular en forma de una solución adecuada para su liofilización de acuerdo con las formas de realización de los procedimientos descritos en el presente documento es la glibenclamida. La glibenclamida (5-cloro-N-[2-[4-(ciclohexilcarbamoilsulfamoil)fenil]etil]-2-metoxi-benzamida; también conocida como gliburida) es un compuesto de sulfonilurea que tiene un peso molecular de 494 g/mol, un pKa de 6,8, un punto de fusión de aproximadamente 169-174 °C y que tiene la estructura química siguiente:



La glibenclamida tiene una solubilidad en agua de 4 mg/mL y una solubilidad en etanol de 5 mg/mL. En consecuencia, la glibenclamida es aproximadamente tres órdenes de magnitud más soluble en etanol que en agua. Los términos "glibenclamida" y "gliburida" están destinados a abarcar tanto el compuesto base libre como las sales básicas farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas formas de realización, la "glibenclamida" y la "gliburida" están presentes sustancialmente en forma de compuesto base libre.

Es conveniente proporcionar soluciones acuosas de glibenclamida y de otros fármacos y compuestos que solo sean moderadamente solubles en soluciones acuosas. Por ejemplo, es conveniente proporcionar soluciones acuosas de glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant, SKF 9635 y combinaciones de los mismos.

Por ejemplo, se pueden preparar soluciones, formulaciones y liofilizados de glibenclamida, entre los que se incluyen soluciones y formulaciones que pueden ser soluciones acuosas de glibenclamida, sin azúcares, sales o tampones; pueden ser soluciones acuosas de glibenclamida que también incluyan un azúcar (por ejemplo, uno o más de entre glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares); pueden ser soluciones acuosas de glibenclamida que también incluyan una sal (por ejemplo, cloruro sódico o cloruro potásico); pueden ser soluciones acuosas de glibenclamida que también incluyan un tampón (por ejemplo, un tampón Britton-Robinson, un tampón fosfato, un tampón "Tris" (que contiene tris(hidroximetil)aminometano), un tampón HEPES (que contiene ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico), u otro tampón). Se entiende que tales soluciones, formulaciones y liofilizados, fabricados a partir de tales soluciones y formulaciones, pueden incluir combinaciones de los anteriores.

Tal y como se ha comentado anteriormente, Rydberg *et al.* informan de formulaciones de glibenclamida en soluciones tamponadas con fosfato. Sin embargo, los intentos del presente inventor de preparar formulaciones similares a las de Rydberg *et al.* revelaron que los liofilizados de glibenclamida tamponados con fosfato no se reconstituían suficientemente. Además, los intentos del presente inventor de replicar la formulación de Schrage *et al.* (tal y como se informó en el estudio Mayo) fueron infructuosos, posiblemente porque la glibenclamida no se disolvía lo suficiente.

Al contrario que los productos liofilizados anteriores, de pH ajustado, que usan estabilizantes del pH o tampones para mantener el pH constante, un aspecto de la invención presenta una formulación de glibenclamida sin agente tamponador, ya que, sorprendentemente, se ha descubierto que tales formulaciones son más adecuadas para su liofilización y posterior reconstitución para fabricar una formulación adecuada para su administración intravenosa. Se ha descubierto que una reducción del pH durante la liofilización de las formulaciones de glibenclamida descritas en el presente documento no afecta negativamente a la capacidad de reconstitución del producto final. Asimismo, la invención solventa la desventaja de ciertas soluciones tamponadas descritas anteriormente, desventaja que consiste en que tales soluciones tamponadas con frecuencia no son adecuadas para su dilución tras la reconstitución para formar soluciones con valores de pH adecuados para infusión intravenosa prolongada (por ejemplo, 1 día, 3 días, 5 días). Cabe señalar que las soluciones muy poco tamponadas (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 mM de agente tamponador) se considera que son susceptibles a la presente invención.

Por consiguiente, en el presente documento se describen nuevos procedimientos y composiciones que proporcionan soluciones acuosas de glibenclamida y de otros fármacos y compuestos que, por el contrario, solo son moderadamente solubles en soluciones acuosas. En los ejemplos siguientes se describen en detalle procedimientos, soluciones, formulaciones, liofilizados y composiciones ejemplares.

La invención, que ha sido descrita en términos generales, se describirá en referencia a las diversas formas de realización descritas a continuación. Las formas de realización descritas a continuación se presentan con el fin de describir además diversos aspectos de la invención y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Un aspecto de la invención se refiere a una formulación adecuada para su liofilización que contiene glibenclamida, uno o más ajustadores del pH y un agente espesante. En ciertos casos, el ajustador del pH es NaOH y el agente espesante es manitol, sucrosa, lactosa o trehalosa. En ciertos casos, la concentración de glibenclamida es 1 mg/mL y el pH es 11,4. En ciertos casos, los ajustadores del pH son NaOH y HCl y el agente espesante es manitol, sucrosa, lactosa o trehalosa. En ciertos casos, la concentración de glibenclamida es 0,2 mg/mL y el pH es 9,4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un vial que contiene el contenido liofilizado de la formulación anterior. En ciertos casos, dicho vial se envasa con un vial de diluyente. En ciertos casos, el diluyente tiene un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior y está tamponado.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una solución adecuada para la liofilización de un fármaco activo en un receptor de sulfonilurea (SUR), que comprende las etapas de: a) preparación de una solución acuosa que tenga un pH de aproximadamente pH 8 o superior; b) adición de un fármaco a la solución acuosa y c) ajuste del pH de la solución resultante para que tenga un pH de aproximadamente 8 o superior; mediante las cuales se obtiene una solución adecuada para la liofilización de un fármaco activo en un receptor de sulfonilurea (SUR). En ciertos casos, el pH es aproximadamente 9 o superior.

Otro aspecto de la invención se refiere a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua; agua y alcohol y agua, PEG y alcohol. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el pH del diluyente es un pH de aproximadamente 7,4 o superior. Otros aspectos más de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de 7,4 o superior y está tamponado. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón es inferior a aproximadamente 15 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM.

Otro aspecto de la invención se refiere a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina. Otros aspectos más de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polvo de glibenclamida sustancialmente libre de tampón. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un polvo de glibenclamida sustancialmente libre de tampón y que incluye un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre un azúcar y una sal. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares, cloruro sódico y cloruro potásico. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es el manitol aportado por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de aproximadamente 3 mg/100mL (3 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es glucosa. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es la glucosa aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de aproximadamente 3 mg/100mL (3 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es un azúcar aportado por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a aproximadamente 10 mg/100mL (10 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es un azúcar aportado por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a aproximadamente 5 mg/100mL (5 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre cloruro sódico y cloruro potásico. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a aproximadamente 10 mg/100mL (10 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a aproximadamente 5 mg/100mL (5 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior o igual a aproximadamente 2 mg/100mL (2 %).

Otro aspecto de la invención se refiere a un polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) sustancialmente libre de tampón y que incluye otro compuesto farmacéuticamente activo. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida y glimepirida. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos y fitoestrógenos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de liofilización de un compuesto, que comprende: a) la preparación de una solución acuosa de un compuesto de interés en ausencia de tampón, b) el ajuste del pH a valores de pH elevados con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto y c) secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.

En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 7,4. En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 8. En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 8,5. En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 9. En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 9,5. En ciertos casos, un valor de pH elevado comprende un valor de pH superior a aproximadamente pH 10. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 0,3 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 0,5 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 1 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 2 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 3 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 4 mg/mL. En ciertos casos, la concentración del compuesto en soluciones que tienen valores de pH elevados es superior a aproximadamente 5 mg/mL. En ciertos casos, el compuesto de interés se selecciona de entre glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no

esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el compuesto de interés comprende más de un compuesto farmacéuticamente activo.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de liofilización de un compuesto que comprende: a) la adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón para obtener una solución acuosa del compuesto de interés; b) el ajuste del pH a valores de pH elevados; c) la adición de una cantidad adicional del compuesto de interés a dicha agua de la solución acuosa del compuesto de interés y d) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un método de liofilización de un compuesto que comprende: a) la adición de un compuesto de interés al agua en ausencia de tampón para obtener una solución acuosa del compuesto de interés; b) el ajuste del pH a valores de pH elevados; c) la adición de una cantidad adicional del compuesto de interés a dicha agua de la solución acuosa del compuesto de interés; d) la repetición de las etapas a), b) y c) una o más veces, según sea necesario, para conseguir una concentración del compuesto de interés en la solución acuosa deseada o máxima y e) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.

En ciertos casos, el compuesto de interés se selecciona de entre glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el compuesto de interés comprende más de un compuesto farmacéuticamente activo. En ciertos casos, la solución acuosa comprende un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre un azúcar y una sal. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares, cloruro sódico y cloruro potásico. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente de la solución acuosa tiene una concentración de aproximadamente 10 mg/100 mL (10 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente de la solución acuosa tiene una concentración de aproximadamente 5 mg/100 mL (5 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente de la solución acuosa tiene una concentración de aproximadamente 3 mg/100 mL (3 %). En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente de la solución acuosa tiene una concentración de aproximadamente 1 mg/100 mL (1 %).

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende: una formulación líquida de un compuesto de interés tal y como se ha descrito en el presente documento e instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un kit que comprende: una formulación líquida de un compuesto de interés tal y como se ha descrito en el presente documento; una solución de diluyente e instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. En ciertos casos, dicha solución de diluyente se selecciona de entre agua; agua y alcohol; agua y polietilenglicol (PEG) y agua, alcohol y PEG. En ciertos casos, la solución de diluyente comprende alcohol, donde el alcohol es etanol. En ciertos casos, el pH del diluyente es un pH de aproximadamente 7,4 o superior. En ciertos casos, el diluyente tiene un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior y está tamponado. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón es inferior a aproximadamente 15 mM. En ciertos casos, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM. En ciertos casos, el diluyente tiene un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un vial de polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un vial de polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) que comprende un tampón. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) que comprende un tampón y que incluye un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre un azúcar y una sal. En ciertos casos, el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre glucosa, fructosa, trehalosa, sucrosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, cloruro sódico y cloruro potásico.

Otro aspecto de la invención se refiere a un polvo de glibenclamida (micronizado o no micronizado) que comprende un tampón y que incluye otro compuesto farmacéuticamente activo. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol,

- coumestrol, zeaxalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida y glimepirida. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635. En ciertos casos, el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona de entre estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zeaxalenona, estrógenos no esteroideos y fitoestrógenos.
- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH. Algunos otros aspectos de la invención se refieren a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde el pH se ajusta usando NaOH. Otros aspectos más de la invención se refieren a un vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde la concentración de glibenclamida es de aproximadamente 1 mg/mL. En ciertos casos, el agente espesante es manitol. En ciertos casos, el pH antes de la liofilización es aproximadamente pH 11,4. En ciertos casos, el material de partida es glibenclamida micronizada. En ciertos casos, envasada con un vial de diluyente (tamponado o no) con un pH de 7,4-8,0 para añadir al producto anterior después de su reconstitución para reducir el pH.

### **Definiciones**

- 20 Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se definen varios términos y frases. Tal y como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a organismos que van a ser tratados mediante los procedimientos de la presente invención. Entre tales organismos se incluyen preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y más preferentemente se incluyen los humanos.
- 25 Tal y como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) que es suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Una cantidad efectiva se puede administrar en una o más administraciones, aplicaciones o dosis y no pretende limitarse a una formulación o vía de administración concreta. Tal y como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, mejora o eliminación, que tiene como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares o que mejora un síntoma de los mismos.
- 30 Tal y como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un vehículo, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para su uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*. Tal y como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a vehículos farmacéuticos estándar, tales como soluciones salinas, agua, emulsiones (por ejemplo, tales como emulsiones de aceite/agua o agua/aceite) y diversos tipos de agentes humectantes. En ciertos casos, las composiciones pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para consultar ejemplos de vehículos, estabilizantes y adyuvantes. (Véase, *por ejemplo*, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]).
- 40 Tal y como se usa en el presente documento, el término "sal básica farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de las sales básicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo activo del mismo. Como bien saben los expertos en la materia, las "sales" de los compuestos de la presente invención pueden proceder de bases orgánicas o inorgánicas. Entre los ejemplos de bases se incluyen, pero no se limitan a, los hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), los hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), el amoníaco y los compuestos de fórmula  $NW_4^+$ , donde W es un alquilo  $C_{1-4}$ , y similares.

### **EJEMPLOS**

- 55 La invención, que ya se ha descrito en términos generales, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los ejemplos siguientes, que se incluyen únicamente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y formas de realización de la presente invención y no pretenden limitar la invención.

