(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 738 652**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2016 PCT/EP2016/066860**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2017 WO17009446**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2016 E 16748275 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3322402**

(54) Título: **Composiciones de midazolam para administración bucal en el tratamiento de convulsiones para obtener comienzo de acción rápido**

(30) Prioridad:

16.07.2015 DK 201570475

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2020

(73) Titular/es:

SWIPP AB (100.0%)
Medicon Village, Scheelevägen 2
223 63 Lund, SE

(72) Inventor/es:

SJÖGREN, CHRISTER

(74) Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

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

Composiciones de midazolam para administración bucal en el tratamiento de convulsiones para obtener comienzo de acción rápido

Campo de la invención

La presente invención proporciona composiciones de película de midazolam para su uso en el tratamiento de convulsiones, por ejemplo en relación con epilepsia y convulsiones febriles. Las composiciones de película están destinadas a administración a la cavidad oral en forma de una película bioadhesiva. La composición hace posible administrar el principio activo, midazolam, a un paciente, aunque el paciente esté inconsciente y evita el riesgo de que el paciente reciba una dosis demasiado baja por ejemplo, si se administra una disolución, y algo de la disolución aplicada salga de la boca en lugar de absorberse por la mucosa oral.

Antecedentes de la invención

El midazolam es un principio activo bien documentado con propiedades sedantes, ansiolíticas, amnésicas e hipnóticas.

El midazolam actúa sobre las células nerviosas en el cerebro y se usa para controlar espasmos (ataques o convulsiones) en niños y adultos con epilepsia u otras enfermedades asociadas con convulsiones, o en niños con convulsiones febriles. El cerebro y los nervios están formados por muchas células nerviosas que se comunican entre sí a través de señales eléctricas. Estas señales deben regularse cuidadosamente para que funcionen adecuadamente el cerebro y los nervios.

Cuando se provocan señales eléctricas anormalmente rápidas y repetitivas en el cerebro, este llega a sobreestimularse y su función normal se altera. Esto da como resultado ataques o convulsiones. El midazolam funciona amplificando la acción del neurotransmisor GABA en el cerebro. GABA está involucrado en la transmisión de mensajes entre las células nerviosas y actúa como un agente 'calmante de los nervios' natural. Ayuda a mantener la actividad nerviosa en el cerebro en equilibrio, y está involucrado en la inducción de somnolencia, la reducción de ansiedad y la relajación de músculos.

El midazolam está comercialmente disponible en forma de su clorhidrato, por ejemplo en forma de un jarabe basado en glicerina vendido con el nombre comercial VERSED®, que contiene 2,5 mg/ml de midazolam. El midazolam también se comercializa en forma de su sal de maleato, por ejemplo, en comprimidos que contienen 7,5 ó 15 mg por comprimido con la marca registrada DORMICUM®. Los productos, que se formulan para su administración por medio de la vía bucal, son EPISTATUS® (10 mg/ml de midazolam en forma líquida) y BUCCOLAM® (2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/ml, 7,5 mg/ml o 10 mg/2 ml de midazolam en forma líquida).

El documento EP-B-1 323 422 (Special Products Limited) se refiere a una composición de midazolam líquida, que contiene una concentración más alta de midazolam que las composiciones de la técnica anterior. La composición contiene maleato de midazolam disuelto en un medio líquido acuoso que contiene etanol y un disolvente polihidroxi tal como glicerol o propilenglicol.

El documento WO 99/09989 A1 da a conocer una composición farmacéutica para administración oral que comprende un portador y, como principio activo, midazolam o una sal del mismo, caracterizado por que la composición está en forma de una forma farmacéutica de dispersión rápida diseñada para liberar el principio activo rápidamente en la cavidad oral.

El midazolam administrado bucalmente dado en las dosis recomendadas muestra una absorción rápida. Además, los niveles plasmáticos logrados son suficientes para proporcionar un efecto terapéutico en el paciente. Sin embargo, en vista de la importancia de la administración rápida de midazolam a pacientes que lo necesita, sería ventajoso si la administración del fármaco pudiera ser más segura, más simplificada y si pudiera usarse una dosis más baja. Una dosis más baja que conduce al efecto terapéutico deseado podría reducir la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios tales como por ejemplo depresión respiratoria.

