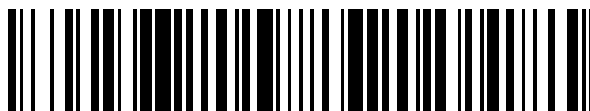


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 032**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2009 E 09723906 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2271347**

54 Título: **Administración de composiciones de benzodiazepinas**

30 Prioridad:

28.03.2008 US 40558

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

11.10.2016

73 Titular/es:

**HALE BIOPHARMA VENTURES, LLC (100.0%)
1042-B N. El Camino Real Suite 430
Encinitas, CA 92024, US**

72 Inventor/es:

**CARTT, STEVE;
MEDEIROS, DAVID;
GWOZDZ, GARRY, THOMAS;
LOXLEY, ANDREW;
MITCHNICK, MARK y
HALE, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 586 032 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

Administración de composiciones de benzodiazepinas

Campo de la invención

Esta solicitud se refiere a la administración nasal de fármacos benzodiazepínicos y sus combinaciones.

5 Fundamento de la invención

A modo de ejemplo no limitativo, la familia de las benzodiazepinas consiste en fármacos tales como diazepam, lorazepam y medazepam. Se ha observado que los fármacos de esta familia poseen propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Con frecuencia se clasifican como ansiolíticos y relajantes de la musculatura esquelética. Se han diseñado para que sean útiles en la prevención, tratamiento o mejora de los síntomas de ansiedad, insomnio, agitación, convulsiones (tales como las causadas por epilepsia), espasmos y rigidez musculares (que pueden ser causados por el tétanos), los síntomas de abstinencia de drogas asociados con el abuso continuo de depresores del sistema nervioso central y exposición a agentes nerviosos.

Se cree que las benzodiazepinas actúan por unión al receptor GABA_A de una neurona, haciendo posiblemente que el receptor cambie de forma y lo haga más accesible al ácido gama-aminobutírico (GABA).

15 El GABA es un neurotransmisor inhibitor que, cuando está unido al receptor GABA_A, facilita que los iones Cl⁻ inunden la neurona a la que está unido el receptor. El aumento de iones Cl⁻ hiperpolariza la membrana de la neurona. Esto reduce completa o sustancialmente la capacidad de la neurona para transportar un potencial de acción. Hacer que este receptor actúe como diana es particularmente útil en el tratamiento de muchos trastornos, tales como el tétanos y la epilepsia, que pueden ser el resultado de demasiados potenciales de acción que se transmiten a través del sistema nervioso.

20 Las formulaciones actuales de los fármacos benzodiazepínicos se pueden administrar por vía oral, rectal, o parenteral. La capacidad de utilizar estos y otros tipos de formulaciones ha estado significativamente limitada debido, en muchos casos, a problemas de solubilidad.

25 La vía de administración oral puede ser considerada sub-óptima debido a varias desventajas. Por ejemplo, puede ser bastante largo, como una hora o más, el tiempo requerido para que un fármaco benzodiazepínico administrado por vía oral alcance concentraciones terapéuticamente relevantes en el plasma sanguíneo. Además, como los fármacos benzodiazepínicos pasan a través del hígado pueden ser metabolizados en una cantidad significativa. Por lo tanto, se pueden requerir grandes dosis para lograr niveles terapéuticos en plasma. Además, debido a la naturaleza de las convulsiones y los espasmos musculares, puede ser extremadamente difícil para un paciente o un cuidador administrar el fármaco benzodiazepínico por vía oral.

30 La administración intravenosa quizás proporcione una vía de administración más rápida. Sin embargo, la administración intravenosa está limitada generalmente a los profesionales sanitarios entrenados en situaciones clínicas estrictamente controladas. Además, debe mantenerse la esterilidad. Por otra parte, la administración de cualquier fármaco por vía intravenosa puede ser dolorosa y es probable que poco práctica para los pacientes que tienen fobia a las agujas.

35 Las composiciones de supositorio de fármacos benzodiazepínicos pueden tener un rápido inicio de acción. Sin embargo, el inconveniente de los supositorios es un impedimento obvio para ser administrados por cualquier persona fuera de un muy pequeño grupo de conocidos íntimos del paciente y los cuidadores médicos profesionales del paciente.

40 Sumario de la invención

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para administración nasal comprende: un fármaco benzodiazepínico; uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p) en una formulación farmacéuticamente aceptable para administración a una o más membranas de la mucosa nasal del paciente. En algunas realizaciones el fármaco benzodiazepínico se disuelve en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y en el uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se disuelve en un sistema vehículo. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en una forma que comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico es diazepam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiazepinas tienen un tamaño medio de partículas eficaz de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolan, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o de sus derivados, y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir TPGS de vitamina E (polietilenglicol-succinato de vitamina E). En algunas realizaciones, por otra parte, los tocoferoles sintéticos excluyen los tocoferoles unidos o enlazados de forma covalente (por ejemplo a través de un grupo de unión de diácido) a un polímero de glicol, tal como polietilenglicol). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria excluyen el TPGS de vitamina E.

En algunas realizaciones, uno o más alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros o cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el uno o más glicoles se seleccionan del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros, y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones preferidas, los glicoles excluyen polímeros de glicol. En algunas realizaciones preferidas, los glicoles excluyen polímeros de glicol que tengan un peso molecular medio mayor que 200, En algunas realizaciones, los glicoles excluyen polietilenglicol que tengan un peso molecular medio mayor de aproximadamente 200,

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en un sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg /mL. En algunas realizaciones, la benzodiazepina está presente en un sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende una o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p).

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 55% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo constituido por: ingredientes farmacéuticos activos; potenciadores; excipientes; y agentes utilizados para ajustar el pH, tamponar la composición, evitar la degradación y mejorar el aspecto, el olor o el sabor.

En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más excipientes adicionales, tales como uno o más parabenos, una o más povidonas y/o uno o más alquil-glicósidos.

La invención también describe un método para tratar un paciente con un trastorno que puede ser tratable con un fármaco benzodiazepínico. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el método comprende: administrar a una o más membranas de la mucosa nasal de un paciente una composición farmacéutica para administración nasal que comprende un fármaco benzodiazepínico; uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y uno o más alcoholes o glicoles o cualesquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, la benzodiazepina está disuelta en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y el uno o más alcoholes o glicoles o cualesquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, preferiblemente de aproximadamente 10% a

aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en un sistema vehículo. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico incluye micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

5 En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico es diazepam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto completamente en una sola fase que comprende uno o más uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos y uno o más alcoholes o glicoles. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas de tales realizaciones, la composición comprende además agua. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiazepinas tienen un tamaño medio de partículas eficaz de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolan, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o de sus derivados y cualquiera de sus combinaciones.

En algunas realizaciones, el uno o más alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el uno o más glicoles se seleccionan del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el alcohol o glicol está libre de agua (deshidratado, USP). En algunas realizaciones, el alcohol es etanol (deshidratado, USP).

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg/ mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende una o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p).

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 55% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo constituido por: ingredientes farmacéuticos activos; potenciadores; excipientes; y agentes utilizados para ajustar el pH, tamponar la composición, evitar la degradación y mejorar el aspecto, el olor o el sabor.

En algunas realizaciones, la composición está en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable, y que comprende además administrar la composición a una o más membranas de la mucosa nasal del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de la benzodiazepina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable que tiene volumen de aproximadamente 10 μ L a 200 μ L.

En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de un periodo de tiempo preseleccionado, pulverizar una tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden

además, opcionalmente después de un periodo de tiempo preseleccionado, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición en la segunda fosa nasal.

En algunas realizaciones, la administración de la composición comienza en cualquier momento antes o después de la aparición de síntomas de un trastorno que pueda ser tratable con la composición.

- 5 Las realizaciones, usos y ventajas adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la consideración de la descripción expuesta en la presente memoria.

Incorporación como referencia

- 10 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria se incorporan como referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente que se incorporaba como referencia.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas de uno o más fármacos benzodiazepínicos y métodos de uso de dichas composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas se administran por vía nasal.

- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para administración nasal comprende: un fármaco benzodiazepínico; uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p) en una formulación farmacéuticamente aceptable para administración a una o más membranas de la mucosa nasal del paciente. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/ p); y el uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en un sistema vehículo. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en forma de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina,

- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para administración nasal comprende: un fármaco benzodiazepina; uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p) en una formulación farmacéuticamente aceptable para administración a una o más membranas de la mucosa nasal del paciente. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinación, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y el uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en un sistema vehículo. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en forma de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

- 25 En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico es diazepam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiazepinas tienen un tamaño medio de partículas eficaz de menos de aproximadamente 5000 nm. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

- 30 En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolan, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o de sus derivados y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el sistema vehículo incluye uno o más tocoferoles sintéticos que tienen un glicol polímero unido o enlazado covalentemente a un núcleo de tocoferol, tal como el TPGS de vitamina E, que está descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.193.985, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia. En particular, se ha encontrado que en algunas suspensiones de partículas de benzodiazepinas, en las que la benzodiazepina no está disuelta en una fase de tocoferol, el TPGS

de vitamina E puede ser un excipiente deseable para estabilizar la suspensión de las partículas (micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones). En algunas realizaciones, por otro lado, el sistema vehículo excluye específicamente tocoferoles sintéticos que tienen un glicol polímero unido o enlazado covalentemente a un núcleo de tocoferol, tal como el TPGS de vitamina E, que está descrito en la Patente de Estados Unidos N° 6.193.985, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, uno o más alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros o cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el alcohol es etanol (deshidratado, USP). En algunas realizaciones, el uno o más glicoles se seleccionan del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el glicol es propilenglicol USP. En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir TPGS de vitamina E (polietilenglicol-succinato de vitamina E). En algunas realizaciones, por otra parte, los tocoferoles sintéticos excluyen tocoferoles unidos o enlazados covalentemente (por ejemplo a través de un grupo de unión de diácido) a un polímero de glicol, tal como polietilenglicol). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria excluyen el TPGS de vitamina E.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en un sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg /mL. En algunas realizaciones, la benzodiazepina está presente en un sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende una o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, un tocoferol sintético puede incluir TPGS de vitamina E (polietilenglicol-succinato de vitamina E). En algunas realizaciones, por otra parte, los tocoferoles sintéticos excluyen tocoferoles unidos o enlazados covalentemente (por ejemplo a través de un grupo de unión de diácido) a un polímero de glicol, tal como polietilenglicol). Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria excluyen el TPGS de vitamina E.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 55%, aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 12% a aproximadamente 55%, aproximadamente 12% a aproximadamente 40%, aproximadamente 12% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, aproximadamente 10%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 15%, aproximadamente 17,5%, aproximadamente 20%, aproximadamente 22,5%, aproximadamente 25%, aproximadamente 27,5%, aproximadamente 30%, aproximadamente 32,5%, aproximadamente 35%, aproximadamente 37,5%, aproximadamente 40%, aproximadamente 42,5%, aproximadamente 45%, aproximadamente 47,5%, aproximadamente 50%, aproximadamente 52,5% o aproximadamente 55% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p). En algunas realizaciones, el alcohol es etanol o contiene etanol. En algunas realizaciones preferidas, los glicoles excluyen polímeros de glicol. En algunas realizaciones preferidas, los glicoles excluyen polímeros de glicol que tengan un peso molecular medio mayor que 200, En algunas realizaciones, los glicoles excluyen polietilenglicol que tenga un peso molecular medio mayor que aproximadamente 200,

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 55% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo constituido por: ingredientes farmacéuticos activos; potenciadores; excipientes; y agentes utilizados para ajustar el pH, tamponar la composición, evitar la degradación y mejorar el aspecto, el olor o el sabor.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden al menos un alquil-glicósido. En algunas realizaciones, el al menos un alquil-glicósido es uno descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.661.130, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol, en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos, en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiazepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles, y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos. En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiazepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos, en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua).

En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que comprende un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol, en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico que está totalmente disuelto en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua). En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiazepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos. En algunas realizaciones, la composición consiste en una benzodiazepina disuelta en un disolvente que consiste en uno o más tocoferoles naturales o sintéticos, uno o más alcoholes o glicoles y opcionalmente uno o más alquil-glicósidos, en la que la solución está al menos sustancialmente libre de agua. (En algunas realizaciones, "sustancialmente libre de agua" indica que la solución contiene menos de aproximadamente 1%, menos de aproximadamente 0,5%, menos de aproximadamente 0,25% o menos de aproximadamente 0,1% de agua).

En algunas realizaciones, la composición contiene un fármaco benzodiazepínico que está al menos parcialmente en forma de partículas en suspensión en un sistema vehículo que contiene un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y uno o más alcoholes o glicoles. En algunas realizaciones, sustancialmente todo el fármaco benzodiazepínico está en una forma de partículas. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en forma de micropartículas o nanopartículas. El sistema vehículo es uno en el que la cantidad de al menos una benzodiazepina presente en la composición excede su solubilidad en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, un sistema vehículo en dicha composición incluye agua. En algunas realizaciones, dicho sistema vehículo líquido contiene agua y uno o más excipientes. En algunas realizaciones, uno o más excipientes están disueltos o en suspensión en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, al menos uno de dichos excipientes estabiliza la suspensión de partículas de benzodiazepina en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, el sistema vehículo puede contener concentraciones variables de parabenos (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, etc.) y/o cantidades variables de uno o más tensioactivos, tal como povidona (polivinilpirrolididona). En algunas realizaciones, las suspensiones de partículas de benzodiazepina excluyen específicamente uno o más glicoles polímeros, tal como polietilenglicol. En algunas realizaciones, las suspensiones de partículas de benzodiazepina excluyen específicamente uno o más glicoles polímeros que tengan un peso molecular mayor que aproximadamente 200 g/mol. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprenden tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de

benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprende TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprende TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, uno o más tensioactivos y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, povidona y agua.