**EJEMPLO 1: Glibenclamida liofilizada**

| TABLA 3.                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                               | Formulación de baja concentración                                                                                                                                                               | Formulación de alta concentración                                                                                                                                |
| Concentración de glibenclamida                                                                                                                                                                                                | 0,2 mg/mL (0,1 mg/mL para agente espesante NaCl) (0,05 a 0,4 mg/mL)                                                                                                                             | 1,0 mg/mL (0,4 a 8 mg/mL)                                                                                                                                        |
| pH antes de la liofilización                                                                                                                                                                                                  | 9,4 (7+)                                                                                                                                                                                        | 11,4 (11+)                                                                                                                                                       |
| Agentes espesantes                                                                                                                                                                                                            | Lactosa (NaCl, sucrosa, manitol, trehalosa)                                                                                                                                                     | Manitol (Sucrosa, lactosa, trehalosa. Sin NaCl)                                                                                                                  |
| Agente espesante % (p/v)                                                                                                                                                                                                      | 2 % (1 %+)                                                                                                                                                                                      | 3 % (1 %+)                                                                                                                                                       |
| Ajustes de pH                                                                                                                                                                                                                 | Se comienza la composición elevando el pH a 11,3 usando NaOH, se añade la glibenclamida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11,3 regularmente. A continuación, se reduce a 9,4 con HCl | Se comienza la composición elevando el pH a 11,3 usando NaOH, se añade la glibenclamida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11,3 regularmente. Sin HCl. |
| Tampón                                                                                                                                                                                                                        | Sin tampón                                                                                                                                                                                      | Sin tampón                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                               | (o puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                                                        | (o puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                         |
| Reconstitución                                                                                                                                                                                                                | WFI (agua para inyectables)                                                                                                                                                                     | WFI                                                                                                                                                              |
| pH después de la reconstitución                                                                                                                                                                                               | 8,4 a 9,4 (puede caer hasta tan bajo como 7 y seguir siendo posible la reconstitución)                                                                                                          | 10 a 11,4                                                                                                                                                        |
| Dilución para bolo                                                                                                                                                                                                            | Dilución 1:1 con solución salina al 0,9 % (1:1 +)                                                                                                                                               | Dilución 1:10 con solución salina al 0,9 % (1:1 +)                                                                                                               |
| Dilución para infusión                                                                                                                                                                                                        | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                                                         | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                          |
| Solventes                                                                                                                                                                                                                     | Ninguno (o PEG o alcohol)                                                                                                                                                                       | Ninguno (o PEG o alcohol)                                                                                                                                        |
| Variaciones intentadas con éxito                                                                                                                                                                                              | 0,25 mg/mL, pH 9,5 y pH 10,5<br>0,20 mg/mL, pH 9,5 y pH 10,5<br>0,1 mg/mL, pH 9,5 y pH 10,5                                                                                                     | 0,5 mg/mL, pH 11,3                                                                                                                                               |
| Importante: los rangos o alternativas se muestran entre paréntesis. En "agua para inyectables" se incluyen el agua purificada, esterilizada, filtrada y otras aguas adecuadas y seguras para su administración a un paciente. |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                  |

**EJEMPLO 2A: Estudios de solubilidad usando glibenclamida micronizada**

## 5 Sucrosa

Se preparó glibenclamida micronizada en sucrosa al 2 % (como representante de la glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos y disacáridos) en agua,

- 10 tal y como se registra en la columna izquierda de la Tabla 4. Además, se preparó glibenclamida micronizada en agua sin agente espesante (véase la columna derecha de la Tabla 4). Estas fueron soluciones no tamponadas, de modo que 1) el pH se ajustó al valor objetivo, a continuación 2) se añadió la glibenclamida (lo cual disminuyó el pH) y, a continuación, 3) se reajustó el pH hasta el valor objetivo. Esto se hizo reiteradamente hasta que el pH fue estable.

15

| <b>TABLA 4: Soluciones de glibenclamida (GLB)</b> |           |             |           |
|---------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| <b>Sucrosa</b>                                    |           | <b>Agua</b> |           |
| pH                                                | GLB mg/ml | pH          | GLB mg/ml |
| 7,45                                              | 0,051     | 7,36        | 0,019     |
| 7,50                                              | 0,099     | 7,55        | 0,096     |
| 8,24                                              | 0,310     | 8,65        | 0,799     |
| 8,66                                              | 1,069     | 8,73        | 0,087     |
| 9,16                                              | 2,608     | 9,13        | 0,205     |
| 9,53                                              | 3,060     | 9,57        | 3,968     |
| 9,74                                              | 4,103     | 10,28       | 4,871     |
| 11,30                                             | 3,416     | 11,19       | 4,673     |
| 11,23                                             | 3,811     | 11,44       | 4,841     |
| 11,99                                             | 1,904     | 12,27       | 2,513     |

En la Figura 1 se representa gráficamente la concentración de glibenclamida (mostrada en unidades de mg/mL en el eje vertical) en función del pH en una solución acuosa de sucrosa (2 % de sucrosa en agua, donde "%" significa g/100) y en agua sola.

Los resultados para lactosa, manitol y otros azúcares (por ejemplo, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, trehalosa, sorbitol y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos y disacáridos) se considera que son similares a los mostrados para la sucrosa.

#### **Solución salina**

Se preparó y analizó la glibenclamida micronizada en solución salina al 2 % y en solución salina al 0,9 % en agua (véase la Tabla 5). Estas soluciones fueron soluciones no tamponadas, por lo que se usó el método siguiente: 1) se ajustó el pH al valor objetivo, a continuación, 2) se añadió glibenclamida (lo cual disminuyó el pH) y, a continuación, 3) se reajustó el pH hasta el valor objetivo. Esto se hizo reiteradamente hasta que el pH fue estable. "GLB" indica glibenclamida.

**TABLA 5: Soluciones de glibenclamida (GLB).**

| <b>Solución salina al 2 %</b> |           | <b>Solución salina al 0,9 %</b> |           |
|-------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| pH                            | GLB mg/ml | pH                              | GLB mg/ml |
| 7,24                          | 0,012     |                                 |           |
| 7,97                          | 0,028     |                                 |           |
| 8,34                          | 0,087     | 8,070                           | 0,024     |
| 8,89                          | 0,214     | 8,440                           | 0,109     |
| 8,94                          | 0,233     | 9,180                           | 0,435     |
| 9,49                          | 0,205     | 9,920                           | 0,420     |
| 10,31                         | 0,215     | 10,480                          | 0,456     |
| 10,98                         | 0,192     | 11,060                          | 0,445     |
| 11,49                         | 0,194     | 11,610                          | 0,538     |
| 12,10                         | 0,216     | 12,070                          | 0,476     |

En la Figura 2 se representó gráficamente la cantidad de glibenclamida (en mg/mL) en el eje vertical en función del pH (a lo largo del eje horizontal) para soluciones de glibenclamida en soluciones salinas y en agua.

Como se puede ver en la Figura 2, la solubilidad de la glibenclamida fue inferior en las soluciones salinas, en las que las más altas concentraciones de NaCl reducían adicionalmente la solubilidad de la glibenclamida. Es decir, las cantidades máximas de glibenclamida en la solución salina al 0,9 % fueron superiores a las cantidades máximas de glibenclamida en la solución salina al 2 %.

#### **Soluciones tamponadas**

Se usaron soluciones acuosas tamponadas (tampones Britton Robinson) para determinar las cantidades de glibenclamida soluble en soluciones tamponadas sin adición de sal o adición de azúcar. Los experimentos llevados a

cabo usando agua tamponada más glibenclamida dieron como resultado las siguientes concentraciones por pH:

**TABLA 6.**

| Tamponada<br>Robinson) | (Britton<br>GLB mg/mL |
|------------------------|-----------------------|
| pH                     |                       |
| 5,3                    | 0,01                  |
| 6,200                  | 0,01                  |
| 7,100                  | 0,01                  |
| 8,000                  | 0,02                  |
| 8,3                    | 0,02                  |
| 9,000                  | 0,14                  |
| 9,700                  | 0,85                  |
| 10,100                 | 2,35                  |

- 5 Si se compara con las versiones con sucrosa al 2 % y con solo agua, parece que la solubilidad resulta ligeramente modificada en la versión tamponada y que se puede conseguir una solubilidad mayor mediante ajuste con NaOH sin tamponamiento:

**Solución que contiene manitol al 3 %, 1 mg/mL de glibenclamida y tiene un pH de 11,3**

10

**Glibenclamida:** Formulaciones de ensayo (JC N.º: R08-02682) y liofilización y reconstitución (JC.: R08-02683)

**Detalles experimentales**

- 15 Se prepararon dos soluciones a granel de glibenclamida en agua desionizada (Fórmula A, 1 mg/mL; Fórmula B, 0,5 mg/mL), ambas con manitol al 3 %. Se prepararon diluciones a partir de cada solución a granel. Se evaluó el aspecto y pH de las soluciones a granel inmediatamente después de su preparación (0 horas) y tras 5 (solo soluciones a granel) y 24 horas. Se llenaron diez viales a partir de cada una de las dos soluciones a granel y, a continuación, se liofilizaron. Se reconstituyeron dos viales de cada lote con agua desionizada y se evaluó su aspecto y pH. En las siguientes, téngase en cuenta que las diluciones se hicieron usando solución salina al 0,9 %.
- 20 A continuación, se resumen los resultados:

**Resultados y análisis**

- 25 **BN 838-097** (1,0 mg/mL de glibenclamida en manitol al 3 %, pH 11,4) y **UN 838-099** (0,01 mg/mL de glibenclamida (dilución 1:99 de BN 838-097))

| N.º<br>experimento | de<br>Dilución | Tiempo = Inicial (0 horas)        |      |
|--------------------|----------------|-----------------------------------|------|
|                    |                | Aspecto                           | pH   |
| 838-097            | Sin diluir     | Solución incolora<br>transparente | 11,5 |
| 838-099            | 1:99           | Solución incolora<br>transparente | 6,5  |

| N.º<br>experimento | de<br>Dilución | Tiempo = 5 horas                  |      |
|--------------------|----------------|-----------------------------------|------|
|                    |                | Aspecto                           | pH   |
| 838-097            | Sin diluir     | Solución incolora<br>transparente | 11,4 |

| N.º<br>experimento | deDilución | Tiempo = 24 horas                 |      |
|--------------------|------------|-----------------------------------|------|
|                    |            | Aspecto                           | pH   |
| 838-097            | Sin diluir | Solución incolora<br>transparente | 11,4 |

| N.º<br>experimento | deDilución | Tiempo = 24 horas                 |     |
|--------------------|------------|-----------------------------------|-----|
|                    |            | Aspecto                           | pH  |
| 838-099            | 1:99       | Solución incolora<br>transparente | 6,7 |

Las muestras evaluadas a las 0, 5 y 24 horas fueron soluciones incoloras transparentes sin precipitado. El pH de las 5 muestras diluidas y sin diluir fue estable durante 24 horas.

**BN 838-101** (0,5 mg/mL de glibenclamida en manitol al 3 %, pH 11,4), **BN 838-103** (0,01 mg/mL de glibenclamida (dilución 1:49 de BN 838-101)) y **BN 838-105** (0,003 mg/mL (dilución 1:2 de BN 838-103))

- 10 Se observó que el pH de la dilución de BN 838-101 era superior a pH 8 (BN 838-103), por lo tanto, se realizó una dilución adicional 1:2 de BN 838-103 (por lo tanto, BN 838-105).

TIEMPO CERO

| N.º<br>experimento | deDilución          | Tiempo = Inicial (0 horas)        |      |
|--------------------|---------------------|-----------------------------------|------|
|                    |                     | Aspecto                           | pH   |
| 838-101            | Sin diluir          | Solución incolora<br>transparente | 11,4 |
| 838-103            | 1:49                | Solución incolora<br>transparente | 9,4  |
| 838-105            | 1:2 (de BN 838-103) | Solución incolora<br>transparente | 6,5  |

15

TIEMPO: 4 HORAS

| N.º<br>experimento | deDilución | Tiempo = 4 horas                  |      |
|--------------------|------------|-----------------------------------|------|
|                    |            | Aspecto                           | pH   |
| 838-101            | Sin diluir | Solución incolora<br>transparente | 11,4 |

TIEMPO: 24 HORAS

20

| N.º<br>experimento | deDilución          | Tiempo = 24 horas                 |      |
|--------------------|---------------------|-----------------------------------|------|
|                    |                     | Aspecto                           | pH   |
| 838-101            | Sin diluir          | Solución incolora<br>transparente | 11,4 |
| 838-103            | 1:49                | Solución incolora<br>transparente | 8,4  |
| 838-105            | 1:2 (de BN 838-103) | Solución incolora<br>transparente | 7,5  |

Las muestras evaluadas a las 0, 4 y 24 horas fueron soluciones incoloras transparentes sin precipitado. El pH de las muestras no diluidas fue estable durante 24 horas. El pH de la muestra diluida (BN 838-103 (dilución 1:49 de BN 838-101)), mostró una caída de pH de aproximadamente 1 unidad de pH durante las 24 horas.

