

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 114**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2008 PCT/GB2008/002940**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09027697**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008 E 08788485 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2194965**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas no acuosas**

30 Prioridad:

31.08.2007 EP 07253433
20.09.2007 GB 0718318

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2017

73 Titular/es:

ARCHIMEDES DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
ALBERT EINSTEIN CENTRE, NOTTINGHAM
SCIENCE & TECHNOLOGY PARK, UNIVERSITY
BOULEVARD
NOTTINGHAM NG7 2TN, GB

72 Inventor/es:

WATTS, PETER, JAMES;
CHENG, YU-HUI;
SMITH, ALAN y
CASTILE, JONATHAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 598 114 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

Composiciones farmacéuticas no acuosas

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración nasal de compuestos de fármacos benzodiazepínicos en las que el fármaco se disuelve en un vehículo líquido no acuoso.

- 5 La vía nasal de administración de fármacos puede permitir la rápida absorción de fármacos en la circulación sanguínea. En algunos casos, se puede lograr la absorción de casi toda la dosis y la farmacocinética puede ser similar a las logradas para la administración intravenosa. Dicha administración de fármacos rápida y eficaz puede ser útil en el tratamiento de situaciones de crisis, tales como dolor (incluyendo dolor intercurrente y dolor traumático), migraña, ansiedad, convulsiones, impotencia y náuseas.
- 10 En general se considera preferente que las composiciones para la administración intranasal de fármacos estén en forma de una solución acuosa. Esto se debe a la facilidad de fabricación, facilidad de administración y buena aceptabilidad por parte del paciente. Sin embargo, no siempre es factible formular un fármaco como una solución acuosa, por ejemplo, si la solubilidad del fármaco en medios acuosos es inadecuada.
- 15 En dichas circunstancias, una opción sería formular la composición como una solución no acuosa utilizando disolventes en los que el fármaco tenga una solubilidad más alta. Sin embargo, la membrana mucosa nasal es un tejido delicado y los vehículos no acuosos tienen una mayor tendencia a irritar la mucosa, dando como resultado una baja aceptabilidad por el paciente. En este sentido, el vehículo ideal es inodoro, insípido y está exento de irritación cuando se aplica en las fosas nasales. Las soluciones nasales se administran típicamente desde dispositivos de pulverización que pueden comprender una gama de componentes metálicos, elastoméricos, de plástico y de vidrio.
- 20 Por lo tanto, es esencial que el vehículo no interactúe con los componentes del dispositivo de pulverización y afecte al rendimiento del dispositivo, por ejemplo, a través de sorción en las partes plásticas o elastoméricas. También es importante que las características del líquido sean tales que se atomice para formar una dispersión de gotitas cuando se distribuya usando un dispositivo de pulverización nasal.
- 25 Un objeto de la presente invención es proporcionar un vehículo líquido no acuoso que se pueda usar como alternativa a un vehículo acuoso para la administración intranasal de fármacos benzodiazepínicos. Dichos vehículos no acuosos pueden superar problemas de solubilidad, tales como la solubilidad inadecuada que se puede producir en medios acuosos, y son adecuados para la administración intranasal, por ejemplo: típicamente son sustancialmente inodoros y sustancialmente insípidos e idealmente están exentos de irritación cuando se aplican en las fosas nasales.
- 30 Los vehículos no acuosos descritos en esta solicitud son adecuados para producir composiciones para la administración intranasal de una amplia gama de compuestos de fármacos. Es un asunto sencillo para un experto en la técnica determinar si un vehículo no acuoso particular es adecuado para su uso en combinación con un fármaco particular basándose en la enseñanza en esta solicitud. Por ejemplo, esto se puede hacer midiendo la solubilidad del compuesto de fármaco en el vehículo. La solubilidad se puede someter a prueba añadiendo un exceso del fármaco al vehículo y agitando la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, el fármaco no disuelto se retira mediante filtración o centrifugación y la solución se somete a ensayo para determinar el contenido de fármaco disuelto mediante un procedimiento analítico apropiado, tal como cromatografía de líquidos de alto rendimiento.
- 35 Los fármacos usados en la presente invención son fármacos benzodiazepínicos. Los fármacos usados en la invención y otros fármacos descritos en el presente documento tienen típicamente una solubilidad en agua a 20 °C de no más de aproximadamente 1 mg/ml. Dichos fármacos se denominan con frecuencia en la literatura como "muy ligeramente solubles" (solubilidad en agua a 20 °C de desde 0,1 a 1 mg/ml) y "prácticamente insolubles" o "insolubles" (para ambos, solubilidad en agua a 20 °C de menos de 0,1 mg/ml).
- 40 Los agentes terapéuticos (compuestos de fármacos) descritos en el presente documento incluyen, pero no están limitados a, antibióticos y agentes antimicrobianos, tales como clorhidrato de tetraciclina, leucomicina, penicilina, derivados de penicilina, eritromicina, sulfatiazol y nitrofurazona; compuestos antiplaquetarios, tales como naratriptán, sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, eletriptán, frovatriptán, alnitidán, avitriptán, almotriptán u otros agonistas de 5-HT₁; vasoconstrictores, tales como clorhidrato de fenilefedrina, clorhidrato de tetrahidrozolina, nitrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina y clorhidrato de tramazolina; cardiotónicos, tales como digitálicos y digoxina; vasodilatadores, tales como clorhidrato de papaverina y nitroglicerina; agentes de control del metabolismo óseo, tales como vitamina D y vitamina D₃ activa; hormonas sexuales; hipotensores; agentes antitumorales; agentes antiinflamatorios esteroides, tales como hidrocortisona, prednisona, fluticasona, prednisolona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona y dipropionato de beclometasona; fármacos antiinflamatorios no esteroides, tales como paracetamol, aspirina, aminopirina, fenilbutazona, ácido mefenámico, ibuprofeno, diclofenaco de sodio, aceclofenaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, colquicinas y probenecid; agentes antiinflamatorios enzimáticos, tales como quimotripsina y bromelina serratiopeptidasa; agentes antihistamínicos, tales como clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina y clemastina; expectorantes antitusivos, tales como fosfato de codeína y clorhidrato de isoproterenol; analgésicos, tales como opioides (como diamorfina, hidromorfona,
- 55

