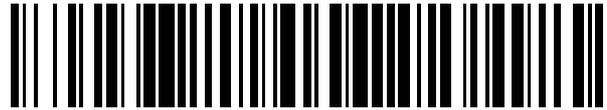


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 495**

51 Int. Cl.:

A61K 31/64 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/FR2013/050421**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13128131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13712305 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2819679**

54 Título: **Formulaciones líquidas de sulfamidas hipoglucemiantes**

30 Prioridad:

28.02.2012 FR 1251795

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2018

73 Titular/es:

**AMMTEK (100.0%)
15 rue Béranger
75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

BERDUGO POLAK, MARIANNE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 681 495 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 líquidas de sulfamidas hipoglucemiantes

La presente invención se refiere al campo de las formulaciones farmacéuticas, y más en particular al de las formulaciones adecuadas para un uso pediátrico, geriátrico o veterinario.

5 Antecedentes tecnológicos de la invención

La glibenclamida o 5-cloro-N-[2-[4-(ciclohexilcarbamoilsulfamoil)fenil]etil]-2-metoxibenzamida (nomenclatura IUPAC) es un inhibidor de canales potásicos dependientes de ATP (K_{ATP}) presentes en la superficie de células pancreáticas. Al igual que la glucosa, actúa estimulando la secreción de insulina por las células β pancreáticas. Este compuesto, conocido también con el nombre de gliburida (USAN), pertenece a la familia de las sulfonilureas y se usa habitualmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Como todas las sulfamidas hipoglucemiantes, la glibenclamida puede producir hipoglucemias que pueden causar convulsiones, un coma o incluso la muerte. Por lo tanto, es imprescindible una dosis precisa de este compuesto con respecto al peso del paciente y/o el equilibrio glucémico, para prevenir dichos efectos secundarios.

15 Actualmente, la glibenclamida solo está disponible en forma de comprimidos. Esta forma farmacéutica es totalmente inadecuada para la administración por vía oral a niños pequeños o a bebés, o también para personas mayores para las que puede ser difícil la toma de comprimidos. Para estos pacientes, uno o varios comprimidos de glibenclamida se pueden pulverizar y poner la dosis necesaria de polvo en solución en un líquido, por ejemplo, en agua. Sin embargo, estas prácticas conducen a variaciones importantes de la cantidad de sustancia activa administrada y pueden inducir también velocidades variables de liberación del principio activo en función del grado de trituración del comprimido. Estas variaciones se deben principalmente a la indeterminación al poner en suspensión y al tamaño de partículas del triturado, así como a la solubilidad muy baja de la glibenclamida (solubilidad en agua a 27°C: 4 mg/l) que acentúa el riesgo de decantación.

20 Sin embargo, los bebés, en particular los bebés prematuros, los niños pequeños y las personas mayores son las poblaciones más expuestas a los accidentes hipoglucémicos. Por lo tanto es fundamental que la dosis administrada a estos pacientes sea la más exacta posible.

25 Además, las sulfamidas hipoglucemiantes, en especial la glibenclamida, recientemente han mostrado ser particularmente útiles en el tratamiento de patologías oculares (documentos WO 2011/036202 y WO 2008/015226). Sin embargo, hasta ahora no existe ninguna formulación de estos compuestos adecuada para una administración por vía oftálmica, en particular para aplicación tópica.

30 Por consiguiente, existe una necesidad real de una formulación líquida de sulfamida hipoglucemiante, y más en particular de glibenclamida, que sea adecuada para la administración por vía oftálmica o la administración por vía oral a pacientes para los que no esté indicado el uso de comprimidos, presentando dicha formulación, preferiblemente, propiedades organolépticas aceptables.

35 Resumen de la invención

Los autores de la invención han desarrollado una formulación farmacéutica de sulfamida hipoglucemiante cuyas propiedades son compatibles con la administración por vía oral, en particular a bebés, en especial a bebés prematuros, niños pequeños o personas para las que puede ser difícil la toma de comprimidos, o con la administración por vía oftálmica.

40 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica líquida que comprende partículas micronizadas de una sulfamida hipoglucemiante, preferiblemente teniendo 90% de las partículas un tamaño inferior a 30 μm , al menos un agente espesante y un sistema de tampón que permite mantener el pH de dicha formulación entre 4 y 8.

45 La formulación puede comprender al menos un agente espesante seleccionado del grupo constituido por polisacáridos, derivados de celulosa y carbómeros gelificantes, y combinaciones de los mismos, preferiblemente del grupo que consta de polisacáridos y derivados de celulosa.

50 La formulación comprende al menos un agente espesante que es un derivado de celulosa, preferiblemente seleccionado del grupo que consta de una hidroxialquilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y una combinación de los mismos. En particular, la hidroxialquilcelulosa se puede seleccionar del grupo que consta de hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y una combinación de los mismos. Lo más particularmente preferido, la formulación comprende hidroxietilcelulosa como agente espesante.

La formulación comprende al menos un agente espesante que es un polisacárido, preferiblemente seleccionado del grupo que consta de goma de xantano, goma de tragacanto, un carragenano, un galactomanano, goma gellan,

goma arábica, goma karaya, una pectina, almidón y sus derivados obtenidos por esterificación o eterificación, y tamarino, y una combinación de los mismos. Lo más particularmente preferido, la formulación comprende la goma de xantano como agente espesante.