25

Tal y como se ha descrito anteriormente, el lote 838-103 se diluyó adicionalmente 1:2 debido a que el pH del lote 838-103 era superior a pH 8. El pH de esta muestra diluida se incrementó en aproximadamente 1 unidad de pH durante las 24 horas, pero permaneció por debajo de pH 8.

**Liofilización y reconstitución**

| N.º de experimento | Dilución   | Aspecto (n=2)                  | pH (n=2)   |
|--------------------|------------|--------------------------------|------------|
| 838-097            | Sin diluir | Solución incolora transparente | 11,4; 11,4 |
| 838-101            | Sin diluir | Solución incolora transparente | 11,4; 11,4 |

Tal y como se ha descrito anteriormente, los viales se llenaron a partir de cada una de las soluciones a granel anteriores y se liofilizaron. Al final del ciclo de secado, los viales se descargaron de la secadora y 2 viales de cada lote se reconstituyeron con agua desionizada.

Las tortas secadas por congelación se disolvieron muy rápidamente tras la adición de agua desionizada para dar soluciones incoloras transparentes sin precipitado. Se midió el pH y se encontró que era 11,4 en ambos lotes. Se realizó un ejercicio similar en otro laboratorio y el pH resultante después de la reconstitución del material liofilizado fue de 10,7. Por lo tanto, estos resultados indican que las formulaciones se pueden liofilizar con éxito.

**EJEMPLO 2B**

**FORMULACIÓN EJEMPLAR: Glibenclamida (1 mg/mL), NaOH, y agua; la formulación tiene un pH de 11,3.**

TABLA 7.

|                                            |                                     |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| API (ingrediente farmacéuticamente activo) | Glibenclamida micronizada (Cambrex) |
| Concentración API                          | 1,0 mg/mL                           |
| pH                                         | 11,4 ± 0,1                          |
| Ajuste de pH                               | NaOH                                |
| Agente espesante                           | Manitol                             |
| Agente espesante %                         | 3 %                                 |
| Agua                                       | WFI (agua para inyectables)         |
| Exclusiones específicas                    | Sin HCl                             |

**Preparación**

Se fabricó glibenclamida liofilizada mediante el método siguiente:

1. Se ajustaron 95 mL de WFI a pH 11,4 ± 0,1 usando una solución de hidróxido sódico 0,2 M, a la vez que se agitaba a velocidad media.

2. Con agitación continua, se añadieron manitol y glibenclamida. Se ajustó el pH a 11,4 ± 0,1.

3. Durante la agitación, se ajustó el pH de la solución a 11,4 usando una solución de hidróxido sódico 0,2 M cada pocos minutos. El tiempo que le llevó a la glibenclamida disolverse fue de aproximadamente 30 minutos.

4. Se añadió WFI para llevar el volumen a 100 mL.

5. Se ajustó el pH a 11,4, cuando fue necesario.

6. La solución de la etapa 5 está liofilizada. Se formó una torta blanca o blanquecina. El material liofilizado tiene una superficie lo suficientemente grande como para que no haya necesidad de molerlo posteriormente.

Nota: No se utilizó HCl. La glibenclamida provoca una ligera disminución del pH; no es necesaria ninguna reducción adicional del pH.

Sin embargo, si se desea, se puede llevar a cabo un paso de molienda opcional adicional tras la etapa 6 para moler la torta liofilizada y convertirla en un polvo micronizado. Tal etapa de molienda puede ser útil, por ejemplo, con grandes cantidades de liofilizado y se puede omitir en cualquier caso, y especialmente cuando la torta es de tamaño pequeño, en el interior de un vial o por cualquier otra razón.

En los experimentos llevados a cabo por el solicitante, se obtuvo glibenclamida liofilizada a partir de Cambrex

(suministrado en forma micronizada y obtenido de Cambrex Profarmaco Milano Srl, Via Curiel 34, 20067 Paullo (MI), Italia, una división de la Cambrex Corporation of East Rutherford, Nueva Jersey 07073). A continuación, esta glibenclamida micronizada se disolvió en una solución y, a continuación, esa solución se liofilizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

5

### **Soluciones y formulaciones no tamponadas**

Se prepararon soluciones y formulaciones no tamponadas, es decir, soluciones y formulaciones sin tampón. Sin embargo, se considera que las soluciones y formulaciones que contienen solo bajas concentraciones de tampón (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 mM) o solo tampones débiles o tampones de baja capacidad tamponadora, de tal manera que el pH de la solución no estaba bien regulado, si es que estaba regulado, mediante un tampón, son susceptibles a las presentes soluciones y formulaciones.

En ciertas formas de realización de los procedimientos descritos en el presente documento, el pH de la solución se debe incrementar continuamente durante el proceso de fabricación a medida que se va disolviendo más glibenclamida.

Incluso aunque el pH tras la reconstitución sea alto, cuando la solución reconstituida se diluye en una solución salina al 0,9 % (por ejemplo, se diluye de 50 veces a aproximadamente 100 veces, por ejemplo), el pH desciende a niveles fisiológicamente aceptables. Por tanto, tales soluciones reconstituidas, tras su dilución, son adecuadas para su uso en, por ejemplo, una infusión de 3 días. Esta idoneidad es sorprendente debido a la falta de tamponamiento, que permite que el pH caiga a niveles aceptables tras la dilución en una solución fisiológicamente aceptable, sin más esfuerzo por parte de quienes diluyen la solución

### **Sin HCl (ácido clorhídrico)**

El uso de NaOH para incrementar el pH, junto con el uso de HCl para reducir el pH puede reducir la temperatura de colapso durante la liofilización. Por consiguiente, es preferible usar únicamente NaOH para el ajuste del pH. Por tanto, en ciertas formas de realización, no se usa HCl: es decir, no se usa HCl para ajustar el pH de una solución o formulación para la liofilización.

### **Sin PEG (polietilenglicol) u otro solvente orgánico**

A diferencia de otros ejemplos de glibenclamida liofilizada existentes en la técnica, en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento no es necesario el uso de solventes orgánicos. Se cree que la ausencia de solventes orgánicos es una ventaja sobre las formulaciones de la técnica anterior y puede simplificar las vías reguladoras de la FDA (por ejemplo, simplificar los esfuerzos necesarios para obtener la aprobación regulatoria para el uso de soluciones, formulaciones, liofilizados, etc., de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento de pacientes y en la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades y afecciones de los pacientes) y así permitir la rápida adopción de estos procedimientos en aplicaciones clínicas.

Relación entre el pH de partida, la concentración de partida, la dosis total y el volumen máximo que se puede infundir al día

45

Para una concentración de partida concreta (por ejemplo, 0,5 mg/mL), el pH de partida que es lo suficientemente elevado para mantener esa concentración (por ejemplo, pH 11,3) y la dosis total prevista (por ejemplo, 3 mg al día), el volumen máximo que se puede infundir al día (por ejemplo, 1 000 mL) tiene que ser lo suficientemente alto como para que cuando el fármaco se diluye en una solución salina al 0,9 % para llegar al volumen máximo que se puede infundir al día, la proporción de dilución (994:6, es decir, 166:1) sea superior a la proporción de dilución mínima necesaria para alcanzar un pH menor o igual a pH 8,5 o más preferentemente pH 7,0 (en este caso, la proporción de dilución mínima se encuentra en algún punto entre 50-100 en base a los experimentos antes descritos).

### **EJEMPLO 3**

55

**FORMULACIÓN EJEMPLAR: Glibenclamida (0,2 mg/mL), NaOH, HCl y agua; la formulación tiene un pH de 9,4.**

Esta formulación se prepara tal y como se describe para la formulación de 1mg/mL de glibenclamida del Ejemplo 2B, con la excepción de que se usa HCl como etapa final antes de la liofilización para reducir el pH a 9,4.

### **EJEMPLO 4**

**FORMULACIÓN EJEMPLAR: Glibenclamida (0,1 mg/mL), NaOH, HCl y solución salina; la formulación tiene**

un pH de 9,4.

Esta formulación se prepara tal y como se describe para la formulación de 1mg/mL de glibenclamida del Ejemplo 2B, con la excepción de que se usa HCl como etapa final antes de la liofilización para reducir el pH a 9,4.

5 Además, esta formulación, y otras de concentración similar, es isotónica inmediatamente después de la reconstitución y no contiene carbohidratos, lo que se cree que proporciona una ventaja clínica en el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular, por ejemplo, ya que los médicos clínicos, con frecuencia, no se sienten cómodos administrando carbohidratos a pacientes con accidente cerebrovascular que sufren hipoglucemia  
10 frecuentemente.

### **SECADO POR CONGELACIÓN (Liofilización)**

El secado por congelación (también conocido como liofilización) es un procedimiento en el que un material primero  
15 se congela y, a continuación, se seca mediante sublimación (reduciendo la presión de aire entorno al sólido congelado) y se añade suficiente calor como para provocar que el agua congelada en el interior del material se sublime directamente de fase sólida a gas, dejando así un material seco. Con frecuencia, los liofilizados se presentan en forma de copos secos u otras partículas que, a continuación, se pueden romper en partículas más pequeñas para formar, por ejemplo, un polvo. Una descripción exhaustiva de la liofilización se encuentra en el libro  
20 Lyophilization - Introduction and Basic Principles by Thomas Jennings (published by CRC Press LLC, Boca Ratón, Florida, USA (1999), ISBN: 9781574910810 y ISBN-10: 574910817).

Se puede pensar que el procedimiento de secado por congelación incluye tres etapas: congelación, secado primario y secado secundario.

25 La primera etapa, congelación, es simplemente, como su nombre sugiere, el procedimiento de congelación del material. El material se debe congelar a una temperatura inferior al punto eutéctico (la mínima temperatura a la que coexisten las fases sólida y líquida del material) del material para congelarlo y asegurar que con el posterior calentamiento del material congelado bajo vacío o a presión baja se producirá sublimación en lugar de fusión. Dado  
30 que el punto eutéctico se encuentra a la mínima temperatura a la que las fases sólida y líquida del material pueden coexistir, la congelación del material a una temperatura inferior a este punto garantiza que en las etapas posteriores se producirá sublimación en lugar de fusión. El enfriamiento de materiales amorfos (cristalinos) (que no tienen punto eutéctico) se debe hacer por debajo de la temperatura crítica del material.

35 Por ejemplo, un material se puede congelar en un matraz de secado por congelación enfriado mediante cualquier método adecuado (por ejemplo, refrigeración, colocación en un baño de hielo seco y metanol o colocación en un baño de nitrógeno líquido).

En la etapa de secado inicial (la fase de secado primaria), se reduce la presión y se suministra calor suficiente para  
40 que el agua congelada en el interior del material sublime. En esta fase de secado inicial se elimina la mayor parte del agua. En esta fase, se controla la presión a través de la aplicación de vacío parcial para acelerar la sublimación.

Después de la fase de secado inicial, se realiza un secado adicional (la fase de secado secundaria) mediante elevación de la temperatura por encima de la temperatura usada en la fase de secado primaria. La fase de secado  
45 secundaria puede eliminar el agua que ha condensado o se ha movido de una posición inicial durante la fase de secado primaria. Habitualmente, en esta fase también se usan presiones bajas.

Con frecuencia, los productos liofilizados son muy estables, especialmente si se toman medidas para impedir la reabsorción del agua. Por ejemplo, la liofilización es útil para la obtención de productos farmacéuticos que se  
50 pueden almacenar durante muchos años. Sin embargo, cuando es necesario, los productos de materiales liofilizados se pueden rehidratar fácilmente (reconstituir), ya que el procedimiento produce muchos poros microscópicos en el material que ayudan a la reintroducción del agua. El material liofilizado se puede almacenar y expedir fácilmente y más adelante reconstituir a su forma original para su inyección.

### **MICRONIZACIÓN**

La reducción del tamaño medio de partícula de un sólido en polvo o granulado se puede denominar micronización, es decir, por ejemplo, la reducción del tamaño de partícula de un fármaco o micronización del fármaco para que  
60 tenga un tamaño medio de partícula de unas pocas micras. Con frecuencia, se encuentra que las formas de dosificación que contienen partículas de fármaco micronizadas exhiben una mayor solubilidad y, por consiguiente, una mayor biodisponibilidad de los fármacos.