5 buprenorfina, fentanilo, oxycodona, codeína, morfina y sus metabolitos polares, tales como morfina-6-glucurónidos y morfina-3-sulfato), o combinaciones de opioides y otros agentes analgésicos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroides; antieméticos, tales como metoclopramida, ondansetrón, granisetron, tropisetron, paionosetrón, dolasetron, dronabinol y nabilona; fármacos para el tratamiento de trastornos del sueño, tales como melatonina, zolpidem, zaleplón y zopiclona; fármacos para el tratamiento del asma, tales como salbutamol; fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, tales como apomorfina, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo y alprostadilo; fármacos antipsicóticos, tales como haloperidol, olanzapina, risperidona, ziprasidona, clozapina, loxapina, pimozida, zotepina, quetiapina, flupentixol, zuclopentixol y sertindol.

10 Los compuestos de fármacos usados en la presente invención son benzodiazepinas. Estos fármacos lipófilos actúan sobre el sistema nervioso central para provocar sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada y acciones anticonvulsivas y se usan ampliamente en medicina. Las afecciones que estos se pueden usar para tratar incluyen ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al alcohol, trastornos musculares y manía. Estos fármacos también se pueden usar en procedimientos de premedicación y en la práctica veterinaria. Los ejemplos de fármacos benzodiazepínicos incluyen, pero no están limitados a, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, bromazepam, flunitrazepam, triazolam, bentazepam, brotizolam, clotiazepam, delorazepam, loflazepato de etilo, etizolam, fludiazepam, ketozolam, loprazolam, lormetazepam, nordazepam, mexazolam, nimetazepam, pinazepam y tetrazepam. Las estructuras de algunas de estas benzodiazepinas se pueden encontrar en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9.º edición, McGraw Hill (1996), página 383.