5 La formulación puede comprender al menos un agente espesante que es un carbómero gelificante, preferiblemente seleccionado del grupo que consta de Carbopol® 934P, Carbopol® 71G, Carbopol® 971P y Carbopol® 974P, y una combinación de los mismos.

Preferiblemente, la formulación comprende hidroxietilcelulosa y goma de xantano como agentes espesantes.

10 La formulación según la invención puede comprender al menos un agente conservante, preferiblemente seleccionado del grupo que consta de ácido benzoico y sus sales sódicas o potásicas, parabenos, ácido sórbico y sus sales sódicas o potásicas, amonios cuaternarios, derivados mercuriales, y una combinación de los mismos. Lo más particularmente preferido, el agente conservante es benzoato sódico.

La formulación según la invención comprende un sistema de tampón que mantiene la formulación a un pH comprendido entre 4 y 6, compuesto de citrato sódico y ácido láctico.

La sulfamida hipoglucemiante es la glibenclamida.

15 La formulación puede comprender entre 0,01 y 100 mg/ml de sulfamida hipoglucemiante, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/ml.

Según un modo preferido, al menos 90% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 30 µm, preferiblemente inferior a 10 µm.

20 La formulación según la invención puede comprender una mezcla de agentes espesantes que consta de aproximadamente 50% de hidroxietilcelulosa y aproximadamente 50% de goma de xantano.

Preferiblemente, la formulación presenta una viscosidad comprendida entre 350 y 450 mPa.s.

La formulación puede presentar una osmolalidad inferior a 400 mOsm/l, preferiblemente inferior a 250 mOsm/l.

Según un modo preferido, la formulación comprende entre 0,1 y 10 mg/ml de sulfamida hipoglucemiante, entre 8 y 15 mg/ml de agente(s) espesante(s), y entre 0,5 y 10 mg/ml de agente(s) conservante(s).

25 En particular, la formulación puede comprender entre 0,1 y 10 mg/ml de glibenclamida, aproximadamente 5 mg/ml de hidroxietilcelulosa, aproximadamente 5 mg/ml de goma de xantano, aproximadamente 5 mg/ml de benzoato sódico y un sistema de tampón compuesto de citrato sódico y ácido láctico que mantiene un pH de aproximadamente 4,8.

30 Puede estar envasado en un recipiente que comprende, o que está asociado con un sistema de dispensación volumétrica. También puede estar envasado en un recipiente unidosis.

La formulación puede estar dirigida a una administración por vía oral, rectal, vaginal u oftálmica, en particular, para aplicación tópica en el ojo. Preferiblemente, la formulación está dirigida a una administración por vía oral o por vía oftálmica. Lo más particularmente preferido, la formulación está dirigida a una administración por vía oral.

35 La formulación según la invención se puede usar en el tratamiento de patologías humanas o animales. En particular, la formulación se puede usar en bebés, en especial bebés prematuros, niños pequeños, personas, en particular personas mayores para las que es difícil tomar comprimidos, por ejemplo, personas que tienen trastornos de deglución.

40 La patología que se va a tratar se puede seleccionar del grupo que consta de diabetes tipo 2, diabetes mellitus monogénica tal como la diabetes neonatal, una diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal, una diabetes con sordera de transmisión materna (MIDD, por sus siglas en inglés *Maternal Inherited Diabetes and Deafness*) o una diabetes de tipo MODY (por sus siglas en inglés *Maturity Onset Diabetes of the Young*), hiperglucemia neonatal transitoria, un trastorno neuropsicológico, muscular o neurológico y patologías asociadas a la isquemia retiniana y/o a una excitotoxicidad retiniana. Preferiblemente, la patología que se va a tratar es una diabetes tipo 2, hiperglucemia neonatal transitoria o una diabetes neonatal. Lo más particularmente preferido, la patología que se va a tratar es una diabetes tipo 2 o una diabetes neonatal.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa los perfiles de las concentraciones plasmáticas medias obtenidas con dos formulaciones de glibenclamida según la invención (0,6 mg/ml y 6 mg/ml) y un comprimido de Daonil® triturados en agua.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la invención han desarrollado una formulación líquida de sulfamida hipoglucemiante adecuada para la administración por vía oral o por vía oftálmica. Los autores de la invención han desarrollado en especial una formulación que es particularmente adecuada para administración oral en un uso pediátrico. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para las necesidades pediátricas responden a criterios específicos que no se tienen necesariamente en cuenta en las formulaciones destinadas a los adultos. Así pues, las formulaciones pediátricas son, preferiblemente, formulaciones líquidas, con un sabor aceptable, poco o sin olor, y que permiten administrar dosis precisas y variables según la edad, el peso y las necesidades de los pacientes jóvenes. El desarrollo de una formulación líquida para una administración oral de sulfamidas hipoglucemiantes es más compleja considerando que se usan con frecuencia en el tratamiento de trastornos glucémicos, y que, por lo tanto, su formulación no comprende, preferiblemente, ninguna edulcoración basada en azúcar o agente edulcorante.

Por lo tanto, según un primer aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica líquida que comprende partículas micronizadas de una sulfamida, en particular una sulfamida hipoglucemiante, teniendo 90%, o al menos 90% de las partículas un tamaño inferior a 30 μm , al menos un agente espesante y un sistema de tampón.