Tradicionalmente, los materiales secos se muelen para convertirlos en polvos finos (micronizaban) manualmente mediante la acción de un mortero y un pilón, en el que el material se trituraba en partículas más y más pequeñas

entre la superficie dura del mortero y la superficie dura del pilón. Muchas de las técnicas de micronización mecanizadas (por ejemplo, la trituración y la molienda) usan la fricción para reducir el tamaño de partícula. Un molino industrial típico está compuesto por un tambor metálico cilíndrico que contiene elementos de molienda (por ejemplo, esferas). A medida que el tambor rota, los elementos de molienda del interior del tambor chocan con las partículas del sólido y, cuando quedan atrapados entre dos elementos de molienda, las partículas se trituran para producir partículas más pequeñas que tienen diámetros más pequeños. Alternativamente, se pueden usar ruedas de molienda u otros elementos de molienda para micronizar partículas, tales como copos o polvos, en partículas más pequeñas.

También se usan procedimientos como el machacado y el corte para reducir el diámetro de partícula, pero producen partículas más toscas en comparación con la molienda y trituración (y son, por lo tanto, las etapas tempranas del procedimiento de micronización). El machacado emplea herramientas similares a un martillo para romper el sólido en partículas más pequeñas por impacto. El corte usa cuchillas afiladas para cortar las piezas sólidas toscas en otras más pequeñas.

La micronización de materiales sólidos, proteínas y fármacos incluidos, para formar partículas sólidas adecuadas para su microencapsulación (por ejemplo, partículas que tienen un tamaño medio de partícula inferior a aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , o inferior a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ) se ha conseguido usando una variedad de enfoques entre los que se incluyen la molienda, tal y como se ha comentado anteriormente, el secado por pulverización, el secado por congelación y pulverización y las técnicas de precipitación por antisolvente supercrítico (SAS).

Se conocen diversas técnicas de molienda. Por ejemplo, en la patente US5952008 de Backstrom et al. se usa molienda con molinos de chorro para producir partículas menores de 10  $\mu\text{m}$  para su administración por inhalación. La patente US5354562 de Platz et al. describe formulaciones de aerosoles a base de partículas sólidas de fármacos polipeptídicos fabricadas mediante liofilización de soluciones de fármacos que contienen estabilizantes de molienda que inhiben la degradación del fármaco durante su molienda posterior. El fármaco liofilizado se muele en molinos de energía fluida que han sido equipados con materiales resistentes a la abrasión. Las partículas resultantes se encuentran entre 0,5 y 4  $\mu\text{m}$  cuando se muelen a altas presiones y entre 4  $\mu\text{m}$  y 15  $\mu\text{m}$  cuando se muelen a bajas presiones. La patente US5747002 de Clark et al. describe la molienda del cloruro sódico con molinos de chorro para producir partículas con una distribución de tamaños inferior a 7  $\mu\text{m}$ .

La patente US5817343 de Burke describe un método de formación de micropartículas de polímero/fármaco mediante formación de una mezcla de solución de polímero/fármaco insoluble; eliminación del solvente de la mezcla para formar una matriz dura que contenga las partículas de fármaco en el polímero y micronización de la matriz mediante fragmentación (por ejemplo, molienda o trituración) de la matriz por debajo de la temperatura de transición vítrea del polímero.

La sonicación es otra técnica empleada para micronizar partículas. Por ejemplo, la patente US4384975 de Fong et al. describe la preparación de microesferas mediante eliminación del solvente usando oleato sódico como emulsionante. Se describe la micronización del material principal mediante molienda o sonicación con sonda ultrasónica de partículas de fármaco sólidas en solución polimérica. Tracy, Biotechnol. Prog, 14:108 15 (1998) describe la atomización de la hormona del crecimiento en solución usando una boquilla ultrasónica, congelación de las gotas dispersadas en una suspensión de etanol congelado y, a continuación, liofilización para eliminar lo que no es solvente y endurecer las gotas. Las esferas huecas resultantes se micronizan posteriormente mediante tratamiento con sonda ultrasónica para fragmentar las esferas, cuyos fragmentos se encapsulan posteriormente.

#### 45 **EJEMPLO 5: Formulaciones acuosas para la preparación de tolbutamida liofilizada**

La tolbutamida es 24 veces más soluble en agua que la glibenclamida (109 mg/L frente a 4 mg/L) y, por tanto, se usa con mayor facilidad en soluciones acuosas. Sin embargo, para obtener el mismo efecto clínico que con la glibenclamida, se necesita aproximadamente una cantidad de tolbutamida 100 veces superior a la de glibenclamida.

Por tanto, aunque en algunas formas de realización se pueden incluir cantidades similares de tolbutamida y glibenclamida en las formulaciones y liofilizados que tienen características de la invención, o se incluye más tolbutamida (u otros fármacos, según se desee, entre los que se incluyen, por ejemplo, repaglinida, nateglinida, nieglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida y otros fármacos o metabolitos de fármacos que interactúan con los SUR; se pueden incluir bloqueadores de los canales iónicos tales como, por ejemplo, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635; se pueden incluir estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearelenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos u otros compuestos esteroideos) en comparación con las cantidades de glibenclamida antes comentadas.

Además, las formulaciones pueden incluir mezclas de fármacos (por ejemplo, glibenclamida más pinkolant; o glibenclamida más ácido flufenámico; o glibenclamida más ácido mefanámico; o glibenclamida más ácido niflúmico; o glibenclamida más rimonabant; o glibenclamida más SKF 9635; o glibenclamida más estrógeno; o glibenclamida más estradiol; o glibenclamida más estrona; o glibenclamida más estriol; o glibenclamida más genisteína; o glibenclamida más dietiestilbestrol; o glibenclamida más coumestrol; o glibenclamida más zearelenona; o

glibenclamida más un estrógeno no esteroideo; o glibenclamida más un fitoestrógeno; o glibenclamida más otro fármaco o metabolito de un fármaco que interactúe con los SUR).

**TABLA 8:** Formulaciones de tolbutamida.

|                                                                     | Formulación de baja concentración                                                                                                                                                                         | Formulación de alta concentración                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Concentración de tolbutamida                                        | 0,2 mg/mL (0,1 mg/mL para agente espesante NaCl) (0,05 a 0,4 mg/mL)                                                                                                                                       | 1,0 mg/mL (0,4 a 8 mg/mL)                                                                                                                                                                             |
| pH antes de la liofilización                                        | se espera que sea 9-10                                                                                                                                                                                    | se espera que sea 11 o más                                                                                                                                                                            |
| Agentes espesantes                                                  | Lactosa (o NaCl, sucrosa, manitol o trehalosa)                                                                                                                                                            | Manitol (o sucrosa, lactosa o trehalosa. Sin NaCl)                                                                                                                                                    |
| Agente espesante % p/v                                              | 2 % a 3 %                                                                                                                                                                                                 | 3 % a 4 %                                                                                                                                                                                             |
| Ajustes de pH                                                       | Se comienza la composición elevando el pH a pH 11 o superior usando NaOH, se añade la tolbutamida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11 regularmente. A continuación, se reduce a 9-10 con HCl. | Se comienza la composición elevando el pH a 11 o superior usando NaOH, se añade la tolbutamida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11 regularmente, según sea necesario. Sin adición de HCl. |
| Tampón                                                              | Sin tampón (o la solución puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                                           | Sin tampón (o la solución puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                                       |
| Reconstitución                                                      | WFI (agua para inyectables)                                                                                                                                                                               | WFI                                                                                                                                                                                                   |
| pH después de la reconstitución                                     | se espera que sea de 8 a 9 (el pH se puede reducir a 7 y sigue siendo posible la reconstitución)                                                                                                          | se espera que sea de 10 a 12                                                                                                                                                                          |
| Dilución para bolo                                                  | Dilución 1:1 o superior con solución salina al 0,9 %                                                                                                                                                      | Dilución 1:10 o superior con solución salina al 0,9 %                                                                                                                                                 |
| Dilución para infusión                                              | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                                                                   | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                                                               |
| Solventes                                                           | Ninguno (o un alcohol o polietilenglicol)                                                                                                                                                                 | Ninguno (o un alcohol o polietilenglicol)                                                                                                                                                             |
| Importante: los rangos o alternativas se muestran entre paréntesis. |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                       |

5

Se pueden preparar soluciones, formulaciones y liofilizados de tolbutamida similares a las soluciones, formulaciones y liofilizados de glibenclamida antes comentados. Tales soluciones y formulaciones de tolbutamida, pueden ser soluciones acuosas de tolbutamida sin azúcares, sales o tampones; pueden ser soluciones acuosas de tolbutamida que también incluyan un azúcar (por ejemplo, uno o más de entre glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares); pueden ser soluciones acuosas de tolbutamida que también incluyan una sal (por ejemplo, cloruro sódico o cloruro potásico); pueden ser soluciones acuosas de tolbutamida que también incluyan un tampón (por ejemplo, un tampón Britton-Robinson, un tampón fosfato, un tampón "Tris" (que contiene tris(hidroximetil)aminometano), un tampón HEPES (que contiene ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico), u otro tampón). Se entiende que tales soluciones, formulaciones y liofilizados, fabricados a partir de tales soluciones y formulaciones, pueden incluir combinaciones de los anteriores.

#### **EJEMPLO 6: Formulaciones acuosas para la preparación de repaglinida liofilizada**

20 La repaglinida es otro ingrediente farmacéuticamente activo que actúa sobre los SUR y es adecuada para la puesta en práctica de la invención. La repaglinida tiene una solubilidad en agua de 0,6 mg/mL a pH 9, la cual es un poco inferior a la solubilidad de la glibenclamida en agua a este pH. Por consiguiente, las formulaciones acuosas de repaglinida se considera que son similares a las formulaciones acuosas de glibenclamida.

25

**TABLA 9:** Formulaciones de repaglinida.

|                              | Formulación de baja concentración                                        | Formulación de alta concentración |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Concentración de repaglinida | 0,2 mg/mL (0,1 mg/mL para agente espesante NaCl) (o de 0,05 a 0,4 mg/mL) | 1,0 mg/mL (o de 0,4 a 8 mg/mL)    |

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pH antes de la liofilización                                        | se espera que sea 9-10                                                                                                                                                                                    | se espera que sea 11 o más                                                                                                                                                                            |
| Agentes espesantes                                                  | Lactosa (o NaCl, sucrosa, manitol o trehalosa)                                                                                                                                                            | Manitol (o sucrosa, lactosa o trehalosa. Sin NaCl)                                                                                                                                                    |
| Agente espesante %                                                  | 2 % a 3 %                                                                                                                                                                                                 | 3 % a 4 %                                                                                                                                                                                             |
| Ajustes de pH                                                       | Se comienza la composición elevando el pH a pH 11 o superior usando NaOH, se añade la repaglinida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11 regularmente. A continuación, se reduce a 9-10 con HCl. | Se comienza la composición elevando el pH a 11 o superior usando NaOH, se añade la repaglinida y los excipientes y se ajusta hasta un pH de 11 regularmente, según sea necesario. Sin adición de HCl. |
| Tampón                                                              | Sin tampón (puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                                                         | Sin tampón (puede estar ligeramente tamponada, por ejemplo, 2 mM)                                                                                                                                     |
| Reconstitución                                                      | WFI (agua para inyectables)                                                                                                                                                                               | WFI                                                                                                                                                                                                   |
| pH después de la reconstitución                                     | se espera que sea de 8 a 9 (puede caer hasta un pH tan bajo como 7 y sigue siendo posible la reconstitución)                                                                                              | se espera que sea de 10 a 12                                                                                                                                                                          |
| Dilución para bolo                                                  | Dilución 1:1 o superior con solución salina al 0,9 %                                                                                                                                                      | Dilución 1:10 o superior con solución salina al 0,9 %                                                                                                                                                 |
| Dilución para infusión                                              | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                                                                   | Dilución adicional hasta pH < 8,0, es decir, fisiológicamente adecuado.                                                                                                                               |
| Solventes                                                           | Ninguno (o PEG o alcohol)                                                                                                                                                                                 | Ninguno (o PEG o alcohol)                                                                                                                                                                             |
| Importante: los rangos o alternativas se muestran entre paréntesis. |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                       |

Se pueden preparar soluciones, formulaciones y liofilizados de repaglinida similares a las soluciones, formulaciones y liofilizados de glibenclamida antes comentados. Tales soluciones y formulaciones de repaglinida, pueden ser soluciones acuosas de repaglinida sin azúcares, sales o tampones; pueden ser soluciones acuosas de repaglinida que también incluyan un azúcar (por ejemplo, uno o más de entre glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa y otros azúcares, entre los que se incluyen monosacáridos, disacáridos y otros azúcares); pueden ser soluciones acuosas de repaglinida que también incluyan una sal (por ejemplo, cloruro sódico o cloruro potásico); pueden ser soluciones acuosas de repaglinida que también incluyan un tampón (por ejemplo, un tampón Britton-Robinson, un tampón fosfato, un tampón "Tris" (que contiene tris(hidroximetil)aminometano), un tampón HEPES (que contiene ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(2-etanosulfónico), u otro tampón). Se entiende que tales soluciones, formulaciones y liofilizados, fabricados a partir de tales soluciones y formulaciones, pueden incluir combinaciones de los anteriores.