20 Un grupo preferente de fármacos benzodiazepínicos para su uso en la presente invención son diazepam (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona), lorazepam (7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona), clonazepam (5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona) y midazolam (8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepina).

25 Lau y Slattery (Int. J. Pharm., 54, 171-174, 1989) investigaron la administración intranasal de diazepam y lorazepam usando siete vehículos no acuosos. Estos fueron triacetina, dimetilsulfóxido, polietilenglicol 400, Cremophor EL, laureth-9-(polioxietilen-9-lauriléter), adipato de isopropilo y azona 1-dodecilazacicloheptan-2-ona.

30 El documento US 5.693.608 describe composiciones para la administración intranasal que comprenden un n-etilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol (PEG)). Se proporcionan ejemplos para diazepam, flunitrazepam y lorazepam disueltos en PEG 400 y flunitrazepam disuelto en una mezcla de PEG 400 y glucofurolo.

En el documento US-B-6.610.271 se describe una solución de lorazepam para la administración intranasal usando un excipiente de disolvente que comprende polietilenglicol y propilenglicol. El estado de la técnica adicional incluye el documento US 2007/071687.

35 En el documento WO 2006/122217 se describen soluciones sobresaturadas de diazepam. Se disolvió diazepam en glucofurolo para formar una solución concentrada y se añadió agua justo antes de la administración para formar una solución sobresaturada. En este documento se reivindica que el agua mejora la aceptabilidad nasal de la formulación. Sin embargo, la necesidad de añadir agua antes de la administración aumenta considerablemente la complejidad de la dosificación.

40 La enumeración o análisis de un documento aparentemente publicado antes en esta memoria descriptiva no debería tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o sean conocimientos generales comunes.

Los inventores presentes han encontrado sorprendentemente que determinados vehículos no acuosos son adecuados para su uso en las composiciones para la administración intranasal de una diversidad de compuestos de fármacos benzodiazepínicos.

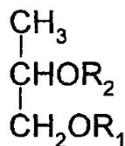
45 La presente invención proporciona composiciones para la administración intranasal de un fármaco benzodiazepínico que comprende (i) el fármaco, y (ii) un vehículo no acuoso que comprende propilenglicol y carbonato de propileno. El vehículo no acuoso comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno. Las composiciones de la invención se administran como una pulverización. A menos que se establezca de otro modo, estas composiciones se denominan a continuación en el presente documento las composiciones de la invención y el vehículo no acuoso se denomina a continuación en el presente documento el vehículo de la invención.

El vehículo no acuoso usado en la invención puede consistir esencialmente en propilenglicol y carbonato de propileno.

El vehículo no acuoso puede consistir en propilenglicol y carbonato de propileno.

55 Para evitar cualquier duda, cuando en esta memoria descriptiva se usa el término "que comprende" o "comprende" se quiere decir que la composición o formulación o componente que se describe debe contener el/los ingrediente(s) enumerados, pero puede contener opcionalmente ingredientes adicionales. Cuando se usa el término "que consiste