Las sulfamidas son derivados sustituidos de la sulfamida. Estos compuestos pueden tener en especial una actividad antimicrobiana, diurética o hipoglucemiante. Las sulfamidas hipoglucemiantes son una clase de compuestos que comprenden un grupo sulfonilo unido a un grupo urea. Actúan principalmente estimulando la secreción de insulina uniéndose a la subunidad SUR de los canales Kir6.2/SUR1. Estos canales también están presentes en el cerebro (Liss et al., 2001) donde contribuyen a la protección del sistema nervioso central (SNC) contra la isquemia. Los inhibidores de estos canales presentan también un efecto neuroprotector retiniano y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de patologías retinianas, en especial de patologías asociadas a la isquemia o a fenómenos de excitotoxicidad retiniana (documento WO 2011/036202).

Según la presente invención, la sulfamida hipoglucemiante es la glibenclamida.

Según una realización particular, la sulfamida hipoglucemiante presenta una solubilidad en agua a 27°C inferior a 100 mg/ml, preferiblemente inferior a 50 mg/ml y lo más particularmente preferido inferior a 25 mg/l. En particular, la sulfamida hipoglucemiante es la glibenclamida (solubilidad en agua a 27°C: 16 mg/l).

La formulación según la invención es una suspensión que comprende partículas micronizadas de una sulfamida hipoglucemiante. Con el fin de obtener una farmacocinética satisfactoria, 90% de las partículas tienen un tamaño inferior a 30 μm . Según una realización particular, 75% de las partículas tienen un tamaño inferior a 10 μm . Según una realización preferida, 90% de las partículas tienen un tamaño inferior a 10 μm .

Las técnicas para obtener partículas micronizadas son bien conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, la patente EP 0362704) La micronización se puede obtener en especial produciendo colisiones a gran velocidad entre las partículas que inducen su rotura en partículas más pequeñas. Las técnicas para medir el tamaño, o diámetro, de las partículas micronizadas también son conocidas para el experto en la técnica.

Según una realización particular, al menos 90% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 30 μm , preferiblemente al menos 95% o 99%. Lo más particularmente preferido, 100% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 30 μm .

Según otra realización particular, al menos 75%, preferiblemente al menos 90, 95 o 99% de las partículas tienen un tamaño inferior a 10 μm . Lo más particularmente preferido, 100% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 10 μm .

Según una realización preferida, al menos 90%, preferiblemente al menos 95 o 99% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 30 μm y al menos 75%, preferiblemente al menos 90, 95 o 99% de las partículas micronizadas tienen un tamaño inferior a 10 μm .

Preferiblemente, al menos 50% de las partículas tienen un tamaño inferior a 5 μm . Lo más particularmente preferido, 25%, o al menos 25% de las partículas tienen un tamaño inferior a 1 μm .

La concentración de sulfamida hipoglucemiante la puede ajustar fácilmente el experto en la técnica según la naturaleza del compuesto y la población de pacientes objetivo.

Según una realización, la formulación comprende entre 0,01 y 100 mg/ml de sulfamida hipoglucemiante, preferiblemente entre 0,05 y 20 mg/ml, más particularmente preferido entre 0,1 y 10 mg/ml. Según una realización particular, la formulación comprende entre 0,1 y 7 mg/ml de sulfamida hipoglucemiante.

El o los agentes espesantes de la presente formulación permiten obtener una viscosidad adecuada con el fin de mantener en suspensión las partículas micronizadas del principio activo y permitir un ajuste posológico preciso por medición volumétrica, por ejemplo mediante una pipeta dosificadora.

Según una realización, la formulación comprende uno o varios agentes espesantes seleccionados de derivados de celulosa. Los derivados de celulosa que se pueden usar como agentes espesantes comprenden, pero no se limitan a metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, e hidroxialquilcelulosas tales como hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y una combinación de los mismos. Preferiblemente, la formulación comprende hidroxietilcelulosa como un agente espesante.

La formulación comprende uno o varios agentes espesantes seleccionados de polisacáridos. Los polisacáridos que se pueden usar como agente espesante comprenden, pero no se limitan a goma de xantano, goma de tragacanto, carragenanos tales como λ -carragenina, κ -carragenano o ι -carragenano, galactomananos tales como la harina de semillas de algarrobo, harina de semillas de guar o harina de semillas de tara, goma gellan, goma arábica, goma de karaya, pectinas, almidón y sus derivados obtenidos por esterificación o eterificación, y tamarindo, y una combinación de los mismos. Preferiblemente, la formulación comprende goma de xantano como agente espesante.

La formulación puede comprender también, como agentes espesantes, una mezcla de uno o varios derivados de celulosa o de uno o varios polisacáridos. Preferiblemente, la mezcla comprende aproximadamente 50% de derivado(s) de celulosa y aproximadamente 50% de polisacárido(s).

En el presente documento, la palabra "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 10\%$ del valor especificado. A modo de ejemplo, "aproximadamente 50" comprende los valores de $\pm 10\%$ de 50, es decir los valores del intervalo de 45 a 55. Preferiblemente, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de $\pm 5\%$ del valor especificado.

Según una realización particular, la formulación comprende hidroxietilcelulosa y goma de xantano como agentes espesantes, preferiblemente aproximadamente 50% de hidroxietilcelulosa y aproximadamente 50% de goma de xantano. Preferiblemente, la formulación no comprende otros agentes espesantes.