En algunas realizaciones, la composición contiene un fármaco benzodiazepínico que está al menos parcialmente en forma de partículas en suspensión en un sistema vehículo que contiene un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, uno o más alcoholes o glicoles, y un alquil-glicósido. En algunas realizaciones, sustancialmente todo el fármaco benzodiazepínico está en forma de partículas. En algunas realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en forma de micropartículas o nanopartículas. El sistema vehículo es uno en el que la cantidad de al menos una benzodiazepina presente en la composición excede su solubilidad en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, un sistema vehículo en dicha composición incluye agua. En algunas realizaciones, dicho sistema vehículo líquido contiene agua y uno o más excipientes. En algunas realizaciones, uno o más excipientes están disueltos o en suspensión en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, al menos uno de dichos excipientes estabiliza la suspensión de partículas de benzodiazepina en el sistema vehículo. En algunas realizaciones, el sistema vehículo puede contener concentraciones variables de parabenos (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, etc.) y/o cantidades variables de uno o más tensioactivos, tal como povidona (polivinipirrolidona). En algunas realizaciones, las suspensiones de partículas de benzodiazepina excluyen específicamente uno o más glicoles polímeros, tal como polietilenglicol. En algunas realizaciones, las suspensiones de partículas de benzodiazepina excluyen específicamente uno o más glicoles polímeros que tengan un peso molecular mayor que aproximadamente 200 g/mol. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprende un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquil-glicósido y agua. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprende TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, un alquil-glicósido y agua. En algunas realizaciones, la composición comprende un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que comprende TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, un alquil-glicósido y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquil-glicósido, opcionalmente un agente tensioactivo y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, un alquil-glicósido, opcionalmente una povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste esencialmente en TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, un alquil-glicósido, opcionalmente una povidona, y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en un tocoferol sintético, uno o más parabenos, uno o más alcoholes o glicoles, un alquil-glicósido, opcionalmente uno o más agentes tensioactivos y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye micropartículas o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en TPGS de vitamina E, uno o ambos de metilparabeno y propilparabeno, al menos un glicol, un alquil-glicósido, opcionalmente una povidona y agua. En algunas realizaciones, la composición consiste en un fármaco benzodiazepínico en una forma que incluye

micropartículas y/o nanopartículas de benzodiazepina en suspensión en un sistema vehículo que consiste en TPGS de vitamina E, metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, un alquil-glicósido, opcionalmente una povidona y agua.

La invención también describe un método para tratar un paciente con un trastorno que pueda ser tratable con un fármaco benzodiazepínico. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el método comprende: administrar a una o más membranas de la mucosa nasal de un paciente una composición farmacéutica para administración nasal que comprende un fármaco benzodiazepínico; uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y uno o más alcoholes o glicoles o cualesquiera combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, la benzodiazepina está disuelta en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y el uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está disuelto en un sistema vehículo. En otras realizaciones, al menos parte del fármaco benzodiazepínico está en una forma que incluye micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones. En algunas realizaciones, la composición está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico es diazepam o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina. En algunas realizaciones, las nanopartículas de benzodiazepinas tienen un tamaño medio eficaz de partículas de menos de aproximadamente 5000 nm.

En algunas realizaciones, el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolan, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o de sus derivados y cualquiera de sus combinaciones. Un tocoferol sintético puede incluir un tocoferol que ha sido modificado para que incluya un grupo hidrófilo, tal como un grupo polietilenglicol, que puede estar directamente unido covalentemente al tocoferol o puede estar enlazado al tocoferol a través de un grupo de unión covalente, tal como un diácido. Un tocoferol sintético ilustrativo de este tipo es el polietilenglicol-succinato de vitamina E (TPGS de Vitamina E), aunque los expertos en la técnica serán capaces de imaginar otros tocoferoles sintéticos que tienen grupos diácido y/o hidrófilos similares.

En algunas realizaciones, el uno o más alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros, y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el uno o más glicoles se seleccionan del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros y cualquiera de sus combinaciones. En algunas realizaciones, uno o más glicoles excluyen específicamente glicoles polímeros, tal como polietilenglicol. En algunas realizaciones, uno o más glicoles excluyen específicamente un glicol polímero que tenga un peso molecular mayor que aproximadamente 200 g/mol.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 600 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL. En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico está presente en el sistema vehículo en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende una o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 75% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 70% (p/p). En algunas realizaciones, especialmente cuando se consideran suspensiones de partículas de un fármaco benzodiazepínico, las composiciones pueden incluir un tocoferol, especialmente un tocoferol sintético que tenga un grupo hidrófilo unido covalentemente a un tocoferol. En otras realizaciones, especialmente cuando se considera una solución de fármaco benzodiazepínico, el tocoferol está sustancial o completamente libre de TPGS de vitamina E.

En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles, o cualesquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 55% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% (p/p). En algunas realizaciones, el sistema vehículo comprende

uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de uno o más alcoholes o glicoles en el sistema vehículo es aproximadamente 10% a aproximadamente 55%, aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, aproximadamente 12% a aproximadamente 55%, aproximadamente 12% a aproximadamente 40%, aproximadamente 12% a aproximadamente 35%, aproximadamente 15% a aproximadamente 55%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, aproximadamente 10%, aproximadamente 12,5%, aproximadamente 15%, aproximadamente 17,5%, aproximadamente 20%, aproximadamente 22,5%, aproximadamente 25%, aproximadamente 27,5%, aproximadamente 30%, aproximadamente 32,5%, aproximadamente 35%, aproximadamente 37,5%, aproximadamente 40%, aproximadamente 42,5%, aproximadamente 45%, aproximadamente 47,5%, aproximadamente 50%, aproximadamente 52,5% o aproximadamente 55% (p/p).

En algunas realizaciones, la composición comprende al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo constituido por: ingredientes farmacéuticos activos; potenciadores; excipientes; y agentes utilizados para ajustar el pH, tamponar la composición, evitar la degradación y mejorar el aspecto, el olor o el sabor.

En algunas realizaciones, una composición comprende al menos un potenciador de la penetración, además de un fármaco benzodiazepínico, un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es un alquil-glicósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido se refiere a cualquier azúcar unido a cualquier grupo alquilo hidrófobo, como está descrito en la patente de Estados Unidos N° 5.661.130, que se incorpora en su totalidad la presente memoria como referencia. El grupo alquilo hidrófobo puede ser de cualquier longitud adecuada, por ejemplo de una longitud de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono, especialmente de una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 átomos de carbonos. El grupo alquilo hidrófobo puede ser ramificado y/o parcial o totalmente insaturado. El grupo alquilo puede estar unido al núcleo del sacárido, por ejemplo, a través de un grupo carbonilo, con lo cual puede formarse un grupo éster. Un alquil-glicósido adecuado tendrá las características de ser no tóxico, no iónico, y capaz de aumentar la absorción de un fármaco benzodiazepínico cuando se administre por vía intranasal como se describe en la presente memoria. Los sacáridos ilustrativos que pueden estar unidos covalentemente a un grupo alquilo según la presente invención incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetrosa, sacarosa y trehalosa. Los alquil-glicósidos ilustrativos que se pueden emplear incluyen octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil, octadecil- α - o β -D-maltósido, glicósido o sacarósido. En algunas realizaciones, los glicósidos preferidos incluyen maltosa, sacarosa o glucosa unidos por enlace glicosídico a una cadena alquílica de 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 átomos de carbono. Cuando está presente, la cantidad de alquil-glicósido en la composición es suficiente para potenciar la absorción de un fármaco benzodiazepínico administrado por vía intranasal. En algunas realizaciones, se selecciona la cantidad de alquil-glicósido en la composición con el fin de potenciar la absorción del fármaco benzodiazepínico, mientras que al mismo tiempo no irrite significativamente la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquil-glicósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v). En algunas realizaciones, la cantidad de alquil-glicósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), o aproximadamente 0,125% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v).

En algunas realizaciones, la composición está en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable, y que comprende además administrar la composición a una o más membranas de la mucosa nasal del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de la benzodiazepina. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ L a 200 μ L.

En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en la primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal, y opcionalmente después de un tiempo preseleccionado, pulverizar una tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden además, opcionalmente después de un tiempo preseleccionado, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición en la segunda fosa nasal.

En algunas realizaciones, la administración de la composición comienza en cualquier momento antes o después de la aparición de los síntomas de un trastorno que puede ser tratable con la composición.

55 Definiciones

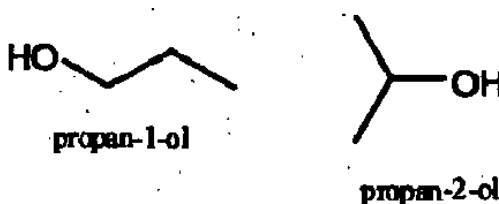
Como se usa en la presente memoria la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" (o más simplemente "cantidad eficaz") incluye una cantidad suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica específica para la que se administra el fármaco a un paciente que necesita un tratamiento particular. El médico experto reconocerá que la cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco dependerá del paciente, la indicación y el fármaco particular administrado.

Como se usa en la presente memoria, el término modificador "aproximadamente" se pretende que tenga su significado regularmente reconocido de "alrededor de". En algunas realizaciones, el término se puede interpretar con más precisión en el sentido que está dentro de un porcentaje particular del valor modificado, por ejemplo, "aproximadamente" puede, en algunas realizaciones significar $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ o $\pm 1\%$ o menos.

- 5 Como se usa la presente memoria, la frase "análogos o derivados" incluye moléculas que difieren unas de las otras debido a que uno o más átomos o grupos funcionales han sido reemplazados por un átomo o grupo funcional diferente. Esto puede dar como resultado moléculas con fórmulas químicas similares, pero con diferentes propiedades químicas y/o biológicas.

- 10 Como se utiliza en la presente memoria, el término "isómero" incluye moléculas con fórmulas químicas idénticas, pero entre las pueden variar la disposición de los átomos. Estas disposiciones variables pueden dar lugar a moléculas con fórmulas químicas idénticas pero con diferentes propiedades químicas. A modo de ejemplo no limitativo, el propanol tiene la fórmula química C_3H_7OH . Puede encontrarse como propan-1-ol, en el que el -OH se encuentra unido a un carbono final. Alternativamente, puede encontrarse como propan-2-ol, en el que el -OH se encuentra unido al segundo carbono.

15



- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "convulsiones" incluye los tipos de convulsiones normalmente reconocidos, incluyendo convulsiones de ausencia, convulsiones mioclónicas, convulsiones clónicas, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas y convulsiones atónicas. Frecuentemente las convulsiones, particularmente las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más auras que serán familiares para el paciente o las personas familiarizadas con el paciente. Cada paciente experimentará generalmente un tipo diferente de aura, que es único para el paciente; sin embargo las auras pueden clasificarse como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general, o al menos frecuentemente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. (No todos los pacientes que sufren convulsiones experimentan aura; sin embargo las auras no son infrecuentes entre las personas que sufren el peor tipo de convulsiones, especialmente las convulsiones tónico-clónicas).
- 25

Como se utiliza en la presente memoria, el término "prevención" se refiere a una anticipación, incluyendo la anticipación temporal, de la aparición de un trastorno. En el caso de convulsiones, esto puede ocurrir con o sin el beneficio de un aura de aviso.

- 30 Como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere a una reducción en la intensidad y/o duración de un trastorno o efectos similares. El término también abarca los efectos secundarios de dicho "tratamiento".

Como se usa en la presente memoria, salvo otro calificativo, "un" y "una" puede significar uno o más.

- 35 Como se utiliza en la presente memoria, el término "que comprende" en todas sus variantes, es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la invención incluye o contiene, pero no está limitada a los elementos de la reivindicación específicamente citados.

- 40 Tal como se usa en la presente memoria, la frase "que consiste esencialmente en" es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la siguiente lista de ingredientes, partes, o etapas de proceso debe estar presente en la composición, máquina o procedimiento reivindicado, pero que la reivindicación está abierta a los ingredientes, partes o etapas de proceso no enumerados que no afectan materialmente a las propiedades básicas y nuevas de la invención.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "que consiste en" es una frase de transición usada en una reivindicación para indicar que la invención reivindicada incluye solamente los elementos expuestos en la reivindicación.

45 **Fármacos benzodiazepínicos**

- 50 En el contexto de la presente invención, el término "fármaco benzodiazepínico" incluye cualquier compuesto benzodiazepínico terapéuticamente eficaz, o una de sus sales o combinaciones farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, benzodiazepina comprende un miembro del grupo que consiste en: alprazolam, diazepam, flurazepam, lorazepam, medazepam, mexazolam, midazolam, temazepam y sus sales y combinaciones farmacéuticamente aceptables.