- esencialmente en" o "consiste esencialmente en" se quiere decir que la composición o formulación o componente que se describe debe contener el/los ingrediente(s) enumerados y también puede contener poco (por ejemplo, hasta un 5 % en peso o hasta un 1 % o un 0,1 % en peso) de otros ingredientes, siempre que cualquier ingrediente adicional no influya en las propiedades esenciales de la composición, formulación o componente. Cuando se usa el término "que consiste en" o "consiste en" se quiere decir que la composición o formulación o componente que se describe debe contener únicamente el/los ingrediente(s) enumerados.
- 5 Cuando se hace referencia en el presente documento a un componente o ingrediente en singular, por ejemplo, "un éster de ácido graso", la oración también pretende abarcar el plural. Por ejemplo, se puede considerar que "un éster de ácido graso" quiere decir "al menos un éster de ácido graso".
- 10 Las composiciones de la invención pueden (i) ser más estables que, (ii) tolerarse mejor que, (iii) ser menos tóxicas que, (iv) tener mejores propiedades farmacocinéticas que, (v) prepararse más fácilmente que, y/o (vi) tener otras propiedades útiles frente a las composiciones conocidas en la técnica anterior. En particular, las composiciones de la invención pueden tener una o más de las siguientes ventajas:
- 15 (a) contienen concentraciones altas de fármaco (por ejemplo, concentraciones más altas que en las composiciones equivalentes de la técnica anterior);
- (b) se pueden atomizar usando un dispositivo de pulverización intranasal convencional;
- (c) se toleran bien cuando se aplican en las fosas nasales;
- (d) proporcionan un medio en el que el fármaco es químicamente estable; y/o
- (e) proporcionan una absorción intranasal rápida y eficaz del fármaco.
- 20 Las composiciones descritas en el presente documento como que "se toleran bien" incluyen las que provocan poca o ninguna molestia cuando se aplican en las fosas nasales. Una composición "bien tolerada" también es una que puede provocar irritación y/o escozor cuando se aplica en las fosas nasales, pero es tal que no se disuade al paciente de recibir la administración de dosis adicionales de la composición. A este respecto, se puede evaluar la tolerabilidad de una composición nasal mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un cuestionario, tal como se describe en el documento US 5.693.608.
- 25 Las composiciones de acuerdo con la invención que contienen concentraciones altas del fármaco benzodiazepínico tienen la ventaja adicional de que se puede administrar una dosis terapéutica de fármaco en un volumen de dosis muy pequeño. Esto mejora adicionalmente la aceptabilidad y la tolerancia por parte del paciente, puesto que si se administra un gran volumen de líquido en las fosas nasales algo de este se puede escapar por las narinas. Por ejemplo, si la dosis de fármaco que se va a administrar es 5 mg, esto requiere un volumen de dosis de 0,5 ml para una composición que contiene 10 mg/ml del compuesto de fármaco. Si el contenido de fármaco benzodiazepínico se incrementa a 50 mg/ml (por ejemplo, mediante el uso de una composición de acuerdo con la invención), el volumen de dosis se reduce únicamente a 0,1 ml.
- 30 Además, las composiciones de acuerdo con la invención también tienen la ventaja de que se pueden preparar usando procedimientos de procesamiento farmacéuticos establecidos y emplean materiales que están aprobados para su uso en alimentos o productos farmacéuticos o tienen una situación reglamentaria similar.
- 35 La invención proporciona un vehículo de administración no acuoso que comprende propilenglicol y carbonato de propileno (4-metil-2-oxo-1,3-dioxolano). Este vehículo se denomina a continuación en el presente documento "vehículo de propilenglicol".
- 40 El uso de un vehículo líquido que comprenda propilenglicol y carbonato de propileno para la administración intranasal de fármacos no se ha descrito antes. El uso de este vehículo líquido se analiza a continuación con referencia al uso en combinación con fármacos benzodiazepínicos.
- 45 El propilenglicol (también conocido como 1,2-dihidroxiopropano, 2-hidroxiopropanol, metiletilenglicol, metilgicol o propano-1,2-diol) se usa ampliamente como disolvente en formulaciones farmacéuticas parenterales y no parenterales. Se tolera bien cuando se aplica a las membranas mucosas. Sin embargo, no es un buen disolvente para todos los fármacos y particularmente no para todos los fármacos benzodiazepínicos. Adicionalmente, su viscosidad y tensión superficial hacen que sea difícil atomizarlo eficazmente usando dispositivos de pulverización intranasal convencionales.
- 50 Sorprendentemente los inventores han encontrado que las mezclas de propilenglicol y carbonato de propileno posibilitan la preparación de soluciones estables que contienen concentraciones altas de fármacos, tales como benzodiazepinas, y que se pueden administrar con éxito usando dispositivos de pulverización nasal.
- Los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol usados en la presente invención pueden ser mono o diésteres de propilenglicol y tener la estructura básica



En el caso de los monoésteres, uno de R₁ y R₂ es hidrógeno y el otro es un resto de ácido graso. En el caso de los diésteres, ambos R₁ y R₂ son restos de ácido graso.