La concentración de agente(s) espesante(s) en la formulación según la invención puede variar según la naturaleza de dicho o dichos agentes y según el modo de administración previsto.

Cuando la formulación está dirigida a ser administrada por medición volumétrica, la concentración se selecciona preferiblemente de modo que se obtenga una viscosidad comprendida entre 350 y 450 mPa.s, más particularmente preferido aproximadamente 400 mPa.s.

La formulación según la invención puede comprender entre 1 y 50 mg/ml de agente(s) espesante(s), preferiblemente entre 5 y 20 mg/ml, y particularmente preferido entre 8 y 15 mg/ml. Según una realización particular, la formulación comprende aproximadamente 5 mg/ml de hidroxietilcelulosa y aproximadamente 5 mg/ml de goma de xantano.

Con el fin de prevenir los riesgos de contaminación microbiológica, la formulación según la invención comprende preferiblemente al menos un agente conservante.

Los agentes conservantes que se pueden usar en la formulación según la invención comprenden, pero no se limitan a ácido benzoico y sus sales sódicas o potásicas tales como benzoato sódico; parabenos tales como metilparabeno, propilparabeno o butilparabeno; ácido sórbico y sus sales sódicas o potásicas tales como sorbato potásico; amonios cuaternarios tales como cloruro de benzalconio; derivados mercuriales tales como sales de fenilmercurio (acetato, borato o nitrato) o tiomersal; y una combinación de los mismos.

Para una formulación dirigida a la administración por vía oral, el agente conservante se selecciona preferiblemente del grupo que consta de ácido benzoico y sus sales sódicas o potásicas tales como benzoato sódico; parabenos tales como metilparabeno, propilparabeno o butilparabeno; ácido sórbico y sus sales sódicas o potásicas tales como sorbato potásico; y una combinación de los mismos.

Preferiblemente, el agente conservante es adecuado para un uso pediátrico. Debido a los potenciales riesgos en la fertilidad y el mal sabor metálico, preferiblemente los parabenos se excluyen de la presente formulación cuando esta está dirigida a uso pediátrico, donde se usan en concentraciones muy bajas. Por lo tanto, según un modo de realización, la formulación está dirigida a la administración por vía oral y comprende, como agente conservante ácido benzoico o una de sus sales sódicas o potásicas, preferiblemente benzoato sódico, o ácido sórbico o una de sus sales sódicas o potásicas, preferiblemente sorbato potásico, o una combinación de los mismos. Según una realización particular, la formulación comprende ácido benzoico o una de sus sales sódicas o potásicas, preferiblemente benzoato sódico, como agente conservante. Preferiblemente, la formulación no comprende otro agente conservante.

Para una formulación dirigida a la administración por vía oftálmica, el agente conservante preferiblemente se selecciona del grupo que consta de amonios cuaternarios tales como cloruro de benzalconio; derivados mercuriales tales como sales de fenilmercurio (acetato, borato o nitrato) o tiomersal; y una combinación de los mismos.

La concentración de agente conservante la puede ajustar fácilmente el experto en la técnica, por ejemplo basándose en las concentraciones reglamentarias indicadas en las farmacopeas. Esta concentración puede variar en especial

según la estanqueidad del recipiente usado, su modo de cierre o también el modo de conservación (en frío o a temperatura ambiente). En particular, la formulación puede comprender entre 0,5 y 10 mg/ml de agente(s) conservante(s), preferiblemente aproximadamente 5 mg/ml.

5 La formulación según la invención comprende también un agente de tamponamiento que permite mantener la suspensión a un pH predeterminado comprendido entre 4 y 6.

El pH de la formulación según la invención también se puede seleccionar de forma que se optimicen los efectos de los agentes conservantes.

10 Preferiblemente, el sistema de tampón se selecciona de forma que se conserve el sabor neutro. Según la presente invención, el sistema de tampón consta de citrato sódico y ácido láctico. Preferiblemente, la formulación comprende entre 5 y 10 mg/ml de citrato sódico y más particularmente preferido aproximadamente 7,5 mg/ml.

La formulación según la invención preferiblemente tiene una osmolalidad inferior a 400 mOsm/l. Según una realización, la formulación según la invención tiene una osmolalidad inferior a 350 mOsm/l, preferiblemente inferior a 300 mOsm/l. Según una realización particular, la formulación es particularmente adecuada para usar en prematuros y tiene una osmolalidad inferior a 250 mOsm/l con el fin de prevenir la aparición de trastornos digestivos.

15 Aunque los autores de la invención hayan observado que la formulación según la invención presentaba un sabor aceptable, se puede añadir un agente aromatizante. Por lo tanto, la formulación según la invención puede comprender además un aroma tal como, por ejemplo, un aroma de fresa, frambuesa, banana, limón o también caramelo.

20 La formulación también puede comprender además un colorante, en especial con el fin de aumentar su aceptabilidad frente a los niños. Preferiblemente, el colorante se usa para reforzar la credibilidad del aroma (por ejemplo, un colorante rosa para un aroma de fresa).

Según una realización preferida, la formulación no comprende ni aroma, ni colorante.

El diluyente usado para la formulación según la invención se selecciona preferiblemente para tener un sabor neutro. Según una realización preferida, el diluyente es agua.