De forma similar, las soluciones, formulaciones y liofilizados fabricados a partir de tales soluciones y formulaciones se pueden fabricar a partir de otros fármacos y compuestos e ingredientes farmacéuticamente activos. Por tanto, por ejemplo, se pueden fabricar soluciones, formulaciones y liofilizados fabricados a partir de tales soluciones y formulaciones similares a partir de, por ejemplo, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida y glimepirida y otros fármacos o metabolitos de fármacos que interactúen con los SUR, bloqueadores de los canales iónicos tales como, por ejemplo, pinkolant, ácido nufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635; estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos u otros compuestos esteroideos; u otros compuestos farmacéuticamente activos.

Se pueden preparar kits que incluyan las soluciones, formulaciones y liofilizados que tienen características de la invención. Por ejemplo, un kit puede incluir una formulación líquida de un compuesto de interés (por ejemplo, tal y como se ha comentado anteriormente, que incluya, por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida y otros fármacos o metabolitos de fármacos que interactúen con los SUR; bloqueadores de los canales iónicos tales como, por ejemplo, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant y SKF 9635; estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos u otros compuestos esteroideos; u otros compuestos farmacéuticamente activos e instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir procedimientos y descripción, tal como se ha descrito anteriormente, incluyendo procedimientos de obtención de soluciones acuosas que contengan un ingrediente farmacéutico activo. En determinadas formas de realización, las instrucciones pueden describir simplemente cómo se pueden añadir cantidades adecuadas de agua a un liofilizado seco para obtener una solución acuosa. En determinadas formas de realización, las instrucciones pueden además describir cómo se puede medir el pH de tal solución y pueden describir cómo se puede ajustar el pH de tal solución según se desee o según sea conveniente, tal y como se ha descrito anteriormente. En determinadas formas de realización, las instrucciones pueden describir cómo se pueden añadir

ingredientes adicionales, entre los que se incluyen tampones, sales, excipientes, diluentes u otros ingredientes, tal y como se ha descrito anteriormente, a tal solución. En determinadas formas de realización, las instrucciones pueden describir cómo se puede añadir tal solución a una solución adecuada para inyección, tanto en bolo como por infusión, tal y como se ha descrito anteriormente.

5

En formas de realización adicionales un kit puede incluir una formulación liofilizada de un compuesto de interés (por ejemplo, tal y como se ha comentado anteriormente); una solución de diluyente e instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas. Por ejemplo, tal solución de diluyente se puede seleccionar de entre agua; agua y alcohol (por ejemplo, etanol); agua y polietilenglicol (PEG) y agua, alcohol y PEG. En determinadas formas de realización, el pH

10

del diluyente puede ser un pH de aproximadamente pH 7,4 o superior.

En formas de realización adicionales, el pH del diluyente es aproximadamente pH 7,4 o superior y el diluyente está tamponado; el tampón puede ser un tampón farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización adicionales, el diluyente del kit está tamponado y la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente

15

1 mM y aproximadamente 100 mM. En determinadas formas de realización, la concentración de tampón puede ser inferior a aproximadamente 15 mM; y en determinadas formas de realización, la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM.

#### **EJEMPLO 7: Estabilidad de la glibenclamida liofilizada**

20

Se llevó a cabo un estudio para evaluar la estabilidad de la glibenclamida liofilizada en condiciones de almacenamiento prolongado a diversas temperaturas y humedades relativas. Los datos obtenidos de este estudio indican que la glibenclamida liofilizada tiene una buena estabilidad durante al menos 3 meses en las condiciones de temperatura y humedad relativa ensayadas. A continuación, se describen en detalle los procedimientos

25

**Procedimientos experimentales:** En este estudio se usaron viales que contenían polvo de glibenclamida liofilizado. El polvo de glibenclamida liofilizado se obtuvo mediante liofilización de una mezcla acuosa que contenía de 4,7-5,0 mg de glibenclamida (El experimento comenzó con 6 mg de glibenclamida, pero algo de glibenclamida

30

permanecía en el filtro tras la filtración de la mezcla acuosa. Como resultado, el filtrado usado para la liofilización contenía de 4,7-5,0 mg de glibenclamida), 180 mg de manitol y el hidróxido sódico necesario para ajustar el pH a 11,3 antes de la liofilización. La liofilización de esta mezcla acuosa eliminaba 6 mL de agua por vial.

Se evaluó el aspecto, tiempo de reconstitución, p1-1 tras la reconstitución, contenido de humedad, cantidad de glibenclamida mediante análisis por HPLC y cantidad de sustancias relacionadas con la glibenclamida del polvo de glibenclamida liofilizado en los siguientes momentos:

35

Tiempo = inicial a 2-8 °C  
 Tiempo = 6 semanas a 2-8 °C  
 Tiempo = 6 semanas a 25 °C y HR del 60 %  
 Tiempo = 6 semanas a 40 °C y HR del 75 %  
 Tiempo = 6 semanas y 13 días a 25 °C y HR del 60 %  
 Tiempo = 6 semanas y 13 días a 40 °C y HR del 75 %  
 Tiempo = 3 meses a 2-8 °C  
 Tiempo = 3 meses a 25 °C y HR del 60 %  
 Tiempo = 3 meses a 40 °C y HR del 75 %

Los análisis se llevaron a cabo como se indica a continuación:

40

Aspecto y particulados: Se examinaron visualmente los viales liofilizados (antes y después de la reconstitución con 6 mL de agua para inyectables).

Tiempo de reconstitución: Se midió el tiempo de reconstitución de muestras duplicadas de 2 viales independientes tras adición de 6 mL de agua para inyectables.

45

pH: Se midió el pH de muestras duplicadas de dos viales independientes usados para la reconstitución.

#### Ensayo de cantidad de glibenclamida y ensayo de sustancias relacionadas con la glibenclamida:

50

El ensayo de glibenclamida en muestras para inyección se determinó mediante un método de HPLC isocrática. Se utilizó una columna Zorbax XDB- C18, 5.0µm, 150 mm x 4,6 mm, operada a 50 °C, eluyendo con un eluyente de acetonitrilo/agua/ácido fócnico. Se usó metanol como diluyente. Se ensayó el contenido de glibenclamida mediante comparación con soluciones de referencia similares cromatografiadas. Las sustancias relacionadas se evaluaron como % de área respecto al pico de glibenclamida a 230 nm.

Contenido de humedad analizado mediante valoración coulométrica Karl Fischer: Se evaluó el contenido de humedad mediante dispersión de la torta liofilizada en alcohol bencílico y análisis de esta solución mediante valoración coulométrica Karl Fischer. Los resultados se presentaron en mg/vial.

## 5 **Resultados:**

Aspecto y particulados: A los 3 meses, el aspecto del polvo de glibenclamida liofilizado antes y después de la reconstitución no mostró cambios desde el momento inicial. Antes de la reconstitución se observó una torta de blanca a blanquecina de aproximadamente 12-14 mm de profundidad; con algunas grietas pequeñas en su superficie. Después de la reconstitución, se observó una solución incolora transparente libre de partículas y fibras visibles. El aspecto 24 horas después de la reconstitución contenía varias fibras pequeñas en todos los momentos y condiciones, pero se determinó que estas fibras se habían introducido durante la determinación del pH.

Tiempo de reconstitución: No hubo variación significativa del tiempo de reconstitución en todos los momentos y condiciones.

pH: No hubo variación significativa del pH en todos los momentos y condiciones y los resultados se encontraban dentro del rango de pH de 10,4-11,4.

Ensayo de cantidad de glibenclamida Ensayo de sustancias relacionadas con la glibenclamida: Se reconstituyó cada vial con 6 mL de metanol para dar una concentración prevista de 0,78 - 0,83 mg/mL de glibenclamida (Se determinó que cada vial de polvo de glibenclamida liofilizado contenía 4,7-5,0 mg de glibenclamida). Los resultados del ensayo de glibenclamida tras su almacenamiento se encontraban dentro del rango de 0,78 - 0,83 mg/mL, a excepción de las muestras almacenadas a 40°C y HR del 75 % a las 6 semanas y a los 3 meses, y una de las muestras almacenada 3 meses a 2-8 °C. La concentración de glibenclamida en las muestras tras su almacenamiento a 40 °C y HR del 75 % fueron ambas de 0,77mg/mL (la reducción en el contenido de glibenclamida probablemente se debe a la elevada temperatura y humedad relativa en comparación con otras muestras). Las muestras almacenadas durante 3 meses a una temperatura de 2-8 °C tenían una concentración de glibenclamida de 0,844 mg/mL y 0,762 mg/mL. Durante el estudio de estabilidad, se identificaron tres sustancias supuestamente relacionadas con la glibenclamida. La primera sustancia tenía un tiempo de retención relativa HPLC de 0,19 y generaba un pico cuantificable. La segunda sustancia tenía un tiempo de retención relativa HPLC de 0,33 y estaba presente en trazas únicamente a las 6 semanas. La tercera sustancia tenía un tiempo de retención relativa HPLC de 0,41 y estaba presente en trazas. En particular, para las muestras almacenadas a 2-8 °C y a 25 °C con una HR del 60 % no había cambios significativos en la concentración de sustancias relacionadas en comparación con el momento inicial. Las muestras almacenadas a 40 °C y HR del 75 % presentaron niveles de la primera sustancia ligeramente superiores (es decir, de la sustancia que tiene un tiempo de retención HPLC de 0,19 minutos: 0.19 % del área de la muestra almacenada durante 3 meses en comparación con el 0,12 % del área en el momento inicial).

Contenido de humedad determinado mediante valoración coulométrica Karl Fischer: No hubo variación significativa del contenido de humedad en todos los momentos y condiciones. Todos los resultados medios se encuentran dentro del rango de 1,5 - 2,0 mg/vial. Los datos de este estudio se presentan en la Figuras 4-8.

## **INCORPORACIÓN POR REMISIÓN**

La descripción completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos a los que se hace referencia en el presente documento se incorpora por remisión a todos los efectos.

## **EQUIVALENTES**

La invención se puede realizar en otras formas específicas siempre que no se aleje del espíritu o características esenciales de la misma. Por lo tanto, las anteriores formas de realización se deben considerar en todo caso ilustrativas, más que limitantes, de la invención descrita en el presente documento. Por tanto, el alcance de la invención viene indicado por las reivindicaciones adjuntas, más que por la descripción anterior, y cualquier cambio en el significado y rango de equivalencia de las reivindicaciones está destinado a ser abarcado por el mismo.

Declaraciones de invención adicionales

1. Polvo de glibenclamida liofilizado sustancialmente libre de tampón y que incluye uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente.

2. Polvo de 1, donde los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente son independientemente un azúcar o una sal.

3. Polvo de 1, donde los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente son independientemente glucosa, fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, trehalosa, sucrosa, cloruro sódico o cloruro potásico.

4. Polvo de 1, donde uno de los compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es manitol.
5. Polvo de 1, donde el polvo incluye solo un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente, que es un azúcar o una sal.
6. Polvo de 5, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol.
7. Polvo de cualquiera de 1-6, donde la cantidad de tampón es inferior al 1 % p/p.
8. Polvo de cualquiera de 1-6, donde la cantidad de tampón es inferior al 0,1 % p/p.
9. Polvo de cualquiera de 1-8, donde la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es inferior al 10 % p/p.
10. Polvo de cualquiera de 1-8, donde la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es inferior al 5 % p/p.
11. Polvo de cualquiera de 1-8, donde la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/p y el 6 % p/p.
12. Polvo de cualquiera de 1-11, donde la glibenclamida tiene una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 0,01 mg/mL a 20 °C en una solución acuosa que tiene un pH de 7.
13. Polvo de 5, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es el manitol aportado por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de aproximadamente 3 mg/100mL (3 %).
14. Polvo de 5, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es glucosa.
15. Polvo de 5, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es la glucosa aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad de aproximadamente 3 mg/100mL (3 %).
16. Polvo de 5, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es una sal aportada por la solución acuosa a partir de la cual se liofilizó el polvo de glibenclamida en una cantidad inferior a aproximadamente 10 mg/100mL (10 %).
17. Polvo de glibenclamida de 5 o 16, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es cloruro sódico o cloruro potásico.
18. Composición farmacéutica sólida que consiste esencialmente en un polvo de glibenclamida liofilizado, una base de metal alcalino y opcionalmente un agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente seleccionado de entre el grupo que consiste en un monosacárido y un disacárido.
19. Composición farmacéutica de 18, donde la sal de metal alcalino es hidróxido sódico o hidróxido potásico y el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbitol, lactosa, trehalosa o sucrosa.
20. Composición farmacéutica de 18 o 19, donde el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol.
21. Composición farmacéutica de cualquiera de 18-20, donde la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/p y el 6 % p/p.
22. Composición farmacéutica de cualquiera de 18-21, donde la cantidad de base de metal alcalino es inferior al 10 % p/p.
23. Composición farmacéutica de cualquiera de 18-21, donde la cantidad de base de metal alcalino es inferior al 5 % p/p.
24. Composición farmacéutica que comprende un polvo de glibenclamida liofilizado y otro compuesto farmacéuticamente activo, composición que está sustancialmente libre de tampón.