5 En los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol usados en la presente invención, cuando R₁ y/o R₂ es un resto de ácido graso, cada uno tiene individualmente una longitud de cadena de carbonos que está principalmente en el intervalo de desde C6 a C18. En otras palabras, cuando R₁ y/o R₂ es un resto de ácido graso, el éster de ácido graso de propilenglicol típicamente es una mezcla de ésteres con diferentes longitudes de cadena (de tal manera que principalmente R₁ y/o R₂ = resto de ácido graso de C6 a C18).

10 Se puede usar un único éster de ácido graso de propilenglicol. De manera alternativa, se puede usar una mezcla de dos o más ésteres de ácidos grasos de propilenglicol.

Un éster de ácido graso de propilenglicol especialmente preferente para su uso en la presente invención es un monoéster de ácidos grasos de cadena media, principalmente ácido caprílico (C8).

Por "principalmente" se quiere decir que al menos un 80 % del contenido de ácido graso del éster de ácido graso de propilenglicol es del tipo especificado.

15 Un éster de ácido graso de propilenglicol que comprende principalmente el monoéster de ácido caprílico se puede describir como monocaprilato de propilenglicol. Los proveedores comerciales de monocaprilato de propilenglicol incluyen Abitec Inc. (Columbus, Ohio, EE. UU.) con el nombre comercial Capmul® PG8 y Gattefosse (Saint Priest, Francia) con los nombres comerciales Capryol™ 90 y Capryol™ PGMC.

20 El vehículo de propilenglicol de la presente invención comprende carbonato de propileno y también puede comprender al menos un disolvente adicional seleccionado de N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y ésteres de ácidos grasos de propilenglicol. Se puede usar cualquier combinación, por ejemplo, se puede usar cada uno de estos compuestos en un único vehículo. Se puede usar un único éster de ácido graso de propilenglicol o se puede usar una mezcla de ésteres de ácidos grasos de propilenglicol en solitario o en combinación con N-metilpirrolidona.

25 El vehículo de propilenglicol comprende típicamente desde aproximadamente un 10 a aproximadamente un 98 % v/v de propilenglicol, o preferentemente desde aproximadamente un 15 a aproximadamente un 95 % v/v de propilenglicol y carbonato de propileno y al menos un disolvente adicional seleccionado de N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, que en solitario o en combinación comprenden típicamente desde aproximadamente un 2 a aproximadamente un 90 % v/v, preferentemente desde aproximadamente un 5 a aproximadamente un 85 % v/v del vehículo.

30 Una combinación particularmente preferente para su uso en la presente invención es carbonato de propileno y un éster de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, carbonato de propileno y monocaprilato de propilenglicol. Sorprendentemente los inventores han encontrado que el uso de carbonato de propileno y un éster de ácido graso de propilenglicol con propilenglicol tiene un efecto de codisolvente en tanto que la solubilidad de un compuesto de fármaco en una mezcla que comprende los dos disolventes adicionales es mayor que la solubilidad en un disolvente
35 que comprende uno o el otro de ellos.

En la tabla 1, se proporcionan ejemplos de composiciones de vehículo (% v/v). Los porcentajes representan la cantidad teórica en volumen en el vehículo final y no tienen en cuenta ningún cambio de volumen no aditivo cuando se mezclan los componentes individuales, es decir, en el supuesto de que la mezcla no se comporte como una solución ideal. Por ejemplo, se puede preparar un vehículo descrito como que comprende un 50% v/v de propilenglicol y un 50 % v/v de carbonato de propileno mezclando entre sí 10 ml de cada disolvente (aunque puede que el volumen final no sea necesariamente 20 ml). La composición de un vehículo también se puede expresar en términos de % p/p. Por ejemplo, 10 ml de propilenglicol y 10 ml de carbonato de propileno pesan aproximadamente 10,37 g y 12,00 g respectivamente a temperatura ambiente. De ahí que la composición final de esta mezcla sea de un 46 % p/p de propilenglicol y de un 54 % p/p de carbonato de propileno.