Descripción detallada de la invención

La presente invención aborda las necesidades mencionadas anteriormente y proporciona una composición en forma de una película que contiene midazolam para su aplicación a la mucosa oral o la lengua. La película en forma de dosis unitaria contiene desde 0,25 hasta 2 mg de midazolam en forma de o bien midazolam o bien una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia formadora de película. En particular, tal y como aparece en los ejemplos en el presente documento, la administración bucal de una dosis de 1 mg de midazolam en forma de una preparación de película según la invención a un adulto con un peso de 90 kg conduce a un nivel plasmático que es terapéuticamente eficaz (aproximadamente 5 ng/ml). Un objeto importante de la invención es proporcionar una preparación de película que sea adecuada para su uso en niños que sufren de convulsiones y los ejemplos en el

presente documento indican que una preparación de película según la invención que contiene 1 mg o menos tal como 0,75 mg, 0,5 mg o 0,25 mg o incluso tan baja como 0,1 mg de midazolam será adecuada para su administración a niños para lograr el efecto terapéutico deseado y rápido. La dosis dependerá del peso del niño.

Se espera que una composición de midazolam de dosis baja, que al mismo tiempo es terapéuticamente eficaz, tenga un impacto sustancial sobre el uso seguro del fármaco. Los efectos secundarios conocidos son depresión respiratoria, parada respiratoria, apnea, hipotensión, bradicardia, parada cardíaca, muerte. Además, un contenido aumentado en la sangre de metabolitos de midazolam aumentó el riesgo de depresión respiratoria, especialmente en niños. Para este fin, cabe señalar que en niños el nivel de metabolitos es más alto que el nivel visto en adultos, lo que aumenta especialmente los riesgos de efectos tóxicos en niños.

Sorprendentemente, el presente inventor ha encontrado que la administración bucal de midazolam por medio de una composición de película es muy eficiente y una dosis tan baja como 2 mg conduce a niveles en sangre de 5-10 ng/ml en voluntarios adultos. Incluso una dosis de 1 mg para adultos con un peso corporal promedio de 90 kg da como resultado niveles terapéuticos de midazolam. Existe una relación lineal entre la dosis y el nivel plasmático y por tanto la dosis para niños podría ser tan baja como 0,011 mg/kg de peso corporal (que corresponde a 0,22 mg para un niño que pese 20 kg)

Se ha mostrado recientemente en voluntarios sanos que la administración bucal de 5 mg de disolución de midazolam da lugar a niveles en sangre de 5-10 ng/ml en un plazo de 3-6 min (Schwagmeier *et al*. 1998). En estudios en pacientes, un efecto anticonvulsivo se logra frecuentemente en un plazo de 5 minutos en niños usando una dosis bucal de 0,2 mg/kg (Talukbar *et al*. 2009) y en adultos se administraron 10-20 mg (Nakken *et al*. 2011). Scott *et al*. (1998) observaron que en voluntarios adultos a los que se dieron aproximadamente 10 mg de midazolam se alcanzó una concentración plasmática de 5 ng/ml en la mayoría de los sujetos en 5-10 minutos.

En general, se contempla que el nivel plasmático de midazolam debería ser desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 ng/ml para obtener el efecto deseado en el manejo de convulsiones. En el presente contexto el manejo de convulsiones incluye convulsiones febriles, convulsión aguda y estado epiléptico. Las convulsiones epilépticas (estado epiléptico convulsivo) son una causa común de emergencia médica neurológica y a menudo resultan en daño cerebral. Falta de alivio de los síntomas de un ataque epiléptico en menos de aproximadamente 15 minutos puede conducir a la muerte. Por tanto, es extremadamente importante tratar al paciente de inmediato y aliviar los síntomas lo más rápidamente posible con el fin de minimizar el riesgo de daño cerebral mortal del paciente.

En una composición de la invención, puede usarse midazolam en forma de midazolam o en forma de sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales sales incluyen sales formadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, maleato, fumarato y similares. En el caso de que se emplee una sal, la cantidad de midazolam en la película se da como la base libre.

Una composición de película según la invención contiene una sustancia formadora de película. Los agentes formadores de películas adecuados para su uso incluyen celulosa y derivados de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (y su sal de sodio), celulosa microcristalina, croscarmelosa, acetato de celulosa; polisacáridos tales como alginato (o ácido algínico), pectina, tragacanto, carragenano, dextranos, gelatina, escleroglucano, goma xantana, goma guar; polímeros o copolímero acrílicos; polivinilpirrolidonas, alcohol polivinílico; óxidos de polietileno; o mezclas de los mismos.