25. Composición farmacéutica de 24, donde el otro compuesto farmacéuticamente activo es 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant o SKF 9635.
26. Polvo de glibenclamida de 24, donde el otro compuesto farmacéuticamente activo es 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, LY397364, LY389382, gliclazida o glimepirida.
27. Método de liofilización de un compuesto, que comprende:
- a) la preparación de una solución acuosa de un compuesto en ausencia de tampón,
  - b) el ajuste del pH a más de 8 con el fin de incrementar la solubilidad del compuesto y
  - c) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.
28. Método de 27, donde el pH es superior a aproximadamente 9.
29. Método de 27, donde el pH es superior a aproximadamente pH 10.
30. Método de cualquiera de 27-29, donde la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 0,5 mg/mL.
31. Método de cualquiera de 27-29, donde la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 1 mg/mL.
32. Método de cualquiera de 27-29, donde la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 2 mg/mL.
33. Método de cualquiera de 27-29, donde la concentración del compuesto en solución es superior a aproximadamente 4 mg/mL.
34. Método de cualquiera de 27-33, donde el compuesto es glibenclamida, 4-trans-hidroxi-glibenclamida, 3-cis-hidroxi-glibenclamida, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, repaglinida, nateglinida, meglitinida, midaglizol, tolazamida, gliquidona, LY397364, LY389382, gliclazida, glimepirida, estrógeno, estradiol, estrona, estriol, genisteína, dietiestilbestrol, coumestrol, zearalenona, estrógenos no esteroideos, fitoestrógenos, pinkolant, ácido flufenámico, ácido mefanámico, ácido niflúmico, rimonabant, o SKF 9635.
35. Método de 34, donde el compuesto es glibenclamida.
36. Composición farmacéutica acuosa que comprende polvo de glibenclamida liofilizado, agua, una sal de metal alcalino y un agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente seleccionado de entre el grupo que consiste en un monosacárido y un disacárido, composición que contiene menos del 1 % p/v de un agente tamponador.
37. Composición farmacéutica acuosa de 36, donde la sal de metal alcalino es cloruro sódico o cloruro potásico y el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol, glucosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbitol, lactosa, trehalosa o sucrosa.
38. Composición farmacéutica acuosa de 36 o 37, donde el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol.
39. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-38, donde la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/v y el 15 % p/v.
40. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-38, donde la cantidad de agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente se encuentra entre el 2 % p/v y el 6 % p/v.
41. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-40, donde la cantidad de sal de metal alcalino es inferior al 5 % p/v.
42. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-41, donde el pH de la composición es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8.

43. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-41, donde el pH de la composición es de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,0.
- 5 44. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-43, donde la osmolaridad de la composición es de 200 mOsm a 400 mOsm.
45. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-43, donde la osmolaridad de la composición es de 250 mOsm a 330 mOsm.
- 10 46. Composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-45, que además comprende glucosa en una cantidad del 2 % p/v al 10 % p/v.
- 15 47. Composición farmacéutica acuosa de 36 o 37, donde el agente espesante sustancialmente inerte farmacéuticamente es glucosa.
48. Método de tratamiento de un paciente que padece un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste en accidente cerebrovascular, hinchazón de las células neuronales, lesión por traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, isquemia orgánica, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, sepsis y diabetes, que
- 20 comprende la administración intravenosa a un paciente con necesidad de la misma de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica acuosa de cualquiera de 36-47.
49. Método de 48, donde el trastorno es un accidente cerebrovascular.
- 25 50. Método de 48 o 49, donde el paciente es un humano.
51. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente.
52. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente se selecciona de entre el
- 30 grupo que consiste en agua; agua y alcohol; agua y glucosa; y agua, PEG y alcohol.
53. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente de 52, donde el diluyente es agua y glucosa.
54. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente de 53, donde la glucosa está presente en una
- 35 cantidad de entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 15 % medidas en peso por volumen (p/v).
55. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente de 52, donde el diluyente es una solución de dextrosa al 5 %.
- 40 56. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior.
57. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado.
- 45 58. Vial de 57, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM.
59. Vial de 57, donde la concentración de tampón es inferior a 15 mM.
- 50 60. Vial de 57, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM.
61. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de
- 55 aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable.
62. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.
- 60 63. Vial de polvo de glibenclamida envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.
64. Vial de polvo de glibenclamida micronizado envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de

aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.

5 65. Vial de polvo de glibenclamida micronizado envasado con un vial de diluyente, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 y está tamponado con un tampón seleccionado de entre meglumina y dietanolamina.

66. Vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH.

10 67. Vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde el pH se ajusta usando NaOH.

68. Vial que contiene glibenclamida liofilizada, un agente espesante y un ajustador del pH, donde la concentración de glibenclamida es aproximadamente 1 mg/mL.

15 69. Vial de cualquiera de 66-68, donde el agente espesante es manitol.

70. Vial de cualquiera de 66-68, donde el pH antes de la liofilización es aproximadamente 11.

20 71. Vial de cualquiera de 66-68, donde el material de partida es glibenclamida micronizada.

72. Vial de cualquiera de 66-68, envasado con un vial de diluyente (tamponado o no) con un pH de 7,4-8,0 para añadir al producto anterior después de su reconstitución para reducir el pH.

25 73. Kit que comprende:

una formulación liofilizada de un compuesto como los reivindicados en cualquiera de las anteriores;  
una solución de diluyente e  
instrucciones para el uso de tales soluciones líquidas.

30 74. Kit de 73, donde dicha solución de diluyente se selecciona de entre agua; agua y alcohol; agua y polietilenglicol (PEG); agua y glucosa y agua, alcohol y PEG.

75. Kit de 74, donde la solución de diluyente es agua y glucosa.

35 76. Kit de 75, donde la glucosa está presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 15 % medidas en peso por volumen (p/v).

77. Kit de 74, donde el diluyente es una solución de dextrosa al 5 %.

40 78. Kit de 74 que comprende alcohol, donde el alcohol es etanol.

79. Kit de cualquiera de 73-78, donde el pH del diluyente es aproximadamente 7,4 o superior.

45 80. Kit de cualquiera de 73-78, donde el diluyente está tamponado.

81. Kit de 80, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM.

50 82. Kit de 80, donde la concentración de tampón es inferior a 15 mM.

83. Kit de 80, donde la concentración de tampón se encuentra entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 10 mM.

55 84. Kit de cualquiera de 73-78, donde el diluyente tiene un pH de aproximadamente 7,4 o superior y está tamponado con un tampón farmacéuticamente aceptable.

85. Formulación líquida que consiste esencialmente en glibenclamida y agua, formulación que tiene un pH lo suficientemente elevado como para que un cambio en el pH de aproximadamente 1 no provoque que la glibenclamida precipite de la solución.

60 86. Formulación líquida de 85, donde la formulación contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tampón.

87. Formulaci3n l3quida de 85 o 86, donde la formulaci3n contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tensioactivo.
88. Formulaci3n l3quida de cualquiera de 85 o -87, donde la formulaci3n contiene menos de aproximadamente el 5 0,01 % p/v de un cosolvente.
89. Formulaci3n l3quida de cualquiera de 85-88, donde el pH de la formulaci3n es superior a aproximadamente 9.
90. Formulaci3n l3quida de cualquiera de 85-88, donde el pH de la formulaci3n es superior a aproximadamente 10.
- 10 91. Composici3n de liofilizado producida mediante liofilizaci3n de la formulaci3n de cualquiera de 85-90.
92. Composici3n farmac3utica l3quida producida mediante reconstituci3n de una composici3n de liofilizado de 91, donde el pH de dicha composici3n farmac3utica l3quida es lo suficientemente elevado como para disolver al menos 15 aproximadamente el 98 % en peso de la composici3n de liofilizado.
93. Composici3n farmac3utica l3quida de 92, donde la composici3n farmac3utica l3quida tiene un pH en el rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, comprende soluci3n salina y al menos el 98 % p/v de la glibenclamida est3 disuelta.
- 20 94. Formulaci3n l3quida que consiste esencialmente en glibenclamida y agua, formulaci3n que tiene un pH lo suficientemente elevado como para que un cambio del pH de aproximadamente 1 no provoque que la glibenclamida precipite de la soluci3n, formulaci3n adem3s caracterizada porque la soluci3n es adecuada para su liofilizaci3n con el objetivo de formar un liofilizado que se pueda reconstituir y diluir con soluci3n salina para formar una soluci3n que 25 tenga un pH en el rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 y en la que la glibenclamida permanezca disuelta en la soluci3n.
95. Polvo de glibenclamida liofilizado producido mediante liofilizaci3n de una soluci3n l3quida que consiste esencialmente en glibenclamida y uno o m3s compuestos sustancialmente inertes farmac3uticamente, soluci3n 30 l3quida que tiene un pH superior a 9.
96. Polvo de glibenclamida liofilizado de 95, donde la soluci3n l3quida contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tamp3n.
- 35 97. Polvo de glibenclamida liofilizado de 95, donde la soluci3n l3quida tiene un pH superior a 10.
98. Formulaci3n l3quida que consiste esencialmente en un agente terap3utico activo y uno o m3s compuestos sustancialmente inertes farmac3uticamente, formulaci3n l3quida que tiene un pH superior a 8 y donde el agente terap3utico activo es un 30 3cido d3bil.
- 40 99. Formulaci3n l3quida de 98, donde la formulaci3n l3quida contiene menos de aproximadamente el 0,01 % p/v de un tamp3n.
100. Formulaci3n l3quida de 98 o 99, donde la formulaci3n l3quida tiene un pH superior a 9.
- 45 101. Formulaci3n l3quida de cualquiera de 98-100, donde el compuesto activo es un compuesto org3nico que tiene un peso molecular inferior a 500 g/mol y comprende un grupo sulfonilurea.
102. Formulaci3n l3quida de cualquiera de 98-100, donde el compuesto activo es glibenclamida.
- 50 103. Polvo de glibenclamida liofilizado producido mediante liofilizaci3n de la formulaci3n l3quida de 102.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida, que comprende:
  - 5 a) polvo de glibenclamida liofilizado y
  - b) uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente,donde la composición se prepara en una solución líquida que contiene una o más base(s) de metal alcalino.
- 10 2. Composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es un monosacárido, un disacárido, o una combinación de los mismos.
  3. Composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: glucosa,  - 15 fructosa, manosa, galactosa, manitol, sorbitol, lactosa, sucrosa, trehalosa y otros compuestos con poco o ningún efecto sobre la actividad farmacológica de un ingrediente activo.
4. Composición farmacéutica sólida de la reivindicación 3, donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente es manitol.- 20 5. Composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1, donde la base de metal alcalino es hidróxido sódico o hidróxido potásico.
- 6. Composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la cantidad de compuestos sustancialmente inertes farmacéuticamente es del 2 % p/p al 6 % p/p.- 25 7. Método de liofilización de polvo de glibenclamida en una solución líquida, que comprende:
  - a) la preparación de una solución acuosa de la glibenclamida junto con un compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente,
  - 30 b) el ajuste del pH a un valor superior a pH 8 para incrementar la solubilidad de la glibenclamida, y
  - c) el secado por congelación de la solución para obtener una composición sólida liofilizada.
- 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además la disminución del pH de la solución mediante adición de un ácido antes del secado por congelación de la solución.- 35 9. El procedimiento según la reivindicación 7 donde el compuesto sustancialmente inerte farmacéuticamente se selecciona de entre azúcar y una sal.
- 10. El procedimiento según la reivindicación 7, donde el ajuste del pH se consigue usando hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido cálcico, hidróxido de magnesio, u otro agente adecuado para incrementar el pH de una solución acuosa.- 40 11. El procedimiento según la reivindicación 10, donde el ajuste del pH se consigue usando hidróxido sódico o hidróxido potásico.- 45 12. El procedimiento según la reivindicación 7, donde la etapa a) se prepara en presencia de un tampón.
- 13. El procedimiento según la reivindicación 12, donde el tampón se selecciona de entre el grupo que consiste en; un tampón Britton-Robinson, un tampón fosfato, un tampón Tris, un tampón HEPES, o cualquier otro tampón.- 50 14. El procedimiento según la reivindicación 7, donde la solución acuosa además incluye una mezcla de la glibenclamida y otro compuesto de interés.- 55