Los expertos en la técnica deben reconocer que pueden encontrar uso por la presente invención otros compuestos benzodiazepínicos que hasta ahora se han considerado que tenían un beneficio terapéutico marginal o escaso, ya sea debido a la baja biodisponibilidad, pobres propiedades farmacocinéticas o pobres propiedades farmacodinámicas, que se pueden proporcionar para mejorar la biodisponibilidad de fármacos benzodiazepínicos, la administración de mayores concentraciones de fármacos benzodiazepínicos por vía nasal, la consecución más rápida de niveles terapéuticos de benzodiazepinas en el plasma sanguíneo, la evitación de la vena porta del hígado y la evitación concomitante de efectos del primer paso y/o presentación más rápida del fármaco benzodiazepínico en el cerebro.

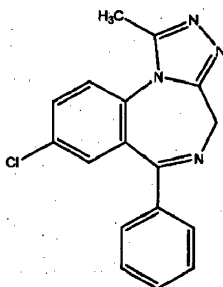
Por ejemplo, la mayoría de las benzodiazepinas son tan ligeramente solubles en agua que una cantidad terapéuticamente eficaz no puede ser disuelta en un volumen de disolvente acuoso que sea susceptible de aplicación a una membrana mucosa. Por el uso del presente sistema vehículo, que en algunas realizaciones, proporciona una mejor capacidad para disolver fármacos benzodiazepínicos, la presente invención permite que los fármacos benzodiazepínicos sean administrados a una o más membranas de las mucosas, incluyendo las membranas de las mucosas nasales. Esto puede permitir que se pueda administrar el fármaco sin necesidad de hospitalización o molestias innecesarias. Además, en algunas realizaciones de la presente invención, tal como la administración nasal, se pueda evitar en gran medida el sistema digestivo. Esta última mejora puede producir una biodisponibilidad mejorada, más rápida consecución de niveles terapéuticos de benzodiazepina en el plasma sanguíneo, evitación de la vena porta del hígado y/o la evitación concomitante de efectos de primer paso.

La administración nasal de la composición puede dar como resultado la presentación más rápida al cerebro de los uno o más fármacos benzodiazepínicos debido a la marcada proximidad de las membranas y el cerebro. Un paciente con convulsiones, por ejemplo, padece rigidez muscular y movimientos incontrolables. Esto puede hacer difícil o inconveniente la administración oral y/o intravenosa. Sin embargo, los conductos nasales se mantienen abiertos y fácilmente accesibles, y por lo tanto son una vía útil para la administración de la presente invención.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se usa para tratar un paciente que padece un trastorno que es susceptible de tratamiento o prevención con una cantidad eficaz de uno o más fármacos benzodiazepínicos. A modo de ejemplo no limitativo, tales trastornos pueden incluir: insomnio, ansiedad, convulsiones, espasmos y rigidez musculares, y síntomas de abstinencia de drogas.

En algunas realizaciones, el uno o más fármacos benzodiazepínicos, se utilizan solos o en combinación con otro fármaco anticonvulsionantes para tratar convulsiones, proteger contra convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o reaparición de las convulsiones.

Alprazolam. (8-cloro-6-fenil-1-metil-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina).



Alprazolam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico. El alprazolam también ha demostrado ser útil en el tratamiento del trastorno de pánico. La dosificación de alprazolam varía según la indicación, sin embargo, se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El alprazolam se puede preparar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.987.052, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, el alprazolam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

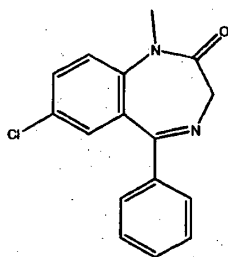
En algunas realizaciones, el alprazolam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de convulsiones. El alprazolam puede ser administrado por el paciente u otra persona (como un profesional sanitario), mientras el paciente se

encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de alprazolam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de alprazolam puede prevenir la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones graves o *status epilepticus* la administración de alprazolam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de convulsiones. Además de benzodiazepinas (tales como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes pueden combinarse con alprazolam para proporcionar un efecto anticonvulsionante o anticonvulsionante sinérgico.

El alprazolam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsión. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlo en un entorno terapéutico agudo para tratar la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que se pueden impartir por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de alprazolam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de alprazolam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente las convulsiones, en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los que están familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la administración rápida durante el aura de una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural de fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de las convulsiones inminentes. Así, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Diazepam (7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona)



El diazepam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico y relajante de la musculatura esquelética. Posee propiedades ansiolíticas, anticonvulsionantes, sedantes, relajantes de la musculatura esquelética y amnésicas. La dosificación de diazepam puede variar según la indicación, sin embargo, se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El diazepam se puede preparar usando el procedimiento descrito en una de las patentes de Estados Unidos N° 3.371.085; 3.109.843; 3.136.815 o 3.102.116, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, el diazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

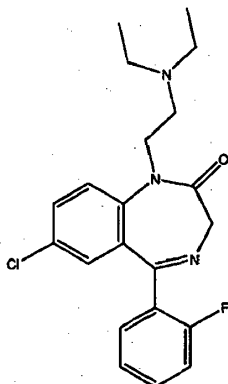
En algunas realizaciones, el diazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de convulsiones. El diazepam

puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsivante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de diazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de diazepam puede prevenir la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de diazepam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes pueden combinarse con diazepam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El diazepam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsiones. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para tratar la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, la relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción en la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimentará una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de diazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio de beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de diazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente, las convulsiones en particular las tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye administrar rápidamente durante el aura una preparación de un medicamento benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de las convulsiones inminentes. Así, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Flurazepam (7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-(2-(diethylamino)etil)-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona)



El flurazepam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes (especialmente soporíferas e hipnóticas), ansiolíticas, anticonvulsionantes y relajantes musculares. Está clasificado como un sedante hipnótico. El flurazepam ha demostrado ser útil en el tratamiento del insomnio. La dosificación de flurazepam varía según la indicación, sin embargo, se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a 40, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El flurazepam se puede preparar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

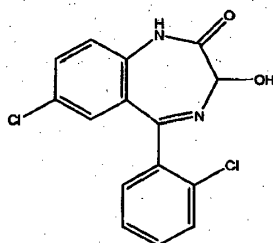
En algunas realizaciones, el flurazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el flurazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de las convulsiones. El flurazepam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de flurazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de flurazepam puede prevenir la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de flurazepam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes pueden combinarse con el flurazepam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El flurazepam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsiones. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad para administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar al paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de flurazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio de beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de alrededor 5 minutos. Las formulaciones de flurazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente, las convulsiones en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye administrar rápidamente durante el aura una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de las inminentes convulsiones. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Lorazepam (7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1,3dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona)



El lorazepam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsionantes, amnésicas y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico. El lorazepam también ha demostrado ser útil en el tratamiento de náuseas. La dosificación de lorazepam varía según la indicación, sin embargo, se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El lorazepam se puede preparar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.296.249, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

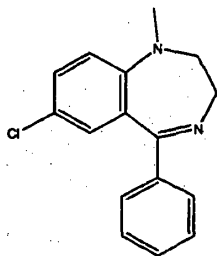
En algunas realizaciones, el lorazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el lorazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de convulsiones. El lorazepam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de lorazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de lorazepam puede prevenir la aparición de convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de lorazepam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anti-convulsionantes pueden combinarse con lorazepam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El lorazepam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsiones. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, la relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentado por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción en la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de lorazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un inicio rápido del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de lorazepam de la invención y en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente las convulsiones, en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye administrar rápidamente durante el aura una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de las inminentes convulsiones. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de la convulsión, a con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Medazepam (7-cloro-1-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina)



El medazepam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsionantes, amnésicas y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico. El medazepam también ha demostrado ser útil en el tratamiento de náuseas. La dosificación de medazepam varía según la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El medazepam se puede preparar utilizando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.243.427, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

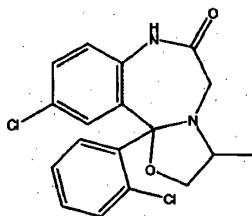
En algunas realizaciones, el medazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el medazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de las convulsiones. El medazepam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente está en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de medazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de medazepam puede prevenir la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de medazepam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes pueden combinarse con medazepam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El medazepam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsión. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por las convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una e repetición de las convulsiones, aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de medazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de medazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente, las convulsiones particularmente las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye administrar rápidamente durante el aura una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de las convulsiones, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Mexazolam (10-cloro-11b-(2-clorofenil)-1,3,7,11b-tetrahidro-3-metiloxazolo[3,2-d][1,4]benodiazepin-6(5H)-ona).



El mexazolam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsionantes, amnésicas y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico. El mexazolam también ha demostrado ser útil en el tratamiento de náuseas. La dosificación de mexazolam varía según la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El mexazolam se puede preparar utilizando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos N° 3.722.371, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

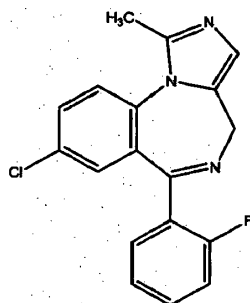
En algunas realizaciones, el mexazolam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el mexazolam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de las convulsiones. El mexazolam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de mexazolam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de mexazolam puede prevenir la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de mexazolam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes se pueden combinar con mexazolam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El mexazolam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsión. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de mexazolam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de mexazolam de la invención y en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente las convulsiones, en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye administrar rápidamente durante el aura una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural de fármacos benzodiazepínicos, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo(1,5-a)benzodiazepina).



El midazolam es una benzodiazepina tricíclica que tiene propiedades ansiolíticas, amnésicas, hipnóticas, anticonvulsionantes, relajantes de la musculatura esquelética y sedantes. El midazolam se considera soluble en agua a un pH inferior a aproximadamente 4, pero es relativamente insoluble en la mayoría de las soluciones acuosas a pH neutro (por ejemplo, aproximadamente 6 a 8). Por lo tanto, es deseable en algunas realizaciones para las preparaciones nasales acuosas de midazolam que tengan un pH superior a aproximadamente 5,5, preferiblemente superior a aproximadamente 6,0 o superior a aproximadamente 6,5. En algunas realizaciones preferidas, el pH está entre aproximadamente 6 y 9, entre aproximadamente 6 y 8. Se considera que las preparaciones de midazolam son particularmente adecuadas para la administración nasal puesto que el midazolam soluble en lípidos (a pH aproximadamente neutro) es absorbido rápidamente por la mucosa nasal, conduciendo a una absorción eficaz del midazolam. Se considera además que el midazolam se puede formular en un vehículo de administración no acuoso,

tal como se conoce en la técnica en la administración en aerosoles, tales como propulsores hidrofluorocarbonados, propulsores hidrocarbonados, etc.

La dosificación de midazolam varía según la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El midazolam se puede preparar utilizando el procedimiento descrito en una de patentes de Estados Unidos N° 4.280.957 o 5,831.089, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

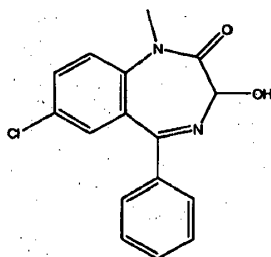
En algunas realizaciones, el midazolam se utiliza solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsionante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el midazolam se utiliza solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsionante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o reaparición de las convulsiones. El midazolam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de midazolam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de midazolam puede prevenir la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de midazolam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsionantes se pueden combinar con midazolam para proporcionar un efecto anticonvulsionante sinérgico.

El midazolam puede ser administrado también por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsión. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsionantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de la convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de midazolam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos, y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de midazolam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente las convulsiones, en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la administración rápida durante el aura de una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural de fármacos benzodiazepínicos, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Temazepam (7-cloro-1-metil-5-fenil-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona)



El temazepam es un fármaco benzodiazepínico que tiene propiedades sedantes, tranquilizantes, anticonvulsiantes, amnésicas y relajantes musculares. Está clasificado como ansiolítico. El temazepam también ha demostrado ser útil en el tratamiento de náuseas. La dosificación de temazepam varía según la indicación, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El temazepam se puede preparar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos N° 3.340.253 o 3.374.225, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

En algunas realizaciones, el temazepam se usa solo o en combinación con otros fármacos para proporcionar un efecto ansiolítico, un efecto anticonvulsiante, un efecto sedante, un efecto relajante de la musculatura esquelética, un efecto amnésico o combinaciones de los efectos anteriores.

En algunas realizaciones, el temazepam se usa solo o en combinación con otro fármaco anticonvulsiante para tratar las convulsiones, proteger contra las convulsiones, reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones, reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones y/o prevenir la aparición o la reaparición de las convulsiones.