Tal como se observa en los ejemplos en el presente documento, puede usarse hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como el agente formador de película en la presente invención. Se describen en el presente documento los grados adecuados de HPMC y otros posibles agentes formadores de película para su uso en una película oral según la invención. La concentración de HPMC en una película está normalmente en un intervalo de desde el 35 hasta el 99% p/p. La concentración total de HPMC puede ser de desde aproximadamente el 40 hasta aproximadamente el 99% p/p, desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 99% p/p o desde aproximadamente el 50 hasta el 99% p/p. Tal como se observa en los ejemplos en el presente documento, el intervalo puede ser desde el 80 hasta el 99% p/p, en particular aproximadamente el 98% p/p. Los % en p/p se dan basándose en materia seca total en la película.

En resumen, la HPMC para su uso en una película según la invención puede ser tal como se especifica en Ph. Eur., puede ser de tipo 2910 y/o puede ser una mezcla de dos o más HPMC que tienen viscosidades diferentes. En el último caso, las concentraciones en la película de las dos o más HPMC que tienen viscosidad diferente pueden ser las mismas o diferentes, en particular las mismas. Tal como se observa en los ejemplos en el presente documento en los que están presentes dos HPMC en una película oral, la concentración de la primera HPMC puede ser de desde el 25-50% p/p y la concentración de la segunda HPMC puede ser de desde el 10-45% p/p y la suma de concentración de las dos HPMC es de desde el 35-99% p/p. En el caso de que más HPMC están presentes en una película oral, la concentración individual puede abarcar el intervalo del 10-50% p/p de cada HPMC y la suma de concentración de todas las HPMC es de desde el 35-99% p/p.

Además, en tales situaciones donde existe una mezcla de dos HPMC estas HPMC pueden tener una viscosidad de 3 mPa s y 50 mPa s, respectivamente.

Tal como se aprecia en los ejemplos en el presente documento, una película según la presente invención puede contener una mezcla de HPMC que tienen una viscosidad de 3 mPa s y 50 mPa s, respectivamente. La concentración total de HPMC puede ser tal como se describió anteriormente. En preparaciones de película específicas las concentraciones individuales de HPMC de 3 mPa s y HPMC de 50 mPa s son las mismas tal como, por ejemplo, en un intervalo de desde el 20% p/p hasta el 50% p/p para cada HPMC y basándose en la materia seca total en la película oral. Tal como se observa en los ejemplos en el presente documento, se obtienen películas con propiedades adecuadas para una película según la invención que contiene una mezcla de HPMC que tienen una viscosidad de 3 mPa s y 50 mPa s, respectivamente, y una concentración total de HPMC de desde el 80 hasta el 99% p/p (basándose en la materia seca total).

Muchas de las sustancias mencionadas anteriormente se obtienen con propiedades diferentes, peso molecular diferente, etc. Por tanto, puede obtenerse óxido de polietileno con pesos moleculares promedio desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 4.000.000 Daltons, y pueden adquirirse polímeros acrílicos por ejemplo con solubilidades diferentes en medios diferentes. Por tanto, en el caso de que por ejemplo se desee una liberación más rápida, puede variarse el contenido de polímero formador de película para ajustar la velocidad de liberación. La mayoría de las sustancias formadoras de película mencionadas anteriormente son también bioadhesivas en diversos grados.

Aparte de midazolam y de una sustancia formadora de película, una composición de la invención puede contener también uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables incluyendo solubilizantes, agentes ajustadores del pH, estabilizadores, agente(s) enmascarador(es) del sabor, agentes colorantes, antioxidantes (si es necesario), etc.

Una película u oblea es normalmente una película polimérica finísima que se usa como portadores para principio(s) activo(s). Normalmente, una composición de película es más gruesa que una hoja de papel, pero normalmente el grosor es de 50-500 micrómetros. Una oblea al igual que una película se administra oralmente y no requiere agua o deglución.