25 Según una realización particular, la formulación según la invención es una formulación farmacéutica líquida que comprende partículas micronizadas de sulfamida hipoglucemiante, preferiblemente de glibenclamida, teniendo 90%, o al menos 90% de las partículas un tamaño inferior a 30 µm, hidroxietilcelulosa y goma de xantano como agentes espesantes, benzoato sódico como agente conservante y un sistema de tampón compuesto de citrato sódico y ácido láctico.

30 Según una realización preferida, la formulación según la invención es una formulación farmacéutica líquida que comprende entre 0,1 y 10 mg/ml, preferiblemente entre 0,5 y 7 mg/ml de partículas micronizadas de sulfamida hipoglucemiante, preferiblemente glibenclamida, teniendo 90%, o al menos 90% de las partículas un tamaño inferior a 30 µm, aproximadamente 5 mg/ml de hidroxietilcelulosa, aproximadamente 5 mg/ml de goma de xantano, aproximadamente 5 mg/ml de benzoato sódico y un sistema de tampón compuesto de citrato sódico y ácido láctico, que mantiene el pH a aproximadamente 4,8. Preferiblemente, la formulación comprende aproximadamente 7,5 mg/ml de citrato sódico.

40 La formulación según la invención se puede envasar en un recipiente de múltiples dosis o unidosis. La formulación según la invención preferiblemente se envasa en un recipiente que comprende, o que está asociado con un sistema de dispensación volumétrica tal como una pipeta dosificadora, una jeringa dosificadora, un cuentagotas o un sistema que suministra gotas unidosis.

Según una realización preferida, la formulación está dirigida a ser administrada por vía oral.

Según otra realización, la formulación está dirigida a ser administrada por vía oftálmica, preferiblemente por aplicación tópica en el ojo.

45 Según la aplicación prevista y el paciente que se va a tratar, la formulación según la invención también se puede administrar también por vía rectal o vaginal.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de la formulación farmacéutica según la invención, que comprende las etapas que consisten en:

- mezclar el sistema de tampón y el diluyente, preferiblemente agua;

- añadir las partículas micronizadas y mezclar hasta obtener una distribución homogénea de las partículas;

50 - añadir el o los agentes espesantes y agitar la preparación hasta obtener un gel homogéneo;

- dejar reposar la preparación hasta obtener la viscosidad deseada;
- ajustar el pH, si es necesario; y
- ajustar el volumen final añadiendo diluyente.

5 Opcionalmente, si la formulación comprende un agente conservante, este se disuelve en el diluyente antes de añadir el sistema de tampón.

La presente invención se refiere también a una formulación según la invención para usar en el tratamiento de patologías en seres humanos o animales.

10 En particular, la formulación según la invención es adecuada para usar en el tratamiento de patologías en bebés, en especial bebés prematuros, niños pequeños y personas, en particular personas mayores, para quienes puede ser difícil la toma de comprimidos. La toma de comprimidos puede hacerse difícil en especial por trastornos de deglución, que son frecuentes en personas mayores y pueden provocar asfixia (vías falsas). Así, la formulación según la invención es particularmente adecuada para usar en el tratamiento de patologías en bebés, en especial bebés prematuros, niños pequeños, personas que tienen trastornos de deglución y personas mayores.

15 Preferiblemente, la formulación según la invención se usa para tratar bebés y/o niños pequeños. Según una realización, los niños pequeños tienen menos de 12 años, preferiblemente menos de 8 años. Según una realización, los bebés tienen menos de 2 años y pueden ser bebés nacidos a término o prematuros. Preferiblemente, los bebés tienen menos de un año, y lo más particularmente preferido menos de 8, 6, 4, 2 o 1 mes de edad. Según una realización particular, los bebés son bebés prematuros nacidos a menos de 32 semanas de embarazo, preferiblemente a menos de 28 semanas de embarazo.

20 La formulación según la invención se puede usar también en el tratamiento de patologías en animales, preferiblemente mamíferos. Los animales pueden ser en especial animales domésticos o de ganadería, en particular perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, cabras, conejos o roedores.

25 La patología tratada se puede seleccionar del grupo que consta de diabetes tipo 2, diabetes mellitus monogénica tal como la diabetes neonatal, una diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal (Sagen et al, 2004; Zung et al, 2004 ; Codner et al., 2005; Babenko et al, 2006; Pearson et al., 2006), una diabetes con sordera de transmisión materna (MIDD, *Maternally Inherited Diabetes and Deafness*) o una diabetes de tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), hiperglucemia neonatal transitoria, un trastorno neuropsicológico, muscular o neurológico tal como epilepsia, retraso de desarrollo, debilidad muscular, dispraxia, dislexia, distonía, disfasia o también trastornos oculares (Zwaveling-Soonawala et al., 2011, Slingerland et al., 2008; documento WO 2008/015226); patologías oftalmológicas, en especial patologías asociadas a la isquemia retiniana y/o una excitotoxicidad retiniana, tales como glaucoma, neuropatías ópticas glaucomatosas sin hipertensión, degeneración macular asociada con la edad, inflamaciones intraoculares agudas o crónicas (uveítis, uveo-retinitis, coroiditis), neuropatías ópticas isquémicas o tóxicas, endoftalmítis, retinitis infecciosa, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, retinopatía isquémica proliferativa, retinitis pigmentosas, retinopatías asociadas con una hemoglobinopatía, una foto-degeneración, un desprendimiento de retina, patologías vasculares retinianas y coroideas (estenosis, trombosis y oclusiones vasculares), hemorragias retinianas y/o coroideas, miopía y degeneraciones retinianas hereditarias o adquiridas (documento WO 2011/036202).