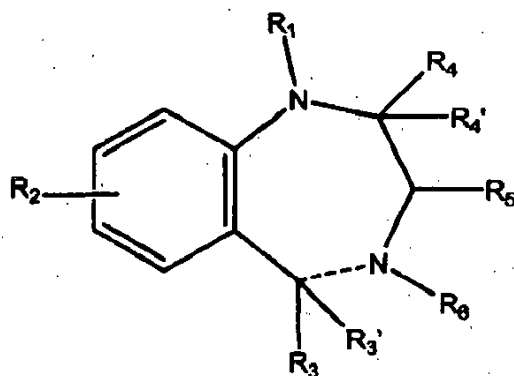
El temazepam puede ser administrado por el paciente u otra persona (tal como un profesional sanitario), mientras el paciente se encuentra en un estado no convulsionante para protegerlo contra las convulsiones. Incluso cuando la protección contra las convulsiones no sea absoluta, la administración de temazepam puede reducir o mejorar la intensidad de las convulsiones y/o reducir o mejorar la frecuencia de las convulsiones. En algunas realizaciones, la administración de temazepam puede prevenir la aparición de las convulsiones. En algunas realizaciones, especialmente cuando el paciente es propenso a experimentar convulsiones en serie o *status epilepticus*, la administración de temazepam puede ayudar a interrumpir el ciclo de convulsiones y por lo tanto puede prevenir la reaparición de las convulsiones. Además de las benzodiazepinas (tal como diazepam), otros fármacos anticonvulsiantes pueden combinarse con temazepam para proporcionar un efecto anticonvulsiante sinérgico.

El temazepam también puede ser administrado por otra persona (por ejemplo, un conocido o un asociado, un miembro de la familia o un profesional sanitario) al paciente mientras se encuentra en un estado de convulsión. Por lo tanto, una de las ventajas de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es la capacidad de administrarlas en un entorno terapéutico agudo para el tratamiento de la víctima de convulsiones, por ejemplo, por vía nasal. Entre los efectos terapéuticos beneficiosos que pueden ser impartidos por dosificación aguda de anticonvulsiantes benzodiazepínicos, tal como la dosificación nasal, están: reducción de la gravedad de las convulsiones (por ejemplo, relajación general de los músculos, reducción de la ansiedad inducida por convulsiones experimentada por el paciente y una impartición general de una sensación de bienestar en el paciente), reducción de la duración de las convulsiones, reducción de la probabilidad de que el paciente experimente una repetición de las convulsiones, un aumento del intervalo entre la convulsión actual y la convulsión siguiente. Por lo tanto, las formulaciones de temazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, proporcionan un rápido inicio del beneficio terapéutico - en algunos casos menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 10 minutos y en algunos casos menos de aproximadamente 5 minutos. Las formulaciones de temazepam de la invención y, en particular las formulaciones nasales, también proporcionan una administración conveniente de un fármaco terapéuticamente beneficioso a un paciente que no requiere la administración del fármaco por vía intravenosa o la administración del fármaco por vía rectal.

Frecuentemente las convulsiones, en particular las convulsiones tónicas o tónico-clónicas graves, serán presagiadas por uno o más eventos de aura que serán familiares para el paciente o los familiarizados con el paciente. Estas auras son prácticamente *sui generis* para cada paciente, pero se pueden clasificar como sensaciones auditivas, visuales, olfativas o táctiles que por lo general o típicamente, preceden a la experiencia de convulsiones del paciente. En algunas realizaciones de la invención, el método incluye la administración rápida durante el aura de una preparación de un fármaco benzodiazepínico de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, dicha administración intra-aural del fármaco benzodiazepínico, por ejemplo, por administración nasal, evitará o al menos mejorará los efectos (intensidad, duración o ambas) de la inminente convulsión. Por tanto, en el contexto de esta invención, la prevención de las convulsiones se refiere a una anticipación temporal de la aparición de la convulsión, con o sin el beneficio de un aura de aviso.

Sales farmacéuticamente aceptables

Las benzodiazepinas tienen la estructura general básica de fórmula I:



Fórmula I

5 donde R₁-R₅ son sustituyentes. En realizaciones particulares, R₁ es un alquilo opcionalmente sustituido o forma un anillo con R₄. R₂ es un halógeno (por ejemplo Cl, Br), R₃ es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-cloro o 2-fluorofenilo), R₅ es H u OH, R₄ y R₄' juntos forman un carbonilo (C=O) con el carbono al que están unidos, o R₄ y R₁ forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con los átomos del anillo del diazepam a los que están unidos respectivamente; R₃' y R₆ forman juntos un doble enlace o pueden estar combinados formando un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, junto con los átomos del anillo de diazepam a los que están unidos respectivamente. Dichos compuestos básicos pueden formar sales de adición de ácido con ácidos farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos minerales farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables.

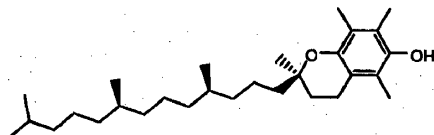
15 Los ácidos minerales farmacéuticamente aceptables incluyen HCl, H₂SO₄, H₂SO₃, H₃PO₄, H₃PO₃ y otros que serán reconocidos por los expertos en la técnica. Los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, etc. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el ácido farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar del grupo que consiste en: ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 2-oxoglutarico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido (L)-ascórbico, ácido (L)-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido (+)canfórico, ácido (+)canfor-10-sulfónico, ácido cáprico (ácido decanoico), ácido caproico (ácido hexanoico), ácido caprílico (ácido octanoico), ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido (D)-glucoheptónico, ácido (D)-glucónico, ácido (D)-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido (DL)-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-L)-málico, ácido malónico, ácido (DL)-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico (ácido besílico), ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-L)-piroglutámico, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido (+L)-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Otros ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser polímeros ácidos (aniónicos) farmacéuticamente aceptables o polímeros anfóteros farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden combinar con los ácidos anteriores otros ingredientes farmacéuticos activos básicos para producir sales de adición de ácido. Asimismo, los expertos en la técnica reconocerán que, en algunas realizaciones puede ser ventajoso que una parte o la totalidad del ácido añadido sea un ingrediente farmacéutico activo por su propia naturaleza.

35 En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones nasales que comprenden uno o más ingredientes farmacéuticamente activos ácidos. Se considera dentro de la experiencia ordinaria en la técnica determinar cuál de los compuestos establecidos por lo anterior son ácidos. Tales compuestos se pueden preparar en forma de sales de adición de base, por ejemplo por la adición de una o más bases minerales (por ejemplo, NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, NH₃) o bases orgánicas. Se considera dentro de la experiencia en la técnica elegir una base farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos benzodiazepínicos conocidos tienen efectos ansiolíticos, anticonvulsiantes, sedantes y/o relajantes de la musculatura esquelética. El término "anticonvulsiante" incluye el tratamiento de las convulsiones, la protección contra las convulsiones, la reducción o mejora de la intensidad de las convulsiones, la reducción o mejora de la frecuencia de las convulsiones y/o la prevención de la aparición o reaparición de las convulsiones. En este sentido, el tratamiento de las convulsiones incluye el cese de un convulsión en curso, la reducción de la gravedad de una convulsión en curso y la reducción de la duración de una convulsión en curso. La protección contra las convulsiones incluye anticiparse a una convulsión próxima.

Sistema vehículo

La vitamina E es una clase de fenoles metilados solubles en grasas. Existen al menos ocho compuestos de origen natural que comprenden esta clase: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol y δ -tocotrienol, todos los cuales se pueden utilizar en las composiciones y métodos de la presente invención. Existen múltiples isómeros de cada uno de estos compuestos, todos los cuales pueden ser utilizados en las composiciones y métodos de la presente invención. También existen múltiples ésteres de cada uno de estos compuestos, incluyendo tocofersolan, todos los cuales pueden ser utilizados en las composiciones y métodos de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, la vitamina E se refiere a cualquiera de los tocoferoles, tocotrienoles, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o sus derivados o cualquiera de sus combinaciones. naturales o sintéticos.



α -tocoferol

Los compuestos que comprenden vitamina E son antioxidantes. También hay evidencia de que pueden prevenir, retrasar la aparición o mejorar los síntomas de enfermedades cardíacas, cáncer, cataratas, degeneración macular, glaucoma, enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

Los inventores han encontrado que la vitamina E puede proporcionar un vehículo eficaz para fármacos benzodiazepínicos. En algunas realizaciones, las benzodiazepinas son solubles o parcialmente solubles en la vitamina E. En algunas realizaciones, la vitamina E puede estar presente como micropartículas, nanopartículas o cualquiera de sus combinaciones. Además, el uso de la vitamina E puede tener el beneficio añadido de evitar cualquier irritación de las membranas mucosas sensibles y/o calmar las membranas mucosas irritadas.

La vitamina E está clasificada generalmente como hidrófoba, y cuando se utiliza como un vehículo puede estar limitada a las formulaciones en emulsión. Sin embargo, las emulsiones pueden tener varios inconvenientes. Por ejemplo, pueden ser difíciles de crear y pueden ser altamente inestables. Además, pueden dejar una película oleosa sobre la superficie de la piel. Por lo tanto, para evitar los inconvenientes de las emulsiones, algunas realizaciones de la presente invención comprenden soluciones de uno o más fármacos benzodiazepínicos en la vitamina E y uno o más alcoholes alquílicos inferiores o uno más de alquilo inferior-glicoles o cualquiera de sus combinaciones.

Los alcoholes alquílicos inferiores son los que tienen seis o menos átomos de carbono. Por lo tanto, se pueden utilizar cualquiera de etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros o cualquiera de sus combinaciones.

Los alquilo inferior-glicoles son los que tienen seis o menos átomos de carbono. Por lo tanto, se pueden utilizar cualquiera de etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros o cualquiera de sus combinaciones.

Excipientes adicionales

En algunas realizaciones, una composición comprende al menos un potenciador de la penetración además de un fármaco benzodiazepínico, un tocoferol o tocotrienol natural o sintético y un alcohol o glicol. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es al menos un alquil-glicósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido se refiere a cualquier azúcar unido a cualquier grupo alquilo hidrófobo, como está descrito en la patente de Estados Unidos Nº 5.661.130, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia. El grupo alquilo hidrófobo puede tener cualquier longitud adecuada, por ejemplo una longitud de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono, en especial una longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 14 átomos de carbonos. El grupo alquilo hidrófobo puede ser ramificado y/o parcial o totalmente insaturado. El grupo alquilo puede estar unido al núcleo de sacárido, por ejemplo, por un grupo carbonilo, con lo que se puede formar un grupo éster. Un alquil-glicósido adecuado tendrá las características de ser no tóxico, no iónico, y capaz de aumentar la absorción de un fármaco benzodiazepínico cuando se administra por vía intranasal como se describe en la presente memoria. Los sacáridos ilustrativos que se pueden unir covalentemente a un grupo alquilo según la presente invención incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetrosa, sacarosa y trehalosa. Los alquil-glicósidos ilustrativos que se pueden emplear incluyen octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, octadecil- α - o β -D-maltósido, -glucósido o -sacarósido. En algunas realizaciones, los glicósidos preferidos incluyen maltosa, sacarosa o glucosa unidos por enlace glicosídico a una cadena de alquilo de 9, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 átomos de carbono. Los excipientes específicos que pueden ser empleados en una composición nasal de acuerdo con la invención incluyen alquil-sacáridos, tales como dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o dos o más de sus combinaciones. Los alquil-glicósidos que se consideran particularmente útiles en realizaciones de la invención incluyen los comercializados con el nombre Intravail® por Aegis Therapeutics, LLC, San Diego, CA. Otros alquil-glicósidos se pueden seleccionar

entre los que tienen un valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 10 a 20, especialmente de 11 a 15. El valor del HLB puede determinarse como se indica en la publicación US2009/0047347, publicado el 19 de febrero de 2009, cuya totalidad, y en especial los párrafos [0075]-[0079], se incorporan en la presente memoria como referencia. Cuando está presente, la cantidad de alquil-glicósido en la composición es suficiente para potenciar la absorción de un fármaco benzodiazepínico administrado por vía intranasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquil-glicósido en la composición se selecciona con fin de potenciar la absorción del fármaco benzodiazepínico, al mismo tiempo que es significativamente no irritante para la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la cantidad de alquil-glicósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,01% (p/v) a aproximadamente 1% (p/v). En algunas realizaciones, la cantidad de alquil-glicósido en la composición está en un intervalo de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v), o aproximadamente 0,125% (p/v) a aproximadamente 0,5% (p/v).

El término "potenciador de la penetración", significa cualquier material que actúa para aumentar la absorción por la mucosa y/o aumentar la biodisponibilidad. En algunas realizaciones, dichos materiales incluyen agentes mucolíticos, inhibidores de enzimas degradantes y compuestos que aumentan la permeabilidad de las membranas celulares de las mucosas. Si un compuesto dado es un "potenciador" se puede determinar comparando dos formulaciones que comprenden una molécula pequeña polar no asociada como fármaco, con o sin el potenciador, en un ensayo *in vivo* o en un buen modelo y determinar si la absorción del fármaco se potencia en un grado clínicamente significativo. El potenciador no debe producir ningún problema en términos de toxicidad crónica porque *in vivo* el potenciador debe ser no irritante y/o rápidamente metabolizado a un constituyente celular normal que no tenga ningún efecto irritante significativo.