45

Tabla 1. Ejemplos de vehículos de administración nasal

	Composición (% v/v*)		
	Preferente	Más preferente	Lo más preferente
<i>Composición A</i>			
Propilenglicol	20-95	25-90	30-85
Carbonato de propileno	5-80	10-75	15-70
<i>Composición B</i>			
Propilenglicol	15-80	20-75	25-70
EAG de propilenglicol**	6-65	9-60	12-55
Carbonato de propileno	3-55	4-50	5-45
<i>Composición C</i>			
Propilenglicol	30-70	35-65	40-60
EAG de propilenglicol	4-40	7-35	10-30
Carbonato de propileno	4-40	7-35	10-30
N-metilpirrolidona	1-24	3-21	5-18
*Composición teórica de vehículo asumiendo que el volumen final es igual a la suma del volumen de los componentes individuales			
**Éster de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol			

Las cantidades de éster de ácido graso de propilenglicol en esta tabla (y en la tabla 2) son las cantidades totales de ese componente, pudiéndose ajustar con cantidades más pequeñas de dos o más ésteres de ácidos grasos de propilenglicol.

- 5 El contenido de fármaco benzodiazepínico de las composiciones finales, producidas disolviendo el fármaco benzodiazepínico en el vehículo, depende principalmente de la dosis que se necesite administrar al paciente (es decir, la cantidad requerida para proporcionar un efecto terapéutico), pero es preferentemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2000 mg/ml, más preferentemente desde aproximadamente 0,5 a 1500 mg/ml y lo más preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/ml.
- 10 Además del fármaco benzodiazepínico, también se pueden añadir otros ingredientes al vehículo no acuoso. Estos ingredientes adicionales incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes, saborizantes, edulcorantes u otros agentes usados generalmente en preparaciones líquidas farmacéuticas y son bien conocidos por los expertos en la técnica. En el contexto de la presente invención, no se considera que estos ingredientes adicionales formen parte del vehículo.
- 15 La composición comprende preferentemente desde aproximadamente 0,1 a 300 mg/ml, más preferentemente desde aproximadamente 0,5 a 250 mg/ml y lo más preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/ml de la benzodiazepina. Por ejemplo, la concentración de midazolam preferente es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/ml, la concentración de clonazepam preferente es desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/ml y la concentración de lorazepam preferente es desde
- 20 aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/ml.
- Un compuesto benzodiazepínico especialmente preferente es diazepam. La concentración de diazepam es preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/ml, más preferentemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 180 mg/ml y lo más preferentemente desde aproximadamente 5 a
- 25 aproximadamente 160 mg/ml, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 150 mg/ml o aproximadamente 20 o aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg/ml.
- En la tabla 2 a continuación, se muestran las composiciones de vehículos de administración nasal preferentes adicionales. Estos vehículos de administración nasal se pueden usar, por ejemplo, cuando el fármaco es una benzodiazepina (por ejemplo, diazepam). Sin embargo, para evitar cualquier duda, se debe entender que los
- 30 vehículos de administración de la invención pueden tener una composición representada por una combinación de los valores preferentes, más preferentes y lo más preferentes de las composiciones expuestas en la tabla 1 y/o en la tabla 2.

Tabla 2. Vehículos de administración nasal preferentes

	Composición (% v/v*)		
	Preferente	Más preferente	Lo más preferente
<i>Composición I</i>			
Propilenglicol	30-90	40-85	45-80
Carbonato de propileno	10-70	15-60	20-55
<i>Composición II</i>			
Propilenglicol	20-75	25-70	30-65
Propilenglicol	9-60	12-65	15-50
EAG** de carbonato de propileno	3-50	5-45	7-40
<i>Composición III</i>			
Propilenglicol	35-65	40-60	45-55
EAG de propilenglicol	9-31	12-28	15-25
Carbonato de propileno	9-31	12-28	15-25
N-metilpirrolidona	3-21	5-18	7-15
*Composición teórica de vehículo asumiendo que el volumen final es igual a la suma del volumen de los componentes individuales			
**Éster de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol			