La película contiene normalmente 0,5-20 mg de midazolam/g de la composición de película. La composición está normalmente en forma de una composición de dosis unitaria y generalmente, la composición tiene un peso de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg. En general la dosis es desde aproximadamente 0,01 hasta 0,2 mg/peso corporal, pero tal como se observa en los ejemplos en el presente documento, la dosis puede reducirse hasta desde aproximadamente 0,01-0,1 mg/kg de peso corporal, en particular desde aproximadamente 0,01 hasta 0,02 mg/kg de peso corporal, o dicho de otra forma cada dosis unitaria contenga aproximadamente una dosis de 0,1-2 mg o desde 0,1 hasta 1,5 mg o desde 0,1 hasta 1,0 mg para niños y adultos que pesan 10-90 kg.

Una composición de la invención se prepara normalmente disolviendo midazolam en un disolvente adecuado tal como agua o etanol o una mezcla de agua-etanol. El agente formador de película se disuelve o bien en el mismo medio o bien en un disolvente o mezcla de disolventes, en el que la sustancia formadora de película es soluble. Puede incluirse el agua, pero normalmente no excede de aproximadamente el 50% v/v del disolvente con el fin de asegurar un tiempo de secado adecuado, no demasiado largo. Se mezclan las disoluciones que contienen midazolam y la sustancia formadora de película, se moldean en forma de película y se secan. Si se desean excipientes/adiciones adicionales en la composición se añaden estas sustancias a una de las disoluciones. El midazolam y la sustancia formadora de película pueden disolverse en un solo recipiente. En algunos casos, el midazolam puede emplearse en forma micronizada; este es especialmente el caso si el midazolam no se disuelve o sólo se disuelve parcialmente en el disolvente.

Después de su aplicación o bien en la lengua o bien en la mucosa oral, el nivel plasmático deseado se logrará en 3-5 minutos. Debido a las dosis bajas y al hecho de que la composición no sale de la boca, también es posible repetir la dosificación, si es necesario, ya después de 10-15 minutos sin riesgo alguno de efectos secundarios como somnolencia prolongada, depresión respiratoria, etc.

En otros aspectos de la invención, las preparaciones de película pueden usarse en el tratamiento de convulsiones en gatos o perros. Se cree que la dosis es del mismo orden de magnitud. Los siguientes ejemplos son sólo para propósitos ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Una composición de película de la invención

	% p/p
Hidroxipropilmetilcelulosa	99,8

Midazolam 0,2

Se disuelven/dispersan HPMC y midazolam en una mezcla de etanol-agua (5:1) y se moldean. La composición se seca a 40ºC.

Pueden usarse mezclas de etanol-agua en las que la concentración de etanol en la mezcla final es desde 50-100% v/v.

Ejemplos 2-10

Composiciones tal como se describen en el ejemplo 1 se preparan usando:

Ejemplo 2: hidroxipropilcelulosa en lugar de HPMC

Ejemplo 3: etilcelulosa en lugar de HPMC

Ejemplo 4: carboximetilcelulosa en lugar de HPMC

Ejemplo 5: polivinilpirrolidona en lugar de HPMC

Ejemplo 6: acetato de celulosa en lugar de HPMC

Ejemplo 7: alcohol polivinílico en lugar de HPMC

Ejemplo 8: alginato en lugar de HPMC

Ejemplo 9: dextrano 400.000 en lugar de HPMC

Ejemplo 10: óxido de polietileno 700.000 en lugar de HPMC.

Ejemplos 11-19

Se repiten los ejemplos 2-10, pero usando una mezcla 1:1 del polímero establecido y HPMC.

Ejemplo 20

Una composición de película de la invención

Clorhidrato de midazolam	60 mg
Hipromelosa E3	2,5 g
Hipromelosa E50	2,5 g

Los componentes mencionados anteriormente se mezclan en 30 ml de etanol durante la noche. Después el gel se moldea sobre una placa de vidrio y se seca a 40ºC durante 30 minutos. 1 g de la película contiene 1,2 mg de clorhidrato de midazolam.