Figura 1

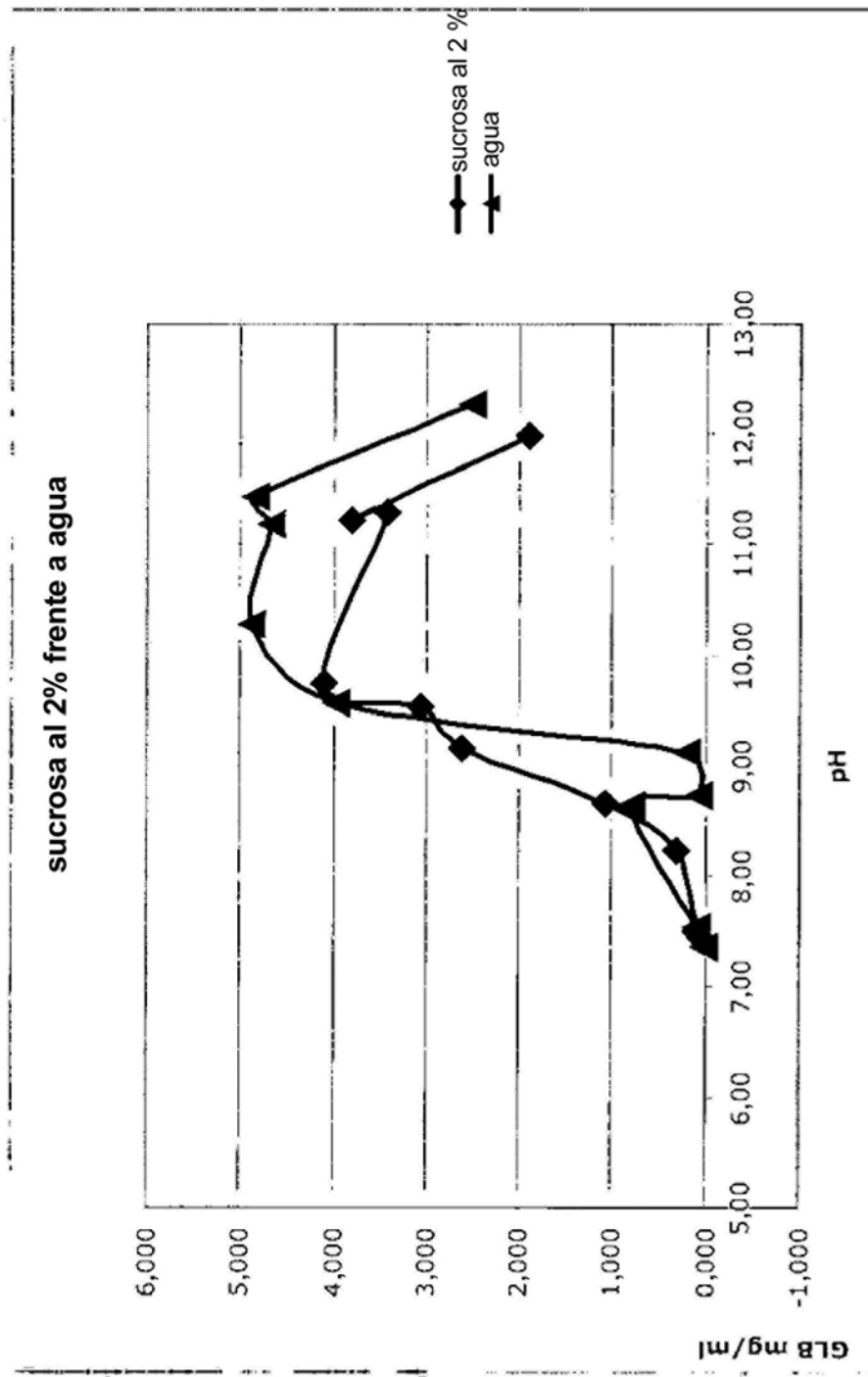


Figura 2

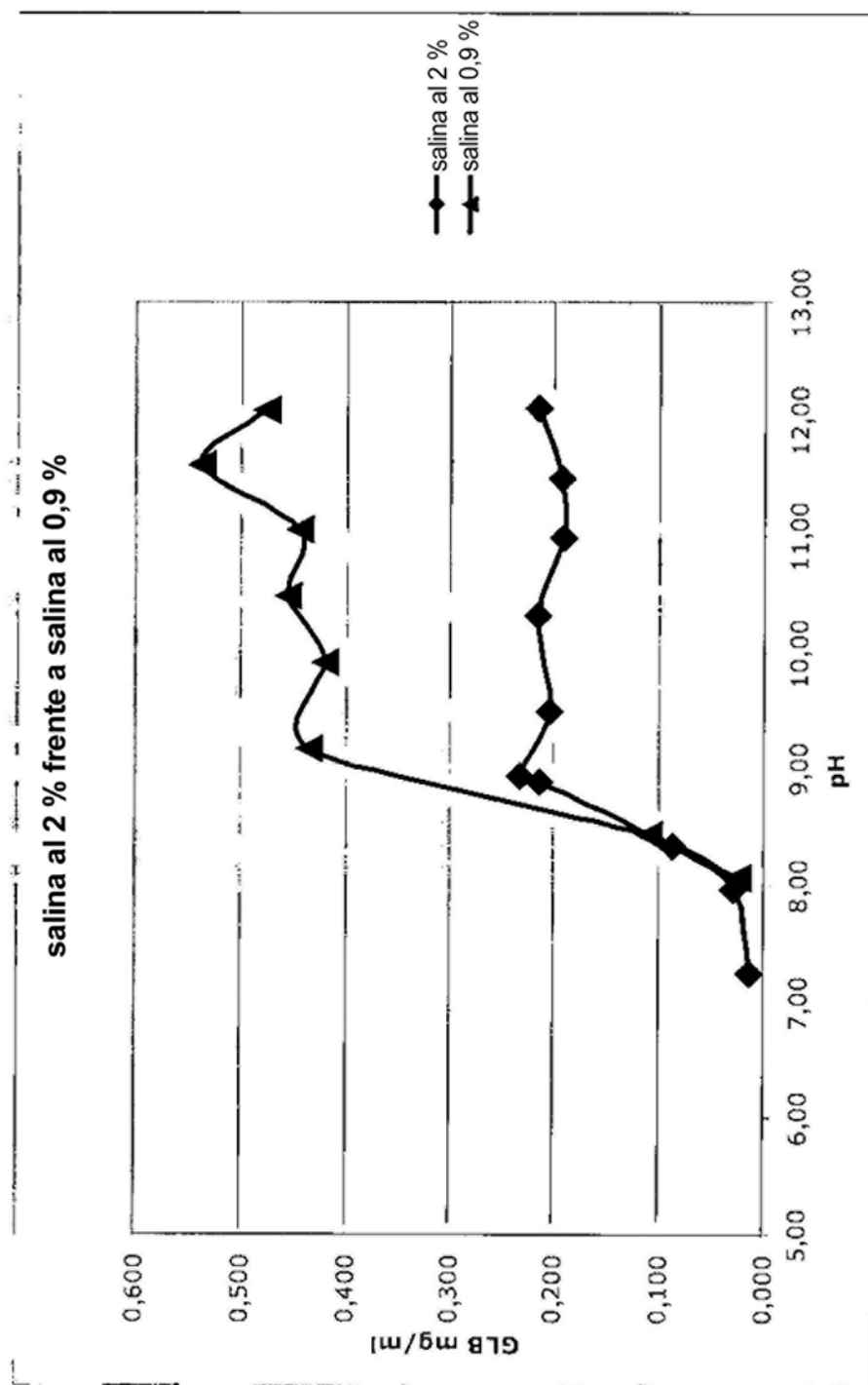


Figura 3

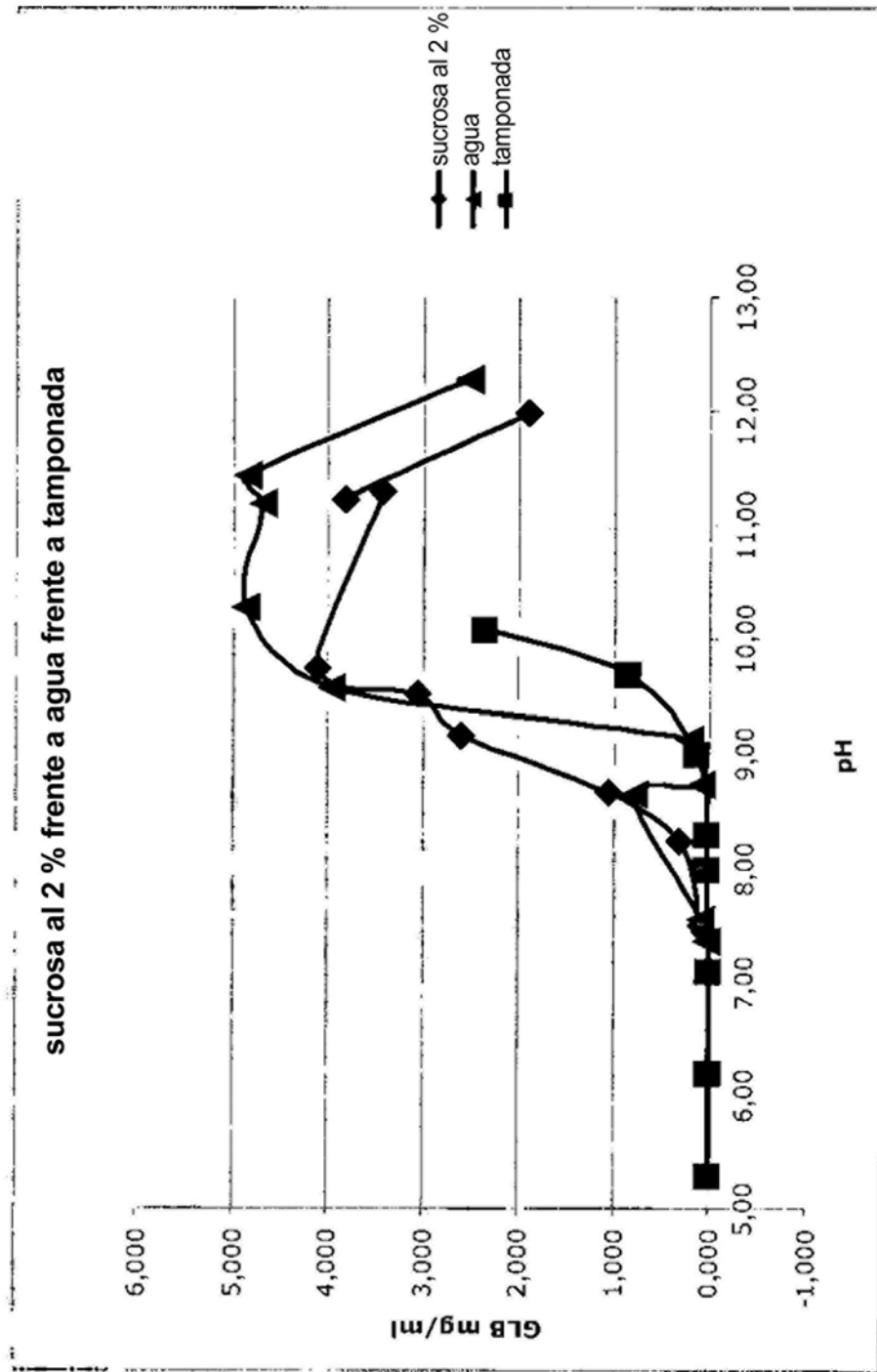


Figura 4

| Momento/<br>Condiciones | Aspecto antes de la<br>reconstitución                                                                                                                                                                                                                     | Aspecto después<br>del tiempo de<br>reconstitución                                                                                                                                          | Tiempo de<br>reconstitución | pH (después de<br>la<br>reconstitución)                 | Ensayo de<br>glibenclámda                                                     | Ensayo de sustancias<br>relacionadas a 230 nm |             |              | Contenido<br>de agua                                                        | Aspecto 24 h<br>después de la<br>reconstitución                                                                                                       |    |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Inicial                 | Vial de vidrio<br>transparente de 20 mL<br>con un tapón gris y un<br>cierre hermético de<br>apertura fácil azul que<br>contiene una torta de<br>blanca a blanquecina<br>de aproximadamente<br>14 mm de profundidad.<br>Ligera grieta en la<br>superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de contaminación<br>visible y materia<br>particulada en el<br>comparación con el<br>agua para<br>inyectables<br>contenida en un<br>vial similar. | Media = 30<br>segundos      | Rep 1 = 10,470<br>Rep 2 = 10,466<br>pH medio =<br>10,47 | Rep 1 = 0,829<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,821<br>mg/mL<br><br>Media = 0,83<br>mg/mL | Rep                                           | RRT 0,19    | RRT<br>0,41  | Rep 1, =<br>1,7 mg/vial<br>Rep 2 =<br>1,6 mg/vial<br>Media =<br>1,7 mg/vial | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias<br>fibras pequeñas.<br>No se cree que las<br>fibras estén<br>relacionadas con<br>el fármaco. |    |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | 1                                             | 0,12        | tr           |                                                                             |                                                                                                                                                       |    |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | 2                                             | 0,12        | tr           |                                                                             |                                                                                                                                                       |    |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | % del área total =<br>0,12 % del área         |             |              |                                                                             |                                                                                                                                                       |    |
| 6 semanas a<br>2-8 °C   | Vial de vidrio<br>transparente de 20 mL<br>con un tapón gris y un<br>cierre hermético de<br>apertura fácil azul que<br>contiene una torta de<br>blanca a blanquecina<br>de aproximadamente<br>13 mm de profundidad.<br>Ligera grieta en la<br>superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles.                                                                                                              | Media = 1<br>minuto         | Rep 1 = 10,511<br>Rep 2 = 10,513<br>pH medio =<br>10,51 | Rep 1 =<br>0,837mg/mL<br>Rep 2 =<br>0,804mg/mL<br><br>Media =<br>0,82mg/mL    | Rep                                           | RRT<br>0,19 | RRT<br>0,331 | Rep 1, =<br>2,2 mg/vial<br>Rep 2 =<br>1,8 mg/vial<br>Media =<br>2,0 mg/vial | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias<br>fibras pequeñas.<br>No se cree que las<br>fibras estén<br>relacionadas con<br>el fármaco. |    |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | 1                                             | 0,12        | nd           |                                                                             |                                                                                                                                                       | tr |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | 2                                             | 0,12        | nd           |                                                                             |                                                                                                                                                       | tr |
|                         |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                               | % del área total =<br>0,12 % del área         |             |              |                                                                             |                                                                                                                                                       |    |

Figura 5

| Momento/<br>Condiciones         | Aspecto antes<br>de la<br>reconstitución                                                                                                                                                                                                                                     | Aspecto después<br>de la<br>reconstitución                                                                      | Tiempo de<br>reconstitución               | pH (después de<br>la<br>reconstitución)                 | Ensayo de<br>glibenclamida                                                | Ensayo de sustancias<br>relacionadas a 230 nm                                            | Contenido<br>de agua                                                       | Aspecto 24 h<br>después de la<br>reconstitución                                                                                                             |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 semanas a<br>35 °C/60 %<br>HR | Vial de vidrio<br>transparente de<br>20 mL con un<br>tapón gris y un<br>cierro<br>hermético de<br>apertura fácil<br>azul que<br>contiene una<br>torta de blanca<br>a blanquecina<br>de<br>aproximadame<br>nte 13 mm de<br>profundidad.<br>Ligera grieta en<br>la superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas<br>visibles. Un vial<br>contenía una fibra<br>pequeña. | Media = 30<br>segundos                    | Rep 1 = 10,611<br>Rep 2 = 10,640<br>pH medio =<br>10,63 | Rep 1 = 0,832<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,789<br>mg/mL<br>Media = 0,81<br>mg/mL | Rep RRT RRT<br>1 0,19 0,33 0,41<br>2 0,12 tr tr<br>% del área total = 0,13 % del<br>área | Rep 1 = 1,7<br>mg/vial<br>Rep 2 = 1,7<br>mg/vial<br>Media = 1,7<br>mg/vial | Solución<br>incolora<br>transparente<br>que contiene<br>varias fibras<br>pequeñas. No<br>se cree que las<br>fibras estén<br>relacionadas<br>con el fármaco. |
| 6 semanas a<br>40 °C/75 %<br>HR | Vial de vidrio<br>transparente de<br>20 mL con un<br>tapón gris y un<br>cierro<br>hermético de<br>apertura fácil<br>azul que<br>contiene una<br>torta de blanca<br>a blanquecina<br>de<br>aproximadame<br>nte 13 mm de<br>profundidad.<br>Ligera grieta en<br>la superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles.                                  | Rep 1 = 30 seg<br>Rep 2= no<br>registrado | Rep 1 = 10,576<br>seg<br>Rep 2= no<br>informado         | Rep 1 = 0,782<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,760<br>mg/mL<br>Media = 0,77<br>mg/mL | Rep RRT RRT<br>1 0,19 0,33 0,41<br>2 0,16 nd tr<br>% del área total = 0,12 % del<br>área | Rep 1 = 1,5<br>mg/vial<br>Rep 2 = 1,5<br>mg/vial<br>Media = 1,5<br>mg/vial | Solución<br>incolora<br>transparente<br>que contiene<br>varias fibras<br>pequeñas. No<br>se cree que las<br>fibras estén<br>relacionadas<br>con el fármaco. |

**Figura 6**

| Momento/<br>Condiciones                | Aspecto antes<br>de la<br>reconstitución                                                                                                                                                                                                                   | Aspecto<br>después de la<br>reconstitución                                     | Tiempo de<br>reconstitución | pH (después de<br>la<br>reconstitución) | Ensayo de<br>glibenciamida | Ensayo de<br>sustancias<br>relacionadas a 230<br>nm | Contenido de<br>agua | Aspecto 24 h<br>después de la<br>reconstitución                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 semanas y 13 días<br>a 35 °C/60 % HR | Vial de vidrio<br>transparente de<br>20 mL con un<br>tapón gris y un<br>cierre hermético<br>de apertura fácil<br>azul que contiene<br>una torta<br>blanquecina de<br>aproximadamente<br>12,5 mm de<br>profundidad.<br>Ligeras grietas en<br>la superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles. | Media = 30<br>segundos      | No ensayado                             | No ensayado                | No ensayado                                         | No ensayado          | Solución incolora<br>transparente libre de<br>partículas y fibras<br>visibles.                                                                                                    |