En algunas realizaciones, se prefieren materiales potenciadores lisofosfolípidos, por ejemplo lisofosfatidilcolina obtenible a partir de huevo o lecitina de soja. Se pueden utilizar otras lisofosfatidilcolinas que tienen diferentes grupos acilo, así como liso-compuestos producidos a partir de fosfatidiletanolaminas y ácido fosfatídico que tienen similares propiedades modificadoras de las membranas. Una alternativa son las acil-carnitinas (por ejemplo cloruro de palmitoil-dl-carnitina). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es de 0,02 a 20% p/v.

En algunas realizaciones, los agentes potenciadores que son apropiados incluyen agentes quelantes (EGTA, EDTA, alginatos), agentes tensioactivos (especialmente materiales no iónicos), acil-gliceroles, ácidos grasos y sales, tiloxapol y detergentes biológicos mencionados en el catálogo SIGMA de 1988, pp. 316-321 (que se incorpora en la presente memoria como referencia). También son apropiados los agentes que modifican la fluidez y la permeabilidad de la membrana, tales como enaminas (por ejemplo fenilalanina-enamina de acetoacetato de etilo), malonatos (por ejemplo malonato de dietileno ximetileno), salicilatos, sales biliares y análogos y fusidatos. Las concentraciones adecuadas son de hasta 20% p/v.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración nasal que comprende: un fármaco benzodiazepínico, uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); uno o más alquil-glicósidos; y uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p), en una formulación farmacéuticamente aceptable para la administración a una o más membranas de la mucosa nasal de un paciente. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es un alquil-glicósido de la marca Intravail®. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o una de dos o más de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecil-maltósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es tetradecil-maltósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecanoato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es monoestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es diestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es una combinación de dos o más de dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa o diestearato de sacarosa.

Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración nasal que comprende: un fármaco benzodiazepínico, que comprende micropartículas, nanopartículas o ambas de benzodiazepina, uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales sintéticos o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); uno o más alquil-glicósidos; y uno o más alcoholes o glicoles o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/p), en una formulación farmacéuticamente aceptable para administración a una o más membranas de la mucosa nasal de un paciente. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es un alquil-glicósido de la marca Intravail®. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o una de dos o más de sus combinaciones. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecil-maltósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es tetradecil-maltósido. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es dodecanoato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es monoestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es diestearato de sacarosa. En algunas realizaciones, el alquil-glicósido es una combinación de dos o más de dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa o diestearato de sacarosa.

Preparaciones de membranas mucosas

Las preparaciones de membranas mucosas se administran generalmente en forma de pulverizaciones dosificadas que tienen volúmenes de menos de 250 µL, preferiblemente menos de 150 µL e idealmente de 25 a 100 µL. Aunque no esté prohibido en esta invención, la administración de volúmenes mayores de aproximadamente 300 µL por dosis excede generalmente la capacidad de absorción de las membranas. Esto da como resultado que se pierda una gran porción del ingrediente farmacéuticamente activo.

El volumen de dosificación de las preparaciones, en particular las preparaciones nasales, varía preferiblemente desde 25 hasta 100 µL. Los volúmenes en exceso de los intervalos antes mencionados pueden puentear los senos y fluir hacia la parte posterior de la garganta donde se traga el exceso.

10 Alprazolam

La dosificación de alprazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El alprazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.987.052, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el alprazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el alprazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

20 Diazepam

La dosificación de diazepam puede variar según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El diazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en una de las patentes de Estados Unidos 3.371.085, 3.109.843, 3.136.815 o 3.102.116, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el diazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el diazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

30 Flurazepam

La dosificación de flurazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El flurazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el flurazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el flurazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

40 Lorazepam

La dosificación de lorazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El lorazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.296.249, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el lorazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el lorazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

50 Medazepam

La dosificación de medazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas

aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El medazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.243.427, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

5 Como formulación nasal, el medazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el medazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

Mexazolam

10 La dosificación de mexazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El mexazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.722.371, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

15 Como formulación nasal, el mexazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el mexazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

Midazolam

20 La dosificación de midazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El midazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en una de las patentes de Estados Unidos 4.280.957 o 5.831.089, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

25 Como formulación nasal, el midazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el midazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

Temazepam

30 La dosificación de temazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El temazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 3.340.253 o 3.374.225, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

35 Como formulación nasal, el temazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, temazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL.

Formulación

40 Algunas realizaciones comprenden administrar a una o más membranas mucosas de un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más fármacos benzodiazepínicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones de la composición describen una composición que comprende uno o más fármacos benzodiazepínicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una concentración de hasta aproximadamente 600 mg/mL. Otras composiciones describen una composición que comprende uno o más fármacos benzodiazepínicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una concentración de aproximadamente 10 mg/mL hasta aproximadamente 250 mg/mL. Además, algunas realizaciones describen una composición que comprende uno o más fármacos benzodiazepínicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en una concentración de aproximadamente 20 mg/mL hasta aproximadamente 50 mg/mL.

50 Algunas realizaciones describen un sistema vehículo que es aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (p/p) de vitamina E y aproximadamente 10% a aproximadamente 50% (p/p) de alcohol inferior o alquilo inferior-glicol, o cualquiera de sus combinaciones. Algunas realizaciones describen un sistema vehículo que es aproximadamente 65% a aproximadamente 75% (p/p) de vitamina E y aproximadamente 25% a aproximadamente 35% (p/p) de alcohol alquílico inferior o alquilo inferior-glicol, o cualquier de sus combinaciones. Además, algunas realizaciones describen un sistema vehículo que es aproximadamente 70% (p/p) de vitamina E y aproximadamente 30% (p/p) de alcohol alquílico inferior o alquilo inferior-glicol, o cualquiera de sus combinaciones.

Algunas realizaciones de la invención proporcionan un método para administrar la composición de fármacos benzodiazepínicos a un paciente. La realización preferida comprende el uso de diazepam. Algunas realizaciones del método describen un nivel de dosificación de diazepam de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 20,0 mg hasta que se alcanza el resultado deseado. Otros niveles de dosificación describen un nivel de dosificación de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 15,0 mg hasta que se alcanza el resultado deseado. Algunas realizaciones describen un nivel de dosificación de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 10,0 mg hasta que se alcanza el resultado deseado.

En algunas realizaciones del método, el volumen de dosificación varía desde aproximadamente 10 µL hasta aproximadamente 200 µL. En algunas realizaciones, el volumen de dosificación varía desde aproximadamente 20 µL hasta aproximadamente 180 µL. Además, algunas realizaciones describen un volumen de dosificación de aproximadamente 50 µL hasta aproximadamente 140 µL.

Procedimiento de formulación

En algunas realizaciones, la composición para administración nasal está sustancialmente libre de micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepinas. En algunas realizaciones, la composición se prepara calentando lentamente o calentando la vitamina E hasta que se licúa. A continuación, se añaden uno o más fármacos benzodiazepínicos se disuelven o se disuelven sustancialmente. A continuación, el uno o más alcoholes o glicoles, o cualquiera de sus combinaciones, se añaden a la composición. Esta composición se agita hasta que se logra una composición menos viscosa.

Las formulaciones antes mencionadas son preferiblemente estériles con un recuento de bacterias de 10 por debajo del nivel permisible por mL. Adicionalmente, preferiblemente están ausentes patógenos.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se formula como una suspensión de micropartículas y/o nanopartículas de la benzodiazepina. La preparación de benzodiazepina en micropartículas y nanopartículas se puede realizar por métodos tales como molienda, etc. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, el fármaco benzodiazepínico se formula como una solución. Se considera un aspecto de la invención que el empleo de fármacos benzodiazepínicos en micropartículas y/o nanopartículas durante el procedimiento de preparación de la formulación, puede mejorar la solubilidad global del fármaco benzodiazepínicos en el sistema disolvente.

Ingredientes activos e inactivos adicionales

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado de ingredientes activos. A modo de ejemplo no limitativo, dichos ingredientes activos incluyen: insulina, calcitoninas (por ejemplo porcina, humana, de salmón, de pollo o de anguila) y sus modificaciones sintéticas, encefalinas, LHRH y análogos (nafarelina, busarelina, zolidex), GHRH (hormona liberadora de la hormona del crecimiento), nifedipino, THF (factor tímico humoral), CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), péptido natriurético auricular, antibióticos, metoclopramida, ergotamina, pizotizina, vacunas nasales (particularmente vacunas contra el VIH, el sarampión, el rinovirus tipo 13 y el virus sincitial respiratorio), pentamidina, CCK (colecistoquinina), DDVAP, interferones, hormona del crecimiento (polipéptidos solatotropir o sus derivados (preferiblemente con un peso molecular desde 1000 hasta 300.000)), secretina, antagonistas de la bradiquinina, GRF (factor liberador de la hormona del crecimiento), THF, TRH (hormona liberadora de la tirotropina), análogos de ACTH, IGF (factores de crecimiento similares a la insulina), CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), péptido natriurético auricular, vasopresina y análogos (DDAVP, lipresina), metoclopramida, tratamiento de la migraña (dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, pizotizina), vacunas nasales (particularmente vacunas contra el SIDA), factor VIII, factores estimulantes de colonias, G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), EPO (eritropoyetina), PTH (hormona paratiroidea) o sus sales o combinaciones farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado de otros anticonvulsivos. A modo de ejemplo no limitativo, dichos ingredientes activos incluyen: paraldehído; alcoholes alílicos aromáticos (tal como estiripentol); barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital, primidona, metilfenobarbital, metarbital y barbexaclona); bromuros (tal como bromuro de potasio); carbamatos (tal como felbamato); carboxamidas (tales como carbamazepina y oxcarbazepina); ácidos grasos (tales como ácido valproico, valproato de sodio y divalproex sódico, vigabatrina, progabida, tiagabina); fructosa, topiramato, análogos de GABA (por ejemplo, gabapentina y pregabalina); hidantoínas (por ejemplo, etofoína, fenitoína, mefenitoína y fosfenitoína); oxazolindionas (tales como parametadiona, trimetadiona, etadiona); propionatos (por ejemplo, beclamida), pirimidindionas (por ejemplo, primidona); pirrolidinas (por ejemplo, brivaracetam, levetiracetam y seletracetam); succinimidas (por ejemplo, etosuximida, fensuximida y mesuximida); sulfonamidas (por ejemplo, acetazolamida, sultiamo, metazolamida y zonisamida); triazinas (tal como lamotrigina); ureas (tales como feneturida, fenacemida); valproilamidas (tales como valpromida y valnoctamida); así como otros anticonvulsivos o sus sales o combinaciones farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente adicional en la composición seleccionado de otros anticonvulsivos. A modo de ejemplo no limitativo, dichos ingredientes activos incluyen: antibióticos y agentes antimicrobianos, tales como hidroclicloruro de tetraciclina, leucomicina, penicilina, derivados de la penicilina, eritromicina, gentamicina, sulfatiazol y nitrofurazona; anestésicos locales, tal como benzocaína; vasoconstrictores, tales como hidroclicloruro de fenilefrina, hidroclicloruro de tetrahidrozolina, nitrato de nafazolina, hidroclicloruro de oximetazolina e hidroclicloruro de tramazolina; cardiotónicos, tales como digitalis y digoxina; vasodilatadores, tales como nitroglicerina e hidroclicloruro de papaverina; antisépticos, tales como hidroclicloruro de clorhexidina, hexilresorcinol, cloruro de decualinio y etacridina; enzimas, tales como cloruro de lisozima, dextranasa; agentes controladores del metabolismo óseo, tales como vitamina D, vitamina D activa y vitamina C; hormonas sexuales; hipotensores; sedantes; agentes antitumorales; agentes anti-inflamatorios esteroideos, tales como hidrocortisona, prednisona, fluticasona, prednisolona, triamcinolona, triamcinolona-acetonido, dexametasona, betametasona, beclometasona y dipropionato de beclometasona; agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tales como acetaminofeno, aspirina, aminopirina, fenilbutazona, ácido medanámico, ibuprofeno, diclofenaco sódico, indometacina, colchicina y probenocid; agentes anti-inflamatorios enzimáticos, tales como quimotripsina y bromelina-seratiopeptidasa; agentes anti-histamínicos, tales como hidroclicloruro de difenhidramina, maleato de clorofeniramina y clemastina; agentes antialérgicos y agentes antitusivos-antiasmáticos expectorantes, tales como cromoglicato de sodio, fosfato de codeína e hidroclicloruro de isoproterenol o sus sales o combinaciones farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, algunas realizaciones de las composiciones y métodos de uso de las composiciones comprenden un ingrediente inactivo adicional en la composición. A modo de ejemplo no limitativo, también pueden estar presentes cantidades menores de ingredientes tales como estabilizantes, agentes colorantes, ajustadores del pH, agentes tamponadores, conservantes, tales como agentes que puedan impedir la degradación, agentes humectantes y agentes aromatizantes. Ejemplos de agentes colorantes incluyen β -caroteno, rojo N° 2 y azul N° 1. Ejemplos de conservantes incluyen ácido esteárico, estearato de ascorbilo y ácido ascórbico. Ejemplos de correctores incluyen mentol y perfume cítrico.