40 Según una realización, la patología tratada se selecciona del grupo que consta de una diabetes tipo 2, una diabetes neonatal, una diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal, una diabetes con sordera de transmisión materna (MIDD) o una diabetes de tipo MODY, hiperglucemia neonatal transitoria, y un trastorno neuropsicológico, muscular o neurológico. Según una realización particular, la patología tratada se selecciona del grupo que consta de una diabetes tipo 2, una diabetes neonatal, una diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal, hiperglucemia neonatal transitoria, y un trastorno neuropsicológico, muscular o neurológico. Preferiblemente, la patología tratada se selecciona del grupo que consta de una diabetes tipo 2, una diabetes neonatal e hiperglucemia neonatal transitoria. Lo más particularmente preferido, la patología tratada se selecciona del grupo que consta de una diabetes tipo 2 y una diabetes neonatal. Según esta realización, la formulación se administra, preferiblemente, por vía oral.

50 Según otra realización, la patología tratada es una patología oftalmológica, preferiblemente una patología asociada con la isquemia retiniana y/o una excitotoxicidad retiniana. Según esta realización, la formulación se administra preferiblemente por vía oftálmica, en especial por aplicación tópica, es decir en la superficie del ojo.

55 La presente invención se refiere también a la formulación farmacéutica reivindicada para usar en un método de tratamiento de una patología como se ha definido antes, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de la formulación según la invención a un paciente que padece dicha patología, siendo preferiblemente el paciente un bebé, un niño pequeño, una persona que tiene trastornos de deglución o una persona mayor.

Ejemplos de aspectos de la invención

1. Formulaci3n farmac3utica l3quida que comprende part3culas micronizadas de glibenclamida, teniendo 90% de las part3culas un tama1o inferior a 30 μm , al menos un agente espesante que es un derivado de celulosa, al menos un agente espesante que es un polisac3rido, y un sistema de tamp3n que mantiene el pH de dicha formulaci3n entre 4 y 6, estando compuesto dicho sistema de tamp3n de citrato s3dico y 3cido l3ctico.
2. Formulaci3n seg3n el aspecto 1, en la que la formulaci3n comprende al menos un agente espesante que es un derivado de celulosa y al menos un agente espesante que es un polisac3rido.
3. Formulaci3n seg3n el aspecto 1 o 2, en la que la formulaci3n comprende hidroxietilcelulosa y goma de xantano como agentes espesantes.
4. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n comprende al menos un agente conservante, preferiblemente benzoato s3dico.
5. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n comprende un sistema de tamp3n que mantiene la formulaci3n a un pH comprendido entre 4,5 y 5,5, preferiblemente un sistema de tamp3n compuesto de citrato s3dico y 3cido l3ctico.
6. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la sulfamida hipoglucemiante es glibenclamida.
8. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que 90% de las part3culas micronizadas tienen un tama1o inferior a 10 μm .
9. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n presenta una viscosidad comprendida entre 350 y 450 mPa.s.
10. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n comprende entre 0,01 y 100 mg/ml de sulfamida hipoglucemiante.
11. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n comprende entre 0,1 y 10 mg/ml de glibenclamida, aproximadamente 5 mg/ml de hidroxietilcelulosa, aproximadamente 5 mg/ml de goma de xantano, aproximadamente 5 mg/ml de benzoato s3dico y un sistema de tamp3n compuesto de citrato s3dico y 3cido l3ctico que mantiene un pH a aproximadamente 4,8.
12. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n est3 envasada en un recipiente que comprende, o que est3 asociado a un sistema de dispensaci3n volum3trica o en un recipiente unidosis.
13. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, en la que la formulaci3n est3 dirigida a la administraci3n por v3a oral o por v3a oft3lmica.
14. Formulaci3n seg3n uno cualquiera de los aspectos precedentes, para usar en el tratamiento de patolog3as en el ser humano, preferiblemente un beb3, un ni1o peque1o o una persona para la que es dif3cil la toma de comprimidos, o en animales.
15. Formulaci3n seg3n el aspecto 14, en la que la patolog3a se selecciona del grupo que consta de diabetes tipo 2, diabetes neonatal o diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal, un trastorno neuropsicol3gico, muscular o neurol3gico y una patolog3a oft3lmica.

Los siguientes ejemplos se dan a modo ilustrativo y no limitante.

Ejemplos

- 40 Los autores de la invenci3n han desarrollado una formulaci3n de glibenclamida que se presenta en forma de una suspensi3n blanca, inodora y cuyo sabor es neutro y sin nada de sabor amargo. Esta formulaci3n permite considerar su uso en beb3s y ni1os j3venes sin tener que a1adir aroma o colorante.

Ejemplo 1 de formulaci3n seg3n la invenci3n:

Compuestos	Cantidad unitaria para 5 ml
Glibenclamida	3 mg
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250G Pharm)	25 mg
Goma de xantano	25 mg
Benzoato s3dico	25 mg
3cido l3ctico	c.s. pH 4,8
Citrato s3dico	37,5 mg

Agua purificada c.s. 5 ml

Esta formulación es particularmente adecuada para usar en bebés.