Ejemplo 21

Estudio piloto *in vivo*

Se aplicaron preparaciones de película que pesaban aproximadamente 0,07 g (1 x 2 cm) que contenían 2 mg de clorhidrato de midazolam sobre la membrana de la mucosa oral en voluntarios sanos (peso corporal 90 kg). Se extrajeron muestras de sangre venosa 6, 12 y 18 minutos después de la aplicación. Se lograron niveles plasmáticos que oscilaban entre 3 y 10 ng/ml (medidos mediante CL-EM/EM después de extracción de líquidos) en los voluntarios. Los niveles plasmáticos logrados en adultos corresponderán a al menos 15-50 ng/ml en niños que pesen 20 kg. No se observaron efectos secundarios. Se obtuvieron niveles plasmáticos promedio de 5 ng/ml tal como se describió en el presente documento.

Ejemplo 22

Estudio piloto *in vivo*

Se aplicaron preparaciones de película que pesaban aproximadamente 0,07 g (1 x 2 cm) que contenían 1 mg de clorhidrato de midazolam sobre la membrana de la mucosa oral en voluntarios sanos (peso corporal 90 kg). Se extrajeron muestras de sangre venosa 6, 12 y 18 minutos después de la aplicación. Se lograron niveles plasmáticos

que oscilaban entre 1 ng/ml (6 min) y 4,6 ng/ml (12 min) (medidos mediante CL-EM/EM después de extracción de líquidos) en los voluntarios. Los niveles plasmáticos logrados en adultos corresponderán a al menos 15-20 ng/ml en niños que pesen 20 kg. No se observaron efectos secundarios. Se obtuvieron niveles plasmáticos promedio tal como se describió en el presente documento.

La preparación de película usada se basaba en midazolam y HPMC (sólo una calidad de HPMC); sin embargo, los estudios posteriores han mostrado que el uso de la combinación de HPMC tal como se describió en el ejemplo 20 da resultados mejorados debido a la estructura y solubilidad de la película. Por tanto, se espera que puedan lograrse concentraciones de midazolam incluso más altas usando una formulación que contiene una combinación de hipromelosa E3 e hipromelosa E50, en particular en una proporción de peso de desde 1:5 hasta 5:1, tal como 1:1.

REIVINDICACIONES

1. Composición de dosificación unitaria en forma de una película que contiene desde 0,25 mg hasta 2 mg de midazolam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia formadora de película.

2. Composición de dosificación unitaria según la reivindicación 1 que contiene desde 0,01 hasta 1 mg de midazolam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia formadora de película.

3. Composición de dosificación unitaria según la reivindicación 1 ó 2 que contiene desde 0,01 hasta 0,75 mg de midazolam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia formadora de película.

4. Composición de dosificación unitaria según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que contiene desde 0,01 hasta 0,5 mg de midazolam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia formadora de película.

5. Composición de dosificación unitaria según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la sustancia formadora de película se selecciona de celulosa y derivados de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa (y su sal de sodio), celulosa microcristalina, croscarmelosa, acetato de celulosa, o mezclas de los mismos.

6. Composición de dosificación unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia formadora de película es un polisacárido seleccionado del grupo que consiste en alginato (o ácido algínico), pectina, tragacanto, carragenano, dextranos, gelatina, escleroglucano, goma xantana, goma guar, y mezclas de los mismos.

7. Composición de dosificación unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia formadora de película es un polímero o copolímero acrílico, o mezclas de los mismos.

8. Composición de dosificación unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia formadora de película es polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico, o mezclas de los mismos.

9. Composición de dosificación unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la sustancia formadora de película es un óxido de polietileno.

10. Composición de dosificación unitaria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la sustancia formadora de película es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosas.

11. Forma de dosificación unitaria según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de convulsiones incluyendo convulsiones epilépticas y estado epiléptico.

12. Forma de dosificación unitaria según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su aplicación a la cavidad oral de un ser humano.

13. Forma de dosificación unitaria según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de convulsiones epilépticas, otras formas de convulsiones, o estado epiléptico de un ser humano, en la que la forma de dosificación unitaria se administra a la cavidad oral del ser humano que la necesita.

14. Forma de dosificación unitaria para su uso según la reivindicación 13, en la que una concentración terapéuticamente eficaz de midazolam en la sangre de dicho ser humano se obtiene en el plazo de 3-5 minutos después de su aplicación a la cavidad oral.

15. Forma de dosificación unitaria para su uso según la reivindicación 13 ó 14, en la que una concentración terapéuticamente eficaz de midazolam en la sangre de dicho ser humano está en un intervalo de desde 5 hasta 20 ng/ml o más alta.