En algunas realizaciones, el sistema de suministro de los fármacos de la invención puede comprender ventajosamente un potenciador de la absorción. El término "potenciador", significa cualquier material que actúe para aumentar la absorción por la mucosa y/o aumentar la biodisponibilidad. En algunas realizaciones, dichos materiales incluyen agentes mucolíticos, inhibidores de enzimas degradantes y compuestos que aumentan la permeabilidad de las membranas de las células de las mucosas. Si un compuesto dado es un "potenciador" se puede determinar comparando dos formulaciones que comprenden como fármaco una molécula polar pequeña no asociada, con o sin el potenciador, en un ensayo *in vivo* o con un buen modelo y determinar si se potencia la absorción del fármaco en un grado clínicamente significativo. El potenciador no debe producir ningún problema en términos de toxicidad crónica debido a que *in vivo* el potenciador no debe ser irritante ni/o metabolizado rápidamente a un constituyente celular normal que no tenga ningún efecto irritante significativo.

En algunas realizaciones, se prefieren materiales potenciadores de lisofosfolípidos, por ejemplo lisofosfatidilcolina obtenible a partir de huevo o de lecitina de soja. Se pueden usar otras lisofosfatidilcolinas que tengan diferentes grupos acilo, así como liso-compuestos producidos a partir de fosfatidiletanolaminas y ácido fosfatídico que tengan similares propiedades modificadoras de las membranas. Una alternativa es acil-carnitinas (por ejemplo, cloruro de palmitoil-dl-carnitina). En algunas realizaciones, una concentración adecuada es de 0,02 a 20% p/v.

En algunas realizaciones, agentes potenciadores que son apropiados incluyen agentes quelantes (EGTA, EDTA, alginatos), agentes tensioactivos (especialmente materiales no iónicos), acil-gliceroles, ácidos grasos y sales, tiloxapol y detergentes biológicos incluidos en el catálogo SIGMA, 1988, pp. 316-321 (que se incorpora en la presente memoria como referencia). También son apropiados agentes que modifiquen la fluidez y la permeabilidad de la membrana, tales como enaminas (por ejemplo, fenilalanina-enamina de acetoacetato de etilo), malonatos (por ejemplo, malonato de dietilenoimetileno), salicilatos, sales biliares y análogos y fusidatos. Las concentraciones adecuadas son hasta 20% p/v.

En algunas realizaciones, la invención se aprovecha del suministro de un fármaco incorporado en o sobre una microesfera bioadhesiva con un adyuvante farmacéutica añadido que se aplica a sistemas que contienen fármacos activos y agente mucolítico, inhibidores de peptidasa o sustrato polipeptídico que no sea fármaco sólo o en combinación. Adecuadamente, los agentes mucolíticos son compuestos que contienen tiol, tales como N-acetilcisteína y sus derivados. Los inhibidores peptídicos incluyen actinonina, amastatina, bestatina, cloroacetyl-HOLeu-Ala-Gly-NH₂, diprotina A y B, ebelactona A y B, E-64, leupeptina, pepstatina A, fosforamidón, H-Thr-(tBu)-Phe-Pro-OH, aprotinina, calicreína, quimostatina, benzamidina, quimotripsina y tripsina. Las concentraciones adecuadas son de 0,01 a 10% p/v. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar fácilmente si se debe incluir un potenciador.

Administración

En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende administrar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en al menos una membrana mucosa. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente

eficaz de la composición en al menos una fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición en cada fosa nasal. En algunas realizaciones, la administración de la composición comprende pulverizar una primera cantidad de la composición en una primera fosa nasal, pulverizar una segunda cantidad de la composición en una segunda fosa nasal y opcionalmente después de un tiempo preseleccionado, pulverizar una tercera cantidad de la composición en la primera fosa nasal. Algunas realizaciones comprenden además, opcionalmente después de un tiempo preseleccionado, administrar al menos una cuarta cantidad de la composición a la segunda fosa nasal.

Alprazolam

La dosificación de alprazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El alprazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.987.052, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el alprazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el alprazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 μ L, especialmente alrededor de 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Diazepam

La dosificación de diazepam puede variar según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El diazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en una de las patentes de Estados Unidos 3.371.085, 3.109.843, 3.136.815 o 3.102.116, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el diazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 μ L. En algunas realizaciones preferidas, el diazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 μ L, especialmente alrededor de 100 μ L. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Flurazepam

La dosificación de flurazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 5 a 40, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El flurazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 3.567.710 o 3.299.053, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el flurazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el flurazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Lorazepam

La dosificación de lorazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El lorazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.296.249, que se incorporan en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el lorazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el lorazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Medazepam

La dosificación de medazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El medazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.243.427, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el medazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el medazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Mexazolam

La dosificación de mexazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El mexazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos 3.722.371, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el mexazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el mexazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Midazolam

La dosificación de midazolam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El midazolam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 4.280.957 o 5.831.089, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el midazolam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el midazolam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Temazepam

La dosificación de temazepam varía según las indicaciones, sin embargo se espera que una dosis terapéutica esté en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg por dosis, de 1 a 8, preferiblemente de 2 a 8, y en algunas realizaciones preferidas aproximadamente 4 a aproximadamente 6 veces al día. El temazepam se puede fabricar usando el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos 3.340.253 o 3.374.225, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Como formulación nasal, el temazepam se puede administrar en pulverizaciones dosificadas de 25 a 250 µL. En algunas realizaciones preferidas, el temazepam se administra en pulverizaciones dosificadas de 50 a 150 µL, especialmente alrededor de 100 µL. En algunas realizaciones, se aplica una primera pulverización dosificada a una primera fosa nasal y si es necesario se aplica una segunda pulverización dosificada a una segunda fosa nasal. En algunas realizaciones opcionales, se aplica una tercera pulverización dosificada a la primera fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplica una cuarta pulverización dosificada a la segunda fosa nasal. En algunas realizaciones, se aplican alternativamente pulverizaciones dosificadas adicionales a las fosas nasales hasta que se ha administrado al paciente la dosis terapéutica recetada completa. En algunas realizaciones, se deja que transcurra un incremento de tiempo desde varios segundos hasta 5 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 1 minuto, entre las aplicaciones del fármaco benzodiazepínico a la misma fosa nasal. Este tiempo

permite que el fármaco atraviese la mucosa nasal y entre en el torrente sanguíneo. Múltiples aplicaciones de pulverizaciones dosificadas a cada fosa nasal, opcionalmente separadas por un intervalo de tiempo, permiten la administración de una dosis terapéutica completa en incrementos suficientemente pequeños para permitir una total absorción del fármaco benzodiazepínico en el torrente sanguíneo y evitar la pérdida de fármaco en la parte posterior de la garganta.

Los expertos en la técnica serán conscientes de que una cantidad sistemática, terapéuticamente eficaz de los fármacos benzodiazepínicos para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados variará con la edad, tamaño, peso y estado físico general del paciente así como con la gravedad de la enfermedad. La frecuencia de administración variará igualmente con la formulación de la composición y puede ser ajustada de manera que se pueda utilizar cualquier número adecuado de dosis al día.

Ejemplos

La invención se ilustrará a continuación con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, no limitativos.

Ejemplo 1

Se prepara una composición farmacéutica que comprende diazepam. Se formula como una solución para ser suministrada por medio de un dispositivo de administración nasal. La composición se usa para tratar o prevenir convulsiones asociadas a la epilepsia en adultos. El tratamiento se administra bien antes o después de que haya comenzado una convulsión. Si el paciente está en plena crisis, se administra como 1 descarga desde cualquier dispositivo de administración nasal (1 descarga a 5,0 mg/descarga (5,0 mg/0,1 mL y 0,1 mL/descarga)) cada 5 minutos hasta el cese de las convulsiones. Sin embargo, se puede administrar como 1 descarga por fosa nasal en cada fosa (2 descargas en 2,5 mg/descarga (5,0 mg/0,1 mL y 0,05 mL/descarga)) cada 5 minutos hasta el cese de las convulsiones. La composición de acuerdo con este ejemplo se recoge en la siguiente tabla.

Tabla 1-1

5,0 mg/0,1 mL	Diazepam
70,0 mg	α-tocoferol
0,1 mL	etanol (c.s. para 0,1 mL)

Ejemplo 2

Se prepara una composición farmacéutica que comprende diazepam. Se formula como una solución para ser suministrada por medio de un dispositivo de administración nasal. La composición se usa para tratar o prevenir convulsiones asociadas a la epilepsia en niños. El tratamiento se administra bien antes o después de que haya comenzado una convulsión. Si el paciente está en plena crisis, se administra como 1 descarga desde cualquier dispositivo de administración nasal (1 descarga a 2,0 mg/descarga (2,0 mg/0,1 mL y 0,1 mL/descarga)). Si las convulsiones no se detienen se puede administrar otra dosis a los 5 minutos. Sin embargo, se puede administrar como 1 descarga por fosa nasal en cada fosa (2 descargas en 1,0 mg/descarga (2,0 mg/0,1 mL y 0,05 mL/descarga)). Si las convulsiones no se detienen se puede administrar otra dosis a los 5 minutos. La composición de acuerdo con este ejemplo se recoge en la siguiente tabla.

Tabla 2-1

2,0 mg/0,1mL	Diazepam
70,0 mg	α-tocoferol
0,1 mL	etanol (c.s. para 0,1 mL)

Ejemplo 3 - Formulación de soluciones de diazepam

En general, las soluciones de benzodiazepina se pueden formular por combinación de uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos y uno o más alcoholes inferiores o glicoles y mezclamiento hasta que se forme una mezcla homogénea, adición del fármaco benzodiazepínico a la mezcla homogénea, calentamiento y mezclamiento de los ingredientes hasta que la benzodiazepina se disuelva completamente en la mezcla homogénea, enfriamiento de la mezcla y llevado de la mezcla hasta su masa o volumen final con alcohol inferior o glicol.

Se formularon dos soluciones de diazepam diferentes por el procedimiento anterior. Se combinaron vitamina E USP y etanol deshidratado USP en las cantidades establecidas en la tabla siguiente y se mezclaron para formar una mezcla homogénea. A continuación, se añadió el diazepam en las cantidades establecidas en la tabla siguiente a la mezcla homogénea. Los ingredientes se calentaron a 40-45°C mezclándolos hasta que el diazepam se disolvió

completamente, formando de esta manera una solución. La solución se enfrió hasta 20-25°C, después de lo cual la solución se llevó hasta su peso objetivo final con etanol deshidratado USP y la solución se mezcló perfectamente para asegurar su homogeneidad. A continuación, se tomaron muestras de la solución para ensayos durante la fabricación y se envasaron en viales de vidrio color ámbar de 3 mL.

5

Tabla 3-1: Soluciones de diazepam - 70 mg/mL

Componente	Solución 00 (65% de vitamina E) Concentración (mg/mL)	Solución 02 (80% de vitamina E) Concentración (mg/mL)
Diazepam USP	70,0	70,0
Vitamina E USP	650,0	800,0
Etanol deshidratado USP	c.s. para 1 mL	c.s. para 1 mL

De manera similar se preparan soluciones adicionales de diazepam en concentraciones variables, variando la cantidad de diazepam y las cantidades relativas de vitamina E y etanol. Otras soluciones de benzodiazepina se preparan sustituyendo el diazepam por una o más benzodiazepinas. Otros ingredientes, tal como alquil-glicósido, se pueden añadir en una etapa adecuada del procedimiento (por ejemplo, antes o simultáneamente a la adición de benzodiazepina).

10

Ejemplo 4 – Formulación de suspensiones de diazepam

En general, las suspensiones de benzodiazepina se formulan por micronización de la benzodiazepina y combinación de la benzodiazepina con un vehículo. El vehículo se prepara por combinación de uno o más alcoholes inferiores o glicoles con agua, adición de un tocoferol o tocotrienol natural o sintético, calentamiento de la mezcla hasta que se haya disuelto el tocoferol o tocotrienol, adición de uno o más parabenos y mezclamiento hasta que se hayan disuelto los parabenos y enfriamiento del vehículo. Una vez que se ha añadido la benzodiazepina al vehículo, se pueden añadir opcionalmente excipientes adicionales, tales como tensioactivos, y disolverlos en el vehículo. La suspensión se lleva a continuación hasta su masa o volumen final con agua.

15

20

Se formularon dos suspensiones de diazepam diferentes por el procedimiento general anterior. Se prepararon dos tamaños de partículas diferentes de diazepam, A: se preparó un pequeño tamaño de partículas por micronización a alta presión y B: se preparó un tamaño de partículas grande por micronización a baja presión. El vehículo se preparó combinando propilenglicol USP y agua purificada USP, añadiendo a continuación polietilenglicol-succinato de vitamina E NF, mezclando a continuación y calentando los ingredientes combinados hasta aproximadamente 45°C. El mezclamiento se continuó hasta que el polietilenglicol-succinato de vitamina E se disolvió completamente. El vehículo se enfrió luego hasta 20-25°C. A continuación se añadió el diazepam micronizado (A y B) al vehículo con agitación enérgica hasta que el diazepam se dispersó completamente en el vehículo. Se añadió a continuación polivinilpirrolidona povidona USP/NF a la mezcla y se mezcló todo hasta su disolución completa. A continuación, la suspensión se llevó hasta el peso deseado con agua purificada USP. La suspensión se mezcló hasta homogeneidad, se tomaron muestras para ensayos durante la fabricación y se envasó en frascos de vidrio de color ámbar de 3 mL.