Ejemplo 2 de formulación según la invención:

Compuestos	Cantidad unitaria para 5 ml
Glibenclamida	30 mg
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250G Pharm)	25 mg
Goma de xantano	25 mg
Benzoato sódico	25 mg
Ácido láctico	c.s. pH 4,8
Citrato sódico	37,5 mg
Agua purificada	c.s. 5 ml

5 Esta formulación es particularmente adecuada para su uso en niños pequeños.

La asociación de goma de xantano/hidroxietilcelulosa permite a la vez un buen mantenimiento en suspensión del principio activo por la goma de xantano que presenta un fuerte poder tixotrópico y por la hidroxietilcelulosa que permite mantener un nivel de viscosidad adecuado para las operaciones de suministro mediante pipeta dosificadora.

10 La protección microbiológica de la suspensión se realiza mediante benzoato sódico. Con el fin de garantizar la eficacia de este agente conservante, se ha introducido un sistema de tampón de pH en la formulación para darle a la solución un pH muy ligeramente ácido de 4,8. El tampón de pH se hace por una mezcla de ácido láctico/citrato sódico. Esta pareja de tampones se ha elegido para usar un sabor lo más neutro posible a la preparación.

15 Al tratarse de un medicamento pediátrico dirigido al tratamiento de trastornos glucémicos, no se ha introducido ninguna edulcoración basada en azúcar o agente edulcorante. A pesar de ello, el producto tiene un sabor neutro y no es amargo. Se ha considerado que no es necesaria ninguna aromatización para hacer que el producto sea aceptable para los niños muy pequeños.

Las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 se han sometido a ensayos de estabilidad y responden a los criterios de la Farmacopea Europea (7ª edición) con un periodo de estabilidad de al menos 18 meses.

20 En particular, estas formulaciones cumplen con los requisitos de la Farmacopea Europea con respecto a la uniformidad de masa de la dosis administrada de glibenclamida (Ph. Eur 2.9.27).

Ejemplo 3

25 Se administraron tres formulaciones diferentes de glibenclamida por vía oral a 18 voluntarios adultos sanos después de un ayuno de 10 horas durante la noche. Cada voluntario recibió una dosis única de 5 mg de glibenclamida y se siguieron las concentraciones plasmáticas medias durante 36 horas. Con el fin de evitar cualquier riesgo de hipoglucemia, los voluntarios recibieron una perfusión de glucosa al 10% 30 minutos antes de tomar glibenclamida y después durante 3,5 horas, con una tasa de 100 ml/h.

La primera formulación se obtuvo triturando una comprimido de Daonil®, que comprendía 5 mg de glibenclamida, en agua.

30 La segunda formulación corresponde a la formulación según el ejemplo 1 anterior (3 mg/5 ml de glibenclamida, es decir 8,33 ml por 5 mg de glibenclamida).

La tercera formulación corresponde a la formulación según el ejemplo 2 anterior (30 mg/5 ml de glibenclamida, es decir 0,83 ml para 5 mg de glibenclamida).

Los perfiles de concentraciones plasmáticas medias obtenidos para las tres formulaciones se presentan en figura 1.

35 Estos resultados muestran en primer lugar que las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas con las formulaciones según la invención son casi dos veces superiores a las obtenidas con la formulación que comprende el comprimido triturado.

Además, las formulaciones según la invención permiten obtener una concentración plasmática máxima de 2,5 horas después de la administración mientras que para la formulación obtenida con el comprimido triturado, el máximo no se alcanza hasta 4 horas después de la administración.

40 Por lo tanto, estos resultados demuestran que las formulaciones según la invención presentan propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la formulación obtenida triturando un comprimido de Daonil® en agua.

Referencias

Babenko et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):456-66

Codner, E., et al., High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care*, 2005. 28(3): p. 758-9.

Liss B, Roeper J. Molecular physiology of neuronal K-ATP channels. *Mol. Membr. Biol* 2001;18:117-127.

Pearson et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006 Aug 3;355(5):467-77),

Sagen, J.V., et al., Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*, 2004. 53(10): p. 2713-8

Slingerland et al. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):277-81

Zung, A., et al., Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(11): p. 5504-7.

Zwaveling-Soonawala et al. Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia.* 2011 Feb;54(2):469-71