| 6 semanas y 13 días<br>a 40 °C/75 % HR | Vial de vidrio<br>transparente de<br>20 mL con un<br>tapón gris y un<br>cierre hermético<br>de apertura fácil<br>azul que contiene<br>una torta<br>blanquecina de<br>aproximadamente<br>12 mm de<br>profundidad.<br>Ligeras grietas en<br>la superficie.   | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles. | Media = 30<br>segundos      | Rep 1 = 10,338<br>Rep 2 = 10,433        | No ensayado                | No ensayado                                         | No ensayado          | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias fibras<br>pequeñas pero no<br>partículas visibles. No<br>se cree que las fibras<br>estén relacionadas<br>con el fármaco. |

Figura 7

| Momento/<br>Condiciones    | Aspecto antes de la<br>reconstitución                                                                                                                                                                                                             | Aspecto<br>después de la<br>reconstitución                                                                  | Tiempo de<br>reconstitución | pH (después de<br>la<br>reconstitución)                 | Ensayo de<br>glibenclamida                                                 | Ensayo de sustancias<br>relacionadas a 230 nm | Contenido<br>de agua                                                        | Aspecto 24 h<br>después de la<br>reconstitución                                                                                                                                      |    |    |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 3 meses a 2-<br>8 °C       | Vial de vidrio<br>transparente de 20 mL<br>con un tapón gris y un<br>cierre hermético de<br>apertura fácil azul que<br>contiene una torta<br>blanquecina de<br>aproximadamente 12<br>mm de profundidad.<br>Ligeras grietas en la<br>superficie.   | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles (se<br>observó una<br>fibra). | Media = 30<br>segundos      | Rep 1 = 10,748<br>Rep 2 = 10,536<br>pH medio =<br>10,64 | Rep 1 = 0,844<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,762<br>mg/mL                           | Rep                                           | Rep 1, =<br>1,8 mg/vial<br>Rep 2 =<br>1,9 mg/vial<br>Media =<br>1,9 mg/vial | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias<br>fibras pequeñas<br>pero no partículas<br>visibles. No se cree<br>que las fibras estén<br>relacionadas con el<br>fármaco. |    |    |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | 1                                             | 0,13                                                                        |                                                                                                                                                                                      | nd | tr |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | 2                                             | 0,14                                                                        |                                                                                                                                                                                      | nd | tr |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | % del área total =<br>0,14 % del área         |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |    |    |
| 3 meses a 35<br>°C/60 % HR | Vial de vidrio<br>transparente de 20 mL<br>con un tapón gris y un<br>cierre hermético de<br>apertura fácil azul que<br>contiene una torta<br>blanquecina de<br>aproximadamente 12,5<br>mm de profundidad.<br>Ligeras grietas en la<br>superficie. | Solución incolora<br>transparente libre<br>de partículas y<br>fibras visibles.                              | Media = 30<br>segundos      | Rep 1 = 10,664<br>Rep 2 = 10,700<br>pH medio =<br>10,68 | Rep 1 = 0,795<br>mg/mL<br>Rep 2 =<br>0,8322 mg/mL<br>Media = 0,81<br>mg/mL | Rep                                           | Rep 1, =<br>1,5 mg/vial<br>Rep 2 =<br>1,4 mg/vial<br>Media =<br>1,5 mg/vial | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias<br>fibras pequeñas<br>pero no partículas<br>visibles. No se cree<br>que las fibras estén<br>relacionadas con el<br>fármaco. |    |    |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | 1                                             | 0,15                                                                        |                                                                                                                                                                                      | nd | tr |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | 2                                             | 0,15                                                                        |                                                                                                                                                                                      | nd | tr |
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                             |                             |                                                         |                                                                            | % del área total =<br>0,14 % del área         |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |    |    |

**Figura 8**

| Momento/<br>Condiciones                    | Aspecto antes de la<br>reconstitución                                                                                                                                                                                                           | Aspecto<br>después de la<br>reconstitución                                           | Tiempo de<br>reconstitución | pH (después<br>de la<br>reconstitución)                 | Ensayo de<br>glibenclamida                                                                           | Ensayo de<br>sustancias<br>relacionadas a 230<br>nm |      |      |      | Contenido de<br>agua                                                        | Aspecto 24 h<br>después de la<br>reconstitución                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|------|------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 meses a 40<br>°C/75 % HR                 | Vial de vidrio<br>transparente de 20 mL<br>con un tapón gris y un<br>cierre hermético de<br>apertura fácil azul que<br>contiene una torta<br>blanquecina de<br>aproximadamente 12<br>mm de profundidad.<br>Ligeras grietas en la<br>superficie. | Solución<br>incolora<br>transparente<br>libre de<br>partículas y<br>fibras visibles. | Media = 1 mm<br>15 segundos | Rep 1 = 10,683<br>Rep 2 = 10,784<br>pH medio =<br>10,73 | Rep 1 = 0,760<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,785<br>mg/mL<br>Media = 0,77<br>mg/mL                            | Rep                                                 | RRT  | RRT  | RRT  | Rep 1, = 1,4<br>mg/vial<br>Rep 2 = 1,5<br>mg/vial<br>Media = 1,5<br>mg/vial | Solución incolora<br>transparente que<br>contiene varias<br>fibras pequeñas<br>pero no partículas<br>visibles. No se cree<br>que las fibras estén<br>relacionadas con el<br>fármaco. |
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                             |                                                         |                                                                                                      |                                                     | 0,19 | 0,33 | 0,41 |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                             |                                                         |                                                                                                      | 1                                                   | 0,19 | nd   | tr   |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                             |                                                         |                                                                                                      | 2                                                   | 0,19 | nd   | tr   |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                             |                                                         |                                                                                                      | % del área total =<br>0,19 % del área               |      |      |      |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |
| 3 meses, 3<br>semanas y 3<br>días a 2-8 °C | No ensayado                                                                                                                                                                                                                                     | No ensayado                                                                          | No ensayado                 | No ensayado                                             | Rep 1 = 0,895<br>mg/mL<br>Rep 2 = 0,838<br>mg/mL<br>Rep 3 = No<br>ensayado<br>Rep 4 = 0,785<br>mg/ml | No ensayado                                         |      |      |      | No ensayado                                                                 | No ensayado                                                                                                                                                                          |
|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                      |                             |                                                         |                                                                                                      |                                                     |      |      |      |                                                                             |                                                                                                                                                                                      |