25

30

Tabla 4-1: Formulaciones de suspensiones de diazepam

Componente	Suspensión 03 (200 mg/mL de diazepam) Concentración (mg/mL)	Suspensión 01 (100 mg/mL de diazepam) Concentración (mg/mL)
Diazepam USP	200,00	100,00
Polietilenglicol-succinato de vitamina E NF	100,0	100,0
Metilparabeno NF	2,0	2,0
Propilparabeno NF	0,5	0,5
Propilenglicol USP	100,0	100,0
Povidona USP/NF	25,0	25,0
Agua purificada USP/EP	c.s. para 1 mL	c.s. para 1 mL

De manera similar se preparan suspensiones adicionales de diazepam en concentraciones variables, variando la cantidad de diazepam y opcionalmente otros excipientes. Otras suspensiones de benzodiazepina se preparan

35

sustituyendo el diazepam por una o más benzodiazepinas. Otros ingredientes, tal como alquil-glicósido, se pueden añadir en una etapa adecuada del procedimiento. Por ejemplo, se puede añadir un alquil-glicósido al vehículo durante la preparación del vehículo, o se puede añadir a la mezcla en suspensión simultáneamente o después de la adición de la povidona.

5 **Ejemplo 5 – Estabilidad de las soluciones y suspensiones del diazepam**

Se prepararon las soluciones 00 y 02 (Ejemplo 3) y las suspensiones 01 y 03 (Ejemplo 4) con una estabilidad a 25°C/60% de HR, 30°C/65% de HR y 40°C/75% de HR. En las tres condiciones de almacenamiento se preparó un lote de cada una de las cuatro formulaciones diferentes, envasados en viales de 3 mL con cierres de tapón de rosca, junto con los inhaladores correspondientes. Se recogen en la Tabla 1 con sus correspondientes números de control de muestras de *Particle Sciences Initial* (PSI).

10 **Tabla 5-1: Resumen de los números de control de muestras de PSI**

Formulación nº	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Solución 00 - 70 mg/mL de solución, 65% de vitamina E	083101.01	083101.02	083101.02
Solución 02 - 70 mg/mL de solución, 80% de vitamina E	083102.01	083102.02	083102.03
Suspensión 01 - 100 mg/mL de suspensión	083103.01	083103.02	083103.03
Suspensión 03 - 200 mg/mL de suspensión	083104.01	083104.02	083104.03

15 Se analizaron las muestras para determinar la uniformidad de contenido de la pulverización, el volumen de pulverización, el contenido de diazepam, las sustancias relacionadas con el diazepam y el ensayo de metilparabenos y propilparabenos (solo muestras de las suspensiones). Los pesos específicos se determinaron según USP <755>.

Los resúmenes de los valores medios de los ensayos y todos los demás resultados se recogen en las Tablas 5-4, 5-5, 5-6 y 5-7. Para comparación también se muestran los resultados de los momentos inicial, a 1 mes y a 3 meses. Los resultados individuales de la uniformidad de los contenidos de las pulverizaciones se recogen en las Tablas 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14 y 5-15.

20 En general, todos los ensayos y los demás resultados son similares a los datos iniciales, con las excepciones de los compuestos A y B relacionados con el diazepam.

El compuesto A relacionado no cumplía la especificación de no más del (NMT por la expresión inglesa Not More Than) 0,01% para algunas muestras (véase la Tabla 2). El compuesto A relacionado ha aumentado con el tiempo y la temperatura.

25 **Tabla 5-2: Resumen de los resultados del compuesto A T6M relacionado**

Solución/Suspensión nº	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Solución 00	Cumple la especificación	0,058%	0,051%
Solución 02	Cumple la especificación	Cumple la especificación	Cumple la especificación
Suspensión 01	0,038%	0,046%	0,157%
Suspensión 03	0,019%	0,029%	0,081%

El compuesto B relacionado va aumentando también con el tiempo y la temperatura, y ahora no cumple la especificación de NMT 0,1% en las condiciones de 40°C tanto la formulación en suspensión como en solución. Sólo la formulación 2602 cumple todas las especificaciones de impurezas.

30 **Tabla 5-3: Resumen de los resultados del compuesto B T6M relacionado**

Solución/Suspensión nº	25°C/60% de HR	30°C/65% de HR	40°C/75% de HR
Solución 00	Cumple la especificación	Cumple la especificación	0,398%
Solución 02	Cumple la especificación	Cumple la especificación	Cumple la especificación
Suspensión 01	Cumple la especificación	Cumple la especificación	0,289%
Suspensión 03	Cumple la especificación	Cumple la especificación	0,123%

Tabla 5-4: Resumen de los resultados de la solución 00

Solución 00, 70 mg/mL, 65% de vitamina E	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
Descripción	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar
Identificación - UV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ensayo de diazepam (%)	100,3	93,9	98,8	96,3	96,9	101,2	97,5	94,6	100,6
Impurezas (%) ⁽¹⁾									
Nordazepam	0,01	0,014	0,019	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013	0,013
Compuesto B relacionado	0,002	0,007	0,03	0,008	0,016	0,089	0,024	0,098	0,398
Compuesto A relacionado	0,002	0,004	0,011	0,002	0,002	0,01	0,005	0,058	0,051
Desconocido	0,012	0,014	0,02	0,037	0,039	0,047	0,035	0,066	0,055
Total	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,5
Límites microbianos	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	pasa	no ensayada	no ensayada
Peso de carga (g)	1,105	1,111	1,112	1,109	1,109	1,113	1,103	1,111	1,109
Volumen de carga (mL)	1,189	1,195	1,196	1,193	1,193	1,198	1,187	1,195	1,193
Pulverización administrada (µL)	140,7	146,8	140,5	149,1	143,5	139,6	131,4	no ensayada	136,4
Contenido medio de la pulverización (%)	101,2	100,4	99,4	99,7	94,6	99,4	95,7	no ensayada	108,7
Viscosidad (Pa*s)	0,086	0,12	0,12	0,096	0,14	0,12	0,12	0,11	0,11

⁽¹⁾ El LOQ es aproximadamente 0,006%, el LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo del LOQ se recogen en esta tabla para ver la tendencia.

Tabla 5-5: Resumen de los resultados de la solución 02

Solución 02, 70 mg/mL, 65% de vitamina E	Especificaciones	Inicial	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
Descripción	Solución amarilla a anaranjada	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar	Solución ámbar
Identificación - UV	De acuerdo con el patrón de referencia UV y RT	pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ensayo de diazepam (%)	90,0 a 110,0%	100,5	94,9	96,2	103,3	98,0	97,2	99,6	97,0	94,3	100,3
Impurezas (%)(1)											
Nordazepam	NMT 0,3%	0,003	0,004	0,005	0,006	0,005	0,005	0,006	0,005	0,004	0,005
Compuesto B relacionado	NMT 0,1%	ND	0,002	0,003	0,006	0,003	0,005	0,032	0,007	0,020	0,058
Compuesto A relacionado	NMT 0,01%	0,003	0,002	0,002	0,003	0,002	0,002	0,004	0,003	0,009	0,007
Desconocido	NMT 0,1%	0,01	0,012	0,014	0,018	0,019	0,025	0,032	0,014	0,020	0,018
Total	NMT 1,0%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1
Límites microbianos	Cumple USP {61}	pasa	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	pasa	no ensayada	no ensayada
Peso de carga (g)	Resultados del informe	1,135	1,117	1,128	1,123	1,116	1,133	1,137	1,124	1,133	1,127
Volumen de carga (mL)	Resultados del informe	1,184	1,165	1,177	1,172	1,164	1,182	1,186	1,172	1,183	1,176
Pulverización administrada (µL)	Resultados del informe	115,0	137,5	137,6	133,1	143,9	136,3	143,8	129,3	no ensayada	124,2

Solución 02, 70 mg/mL, 65% de vitamina E	Inicial	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
Contenido medio de la pulverización (%)	98,6	97,6	97,7	100,7	98,7	94,7	100,5	95,8	no ensayada	97,1
Viscosidad (Pa*s)	0,69	0,68	0,64	0,68	0,63	0,65	0,64	0,61	0,55	0,56

(1) El LOQ es aproximadamente 0,006%, el LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo del LOQ se recogen en esta tabla para ver la tendencia.

Tabla 5-6: Resumen de los resultados de la suspensión 01

Suspensión 01, 100 mg/mL	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
Descripción	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión amarilla pálida	Dispersión amarilla
Identificación -UV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ensayo de diazepam (%)	102,6	100,9	104,3	101,3	101,8	103,6	100,7	104,3	99,4
Impurezas (%) ⁽¹⁾									
Nordazepam	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Compuesto B relacionado	ND	ND	0,004	ND	0,004	0,053	0,005	0,013	0,289
Compuesto A relacionado	0,01	0,02	0,034	0,026	0,036	0,08	0,038	0,046	0,157
Desconocido	0,008	0,008	0,008	0,008	0,007	0,007	0,008	0,007	0,018
Total	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,5
Metilparabeno (%)	100,2	92,1	100,3	101,4	100,6	101,6	106,0	103,2	103,2
Propilparabeno (%)	100,5	92,2	99,2	100,6	99	100	98,5	97,6	96,7
Límites microbianos	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	pasa	no ensayada	no ensayada
Peso de carga (g)	1,252	1,252	1,244	1,246	1,248	1,247	1,245	1,242	1,235
Volumen de carga (mL)	1,196	1,196	1,188	1,191	1,193	1,191	1,190	1,187	1,180
Pulverización administrada (µL)	132,5	126	123,9	137,6	137,8	136,3	140,0	no ensayada	137,6
Contenido medio	92,2	91,1	89,9	101,5	100,4	95,3	101,8	no	95,94

Suspensión 01, 100 mg/mL	Especificaciones	Inicial	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
de la pulverización (%)	informe									ensayada	
Viscosidad (Pa*s)	Resultados del informe	0,0098	0,0098	0,0092	0,0090	0,0092	0,0093	0,0089	0,0082	0,0080	0,0092

(1) El LOQ es aproximadamente 0,006%, el LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo del LOQ se recogen en esta tabla para ver la tendencia.

Tabla 5-7: Resumen de los resultados de la suspensión 03

Suspensión 03, 200 mg/mL	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
Descripción	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión blanca	Dispersión amarilla pálida	Dispersión amarilla
Identificación - UV	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ensayo de diazepam (%)	101,2	98,9	101,6	102,6	103,6	103,1	100,5	98,9	100,1
Impurezas (%) ⁽¹⁾									
Nordazepam	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Compuesto B relacionado	ND	ND	ND	0,002	ND	0,023	0,002	0,008	0,123
Compuesto A relacionado	0,005	0,01	0,017	0,017	0,012	0,039	0,019	0,029	0,081
Desconocido	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,008	0,007	0,008
Total	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,2
Metilparabeno (%)	101,1	93,8	99,7	101,5	101,6	101,2	103,5	97,2	102,1
Propilparabeno (%)	100,2	94	98,4	100,1	101,3	99,2	97,1	91,9	95,9
Límites microbianos	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	pasa	no ensayada	no ensayada
Peso de carga (g)	1,28	1,259	1,272	1,279	1,279	1,276	1,280	1,262	1,260
Volumen de carga (mL)	1,19	1,171	1,183	1,19	1,19	1,187	1,190	1,173	1,172
Pulverización administrada (µL)	137,4	134,3	119,9	138,9	139,3	134,3	149,4	no ensayada	138,0
Contenido medio de la	99,3	97,3	86,7	98,6	102,3	96,2	98,2	no ensayada	98,7

Suspensión O3, 200 mg/mL	1 mes 25°C/60 % de HR	1 mes 30°C/65 % de HR	1 mes 40°C/75 % de HR	3 meses 25°C/60 % de HR	3 meses 30°C/65 % de HR	3 meses 40°C/75 % de HR	6 meses 25°C/60 % de HR	6 meses 30°C/65 % de HR	6 meses 40°C/75 % de HR
pulverización (%)									
Viscosidad (Pa*s)	0,017	0,017	0,019	0,016	0,016	0,018	0,014	0,013	0,015

(1) El LOQ es aproximadamente 0,006%, el LOD es aproximadamente 0,002%. Los resultados por debajo del LOQ se recogen en esta tabla para ver la tendencia.