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica l3quida que comprende part3culas micronizadas de glibenclamida, al menos un agente espesante que es un derivado de celulosa, al menos un agente espesante que es un polisac3rido, y un sistema de tamp3n que mantiene el pH de dicha formulaci3n entre 4 y 6, estando compuesto dicho sistema de tamp3n de citrato s3dico y 3cido l3ctico.
2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el derivado de celulosa se selecciona del grupo que consta de hidroxialquilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, etilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y una combinaci3n de los mismos.
- 10 3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1 o 2, caracterizada porque el derivado de celulosa es una hidroxialquilcelulosa seleccionada del grupo que consta de hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y una combinaci3n de los mismos.
- 15 4. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el polisac3rido se selecciona del grupo que consta de goma de xantano, goma de tragacanto, un carragenano, un galactomanano, goma gellan, goma ar3biga, goma karaya, una pectina, almid3n y sus derivados obtenidos por esterificaci3n o eterificaci3n, y tamarindo, y una combinaci3n de los mismos.
5. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende hidroxietilcelulosa y goma de xantano como agentes espesantes.
6. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende al menos un agente conservante.
- 20 7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 6, en la que el agente conservante se selecciona del grupo que consta de 3cido benzoico y sus sales s3dicas o pot3sicas, parabenos, 3cido s3rbico y sus sales s3dicas o pot3sicas, amonios cuaternarios, derivados mercuriales, y una combinaci3n de los mismos.
8. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque al menos 90% de las part3culas micronizadas tienen un tama3o inferior a 30 μm .
- 25 9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 8, caracterizada porque 90% de las part3culas micronizadas tienen un tama3o inferior a 10 μm .
10. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende entre 0,1 y 10 mg/ml de glibenclamida, entre 8 y 15 mg/ml de agentes espesantes y entre 0,5 y 10 mg/ml de agentes conservantes.
- 30 11. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque est3 dirigida a la administraci3n por v3a oral, oft3lmica, rectal o vaginal.
12. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para usar en el tratamiento de patolog3as en seres humanos o en animales.
- 35 13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 12, para usar en el tratamiento de patolog3as en un ser humano seleccionado del grupo que consta de un beb3, un ni3o peque3o, una persona que tiene trastornos de degluci3n y una persona mayor.
14. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 13, caracterizada porque el beb3 es un beb3 prematuro.
- 40 15. Formulaci3n seg3n una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque la patolog3a se selecciona del grupo que consta de diabetes tipo 2, una diabetes mellitus monog3nica, hiperglucemia neonatal transitoria, un trastorno neuropsicol3gico, muscular o neurol3gico y una patolog3a oftalmol3gica.
16. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 15, caracterizada porque la diabetes mellitus monog3nica se selecciona del grupo que consta de diabetes neonatal, una diabetes del adolescente que presenta los mismos mecanismos moleculares que los de la diabetes neonatal, una diabetes con sordera de transmisi3n materna (MIDD) o una diabetes de tipo MODY.
- 45 17. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 15 o 16, caracterizada porque la patolog3a se selecciona del grupo que consta de diabetes tipo 2, una diabetes neonatal e hiperglucemia neonatal transitoria.

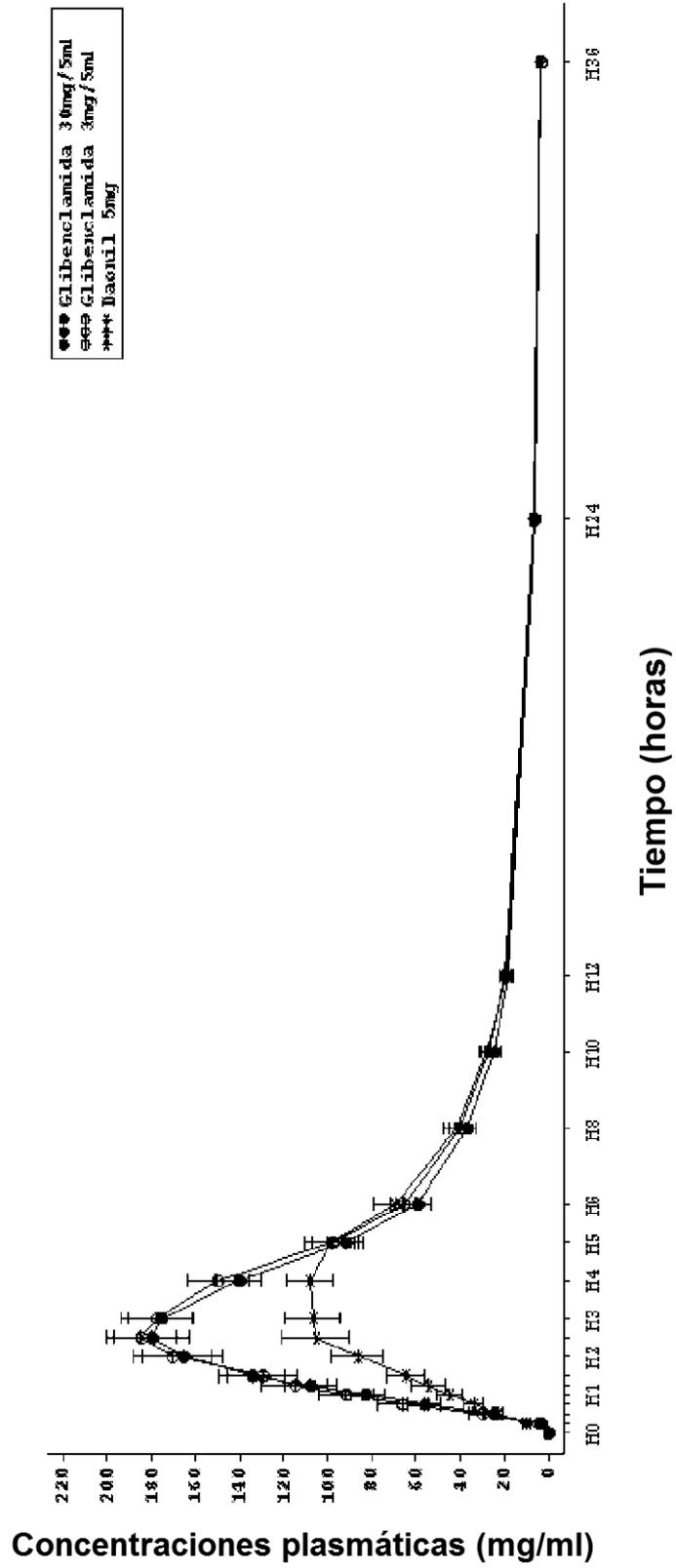


Figura 1