Tabla 5-8: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 00 a 25°C/60% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,13061	0,13259	9,59355	97,89
2	0,13217	0,13451	9,78206	99,82
3	0,12365	0,13332	8,85797	90,39
4	0,12761	0,13072	9,39720	95,89
5	0,14702	0,15216	8,91438	90,96
6	0,13414	0,13702	9,22442	94,13
7	0,12959	0,13384	9,84590	100,47
8	0,12367	0,14603	8,88093	90,62
9	0,13367	0,13425	9,92610	101,29
Media	0,13135	0,13716	9,380	95,72
Desviación típica	0,0070	0,0071	0,4309	4,3970
% de RSD	5,35	5,20	4,59	4,59

Tabla 5-9: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 00 a 40°C/75% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,14139	0,15111	10,57237	107,88
2	0,14731	0,15146	11,62831	118,66
3	0,14489	0,14684	10,94206	111,65
4	0,14237	0,14873	11,94883	121,93
5	0,12188	0,13415	9,78103	99,81
6	0,12756	0,13047	9,78347	99,83
7	0,13549	0,13841	10,45221	106,66
8	0,12323	0,12543	9,41177	96,04
9	0,14299	0,14517	11,35701	115,89
Media	0,13635	0,14131	10,653	108,70
Desviación típica	0,0097	0,0095	0,8884	9,0649
% de RSD	7,14	6,76	8,34	8,34

Tabla 5-10: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 02 a 25°C/60% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,12280	0,12611	8,88043	90,62
2	0,13318	0,13549	9,55581	97,51
3	0,13260	0,13452	9,71837	99,17
4	0,12064	0,12305	9,48123	96,75
5	0,13215	0,13582	9,34463	95,35
6	0,13559	0,13790	9,48722	96,81
7	0,13158	0,13371	9,43613	96,29
8	0,13357	0,13495	9,79164	99,91
9	0,12165	0,12443	8,84732	90,28
Media	0,12931	0,13178	9,394	95,85
Desviación típica	0,0058	0,0056	0,3303	3,3701
% de RSD	4,52	4,25	3,52	3,52

Tabla 5-11: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 02 a 40°C/75% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,12336	0,12563	9,02005	92,04
2	0,05723	0,05792	9,43076	96,23
3	0,13554	0,13908	9,93829	101,41
4	0,13619	0,13679	9,87755	100,79
5	0,13227	0,13414	9,64403	98,41
6	0,13331	0,13515	9,80808	100,08
7	0,13455	0,13844	9,31952	95,10
8	0,13314	0,13736	9,28106	94,70
9	0,13249	0,13387	9,32935	95,20
Media	0,12423	0,12649	9,517	97,11
Desviación típica	0,0254	0,0260	0,3148	3,2119
% de RSD	20,45	20,57	3,31	3,31

Tabla 5-12: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 01 a 25°C/60% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,12873	0,12999	12,85366	91,81
2	0,14011	0,14247	13,68122	97,72
3	0,14515	0,14757	14,09449	100,67
4	0,13205	0,13347	14,18775	101,34
5	0,14554	0,14743	14,48202	103,44
6	0,14473	0,14682	14,39897	102,85
7	0,13229	0,13411	14,87853	106,28
8	0,14357	0,14581	14,82712	105,91
9	0,14741	0,14940	14,86732	106,20
Media	0,13995	0,14190	14,252	101,80
Desviación típica	0,0070	0,0074	0,6602	4,7154
% de RSD	5,03	5,18	4,63	4,63

Tabla 5-13: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 01 a 40°C/75% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,14411	0,14869	13,04770	93,20
2	0,14066	0,14151	13,23277	94,52
3	0,13012	0,13485	13,78126	98,44
4	0,14667	0,14879	13,36970	95,50
5	0,14294	0,14338	12,54309	89,59
6	0,13797	0,14253	13,25396	94,67
7	0,13374	0,13594	13,41984	95,86
8	0,12388	0,12559	14,34944	102,50
9	0,13790	0,14011	13,88564	99,18
Media	0,13755	0,14015	13,431	95,94
Desviación típica	0,0073	0,0073	0,5223	3,7310
% de RSD	5,28	5,19	3,89	3,89

Tabla 5-14: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 03 a 25°C/60% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,13604	0,13897	25,93418	92,62
2	0,14608	0,14792	26,21721	93,63
3	0,15294	0,15425	30,05570	107,34
4	0,14728	0,14910	25,78804	92,10
5	0,15352	0,15493	26,60721	95,03
6	0,15242	0,15401	29,51030	105,39
7	0,15118	0,15254	28,43104	101,54
8	0,15322	0,15556	28,03664	100,13
9	0,15197	0,15393	26,82906	95,82
Media	0,14941	0,15125	27,490	98,18
Desviación típica	0,0057	0,0053	1,5812	5,6472
% de RSD	3,79	3,50	5,75	5,75

Tabla 5-15: Resultados de la uniformidad de contenido de la pulverización de la solución 03 a 40°C/75% de HR

Muestra	Peso recogido, g	Peso inhalado, g	Diazepam recuperado, mg	% de diazepam recuperado
1	0,13574	0,13797	28,14588	100,52
2	0,13639	0,13803	27,04437	96,59
3	0,14082	0,14195	26,78985	95,68
4	0,12962	0,13249	29,07192	103,83
5	0,12518	0,12683	27,39785	97,85
6	0,14423	0,14541	28,50133	101,79
7	0,13922	0,14096	27,34617	97,66
8	0,14146	0,14313	27,17415	97,05
9	0,14902	0,15344	27,20939	97,18
Media	0,13796	0,14002	27,631	98,68
Desviación típica	0,0073	0,0076	0,7642	2,7294
% de RSD	5,28	5,43	2,77	2,77

Ejemplo 6

Todas las soluciones y suspensiones descritas en los Ejemplos 3 y 4 se formulan como se describe en los Ejemplos 3 y 4, con la adición de una cantidad adecuada de un alquil-glicósido, como se describe en la presente memoria, tales como dodecil-maltósido, tetradecil-maltósido, dodecanoato de sacarosa, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa y/o combinaciones de dos o más de ellos, o comercializado como Intravail® por Aegis Therapeutics, San Diego, CA. Las soluciones y suspensiones a las que se ha añadido alquil-glicósido pueden entonces ser estabilizadas como se ha descrito en el Ejemplo 5, *mutatis mutandis*.

Ejemplo 7

Se evalúan las soluciones y suspensiones de los Ejemplos 3, 4 y 6 para determinar la farmacocinética en un modelo animal adecuado, tal como ratones, ratas, conejos o perros. En primer lugar, a cada animal (por ejemplo, un conejo) se administra una cantidad de un fármaco benzodiazepínico por vía intravenosa. La cantidad de fármaco benzodiazepínico administrado por vía intravenosa se selecciona de forma que sea menor, por ejemplo, aproximadamente la mitad, de la que se considera una dosis eficaz administrada por vía nasal. Por ejemplo, la dosis intravenosa de diazepam administrada a conejos es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,2 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg. Se extrae sangre inmediatamente antes de la administración y en momentos específicos después de la administración. En cada una de las muestras de sangre se analizan los niveles del fármaco en el plasma sanguíneo. Después de al menos un período de lavado de un día, se administra a cada animal, por vía intranasal, una cantidad de una solución o suspensión como se han descrito en los Ejemplos 3, 4 y 6. Se extrae sangre inmediatamente antes de la administración y sustancialmente en los mismos momentos específicos que después de la administración de la dosis por vía intravenosa. Se construyen curvas farmacocinéticas (concentración en plasma sanguíneo del fármaco frente al tiempo) para la vía de administración intravenosa y para cada una de las soluciones y suspensiones administradas por vía intranasal.

La toxicidad se determina por medios conocidos. En particular, se recogen muestras histológicas de los tejidos de las mucosas nasales de los animales de ensayo. Opcionalmente también se emplean otros métodos toxicológicos.

Ejemplo 8

Se evalúan las soluciones y suspensiones de los Ejemplos 3, 4 y 6 para determinar su capacidad para suministrar fármaco a través de la barrera hematoencefálica en un modelo animal adecuado, tal como en ratones, ratas, conejos o perros. A cada animal se le administra por vía intranasal, una cantidad de una solución o suspensión como se ha descrito en los Ejemplos 3, 4 y 6, conteniendo opcionalmente la solución o suspensión un agente de formación de imágenes, tal como un colorante, que puede ser utilizado como un agente para determinar la capacidad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica. El fármaco o agente de formación de imágenes se detecta en momentos seleccionados después de la administración de la suspensión o solución para determinar como el fármaco o agente de formación de imágenes atraviesa la barrera hematoencefálica. Estos resultados pueden ser comparados con el resultado análogo obtenido con una solución intravenosa que contenga el fármaco o el agente de formación de imágenes.

Ejemplo 9

Se pueden evaluar las soluciones y/o suspensiones descritas anteriormente para determinar la farmacocinética en seres humanos. A los sujetos humanos de ensayo, sanos y normales se les administra una cantidad de fármaco por vía intravenosa. La cantidad elegida para la administración intravenosa puede ser cualquier cantidad, pero es conveniente una dosis que se considere eficaz en el tratamiento de convulsiones en seres humanos. Por ejemplo, una dosis intravenosa de diazepam administrada a seres humanos puede estar en el intervalo de 1 a 15 mg, por ejemplo, alrededor de 7,5 mg. Se extrae sangre inmediatamente antes de la administración y en los momentos seleccionados después de la administración. Para cada una de las muestras de sangre se analizan los niveles de fármaco en el plasma sanguíneo. Después de al menos un período de lavado de un día, se administra a cada sujeto, por vía intranasal, una cantidad de una solución o suspensión como se describe en la presente memoria. La sangre se recoge inmediatamente antes de la administración y sustancialmente en los mismos momentos que después de la administración por vía intravenosa. Se construyen curvas farmacocinéticas (concentración del fármaco en plasma sanguíneo frente al tiempo) para las vías de administración intravenosa e intranasal.

Ejemplo 10

Se pueden evaluar las soluciones y/o suspensiones descritas anteriormente para determinar la eficacia en un modelo de animal adecuado. En resumen, para cada dosis de suspensión o solución que se analiza, se estimula un animal de ensayo con un estímulo inductor de convulsiones. El estímulo puede ser luz, sonido, estímulo químico u otro estímulo eficaz para inducir convulsiones en el animal modelo. Una vez que han empezado las convulsiones en el animal, se le administra por vía intranasal una solución o suspensión como se describe en la presente memoria. La eficacia de la dosis de la solución y/o suspensión se evalúa en función de la respuesta del animal a la dosis de ensayo. Este procedimiento se repite por iteraciones suficientes, y en un número de dosis suficiente, para identificar una dosis que se considere eficaz para el tratamiento de las convulsiones por administración intranasal del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración nasal que comprende:
 - (a) un fármaco benzodiazepínico,
 - (b) uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y
 - (c) uno o más alcoholes o glicoles, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 55% (p/p),
 en una formulación farmacéuticamente aceptable para su administración a una o más membranas de la mucosa nasal de un paciente.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el fármaco benzodiazepínico está disuelto en el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 95% (p/p); y el uno o más alcoholes o glicoles, o cualquiera de sus combinaciones, en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 55% (p/p).
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el fármaco benzodiazepínico se selecciona del grupo que consiste en: alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepam, demoxazepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, midazolam, nordazepam, medazepam, nitrazepam, oxazepam, medazepam, lorazepam, prazepam, quazepam, triazolam, temazepam, loprazolam, cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquiera de sus combinaciones, especialmente diazepam, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el fármaco benzodiazepínico comprende micropartículas, nanopartículas o sus combinaciones de benzodiazepina, especialmente nanopartículas de benzodiazepina que tienen un tamaño medio de partícula eficaz de menos de 5000 nm.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos se seleccionan del grupo que consiste en: α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, tocofersolan, cualquiera de sus isómeros, cualquiera de sus ésteres, cualquiera de sus análogos o derivados y cualquiera de sus combinaciones, el uno o más alcoholes se seleccionan del grupo que consiste en: etanol, alcohol propílico, alcohol butílico, pentanol, alcohol bencílico, cualquiera de sus isómeros o cualquiera de sus combinaciones, y los uno o más glicoles se seleccionan del grupo que consiste en: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, cualquiera de sus isómeros y cualquiera de sus combinaciones.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el fármaco benzodiazepínico está presente en la composición farmacéutica en una concentración de 1 mg/mL a 600 mg/mL, en particular de 10 mg/mL a 250 mg/mL y más particularmente de 20 mg/mL a 50 mg/mL.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el uno o más tocoferoles o tocotrienoles naturales o sintéticos, o cualquiera de sus combinaciones, está en una cantidad del 45% al 85% (p/p).
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el uno o más alcoholes o glicoles, o cualquiera de sus combinaciones, está en una cantidad del 25% al 40% (p/p).
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste en: ingredientes farmacéuticos activos; potenciadores; excipientes; y agentes utilizados para ajustar el pH, tamponar la composición, prevenir la degradación y mejorar el aspecto, olor o sabor.
10. La composición de la reivindicación 1, en donde la formulación farmacéuticamente aceptable comprende al menos 0,01% (p/p) de un alquil-glicósido, en particular 0,01% a 1% (p/p) de un alquil-glicósido.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para administración nasal a un paciente para uso en el tratamiento de un trastorno que se pueda tratar con un fármaco benzodiazepínico.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en una formulación para pulverización farmacéuticamente aceptable que tiene un volumen de aproximadamente 10 μ L a aproximadamente 200 μ L.

14. La composición de la reivindicación 13, en donde la composición farmacéutica se administra pulverizando al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la benzodiazepina en al menos una fosa nasal, en particular, en donde la composición farmacéutica se administra pulverizando al menos una porción de la cantidad terapéuticamente eficaz de la benzodiazepina en cada fosa nasal.

5 15. Uso de una cualquiera de las composiciones precedentes para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección tratable con una benzodiazepina.