- Un vehículo particularmente preferente para uso en la presente invención es una mezcla 1:1:1 (en volumen) de propilenglicol, carbonato de propileno y éster de ácido graso de propilenglicol. Este vehículo es particularmente adecuado para su uso con un fármaco benzodiazepínico, pero también se puede usar con otros fármacos descritos en el presente documento. Una composición preferente de la invención comprende este vehículo y diazepam en una concentración de 80 a 120 mg/ml. Otros vehículos preferentes son una mezcla 3:1 (en volumen) de propilenglicol y carbonato de propileno y una mezcla 4:1 (en volumen) de DMSO y propilenglicol. Otras composiciones preferentes de la invención comprenden uno de estos vehículos y una benzodiazepina, por ejemplo, diazepam en una concentración de desde 80 a 120 mg/ml, aunque estos vehículos también se pueden usar con otros fármacos descritos en el presente documento.
- Una composición de diazepam preferente comprende desde aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg/ml de diazepam disuelto en un vehículo que comprende desde aproximadamente un 50 a aproximadamente un 80 % en volumen de propilenglicol y desde aproximadamente un 20 a aproximadamente un 50 % en volumen de carbonato de propileno.
- Una segunda composición de diazepam preferente comprende desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/ml de diazepam disuelto en un vehículo que comprende desde aproximadamente un 30 a aproximadamente un 35 % en volumen de propilenglicol, desde aproximadamente un 30 a aproximadamente un 35 % en volumen de carbonato de propileno y desde aproximadamente un 30 a aproximadamente un 35 % en volumen de monocaprilato de propilenglicol.
- Es preferente que las composiciones de la invención no comprendan un triglicérido o un ácido orgánico, éster de ácido orgánico o éter de ácido orgánico (tal como ácido cítrico o su éster o éter). Típicamente no es necesario que las composiciones de la invención incluyan un agente permeabilizante. De esta manera, en un aspecto preferente, las composiciones de la invención no comprenden agentes permeabilizantes peptídicos, tales como los descritos en el documento US 2004/0077540.
- En otro aspecto de la invención, el vehículo no acuoso no comprende un alcoxi-polietilenglicol, tal como metoxi-polietilenglicol, más particularmente, las composiciones de la invención no comprenden preferentemente alcoxi-polietilenglicol, tal como metoxi-polietilenglicol.
- En otro aspecto de la invención, el vehículo no acuoso no comprende un disolvente de éter etílico, tal como dietilenglicolmonoetileter o alcohol tetrahidrofurfurílico-polietilenglicoléter, más particularmente, las composiciones de la invención no comprenden preferentemente un disolvente de éter etílico, tal como dietilenglicolmonoetileter o alcohol tetrahidrofurfurílico-polietilenglicoléter.
- Las composiciones de la invención tienen preferentemente una viscosidad, medida mediante un aparato, tal como un viscosímetro de cono y placa, de menos de aproximadamente 100 cP (mPas), más preferentemente de menos de 60 cP y lo más preferentemente de menos de 30 cP.
- Existe una serie de procedimientos diferentes mediante los que se pueden producir las formulaciones de fármacos

- 5 descritas en esta solicitud. Por ejemplo, en un procedimiento, el vehículo no acuoso se prepara en primer lugar mezclando entre sí los componentes del vehículo en las cantidades requeridas en volumen o en peso. La cantidad requerida de fármaco y cualquier otro ingrediente, tal como estabilizadores o saborizantes, se puede pesar entonces en un recipiente adecuado, se puede añadir una porción del vehículo (por ejemplo, un 90 % de la cantidad final) y se puede agitar la mezcla hasta que se disuelva el fármaco. Entonces, la solución de fármaco se ajustó al peso o volumen requerido añadiendo más fármaco al vehículo no acuoso. En otro procedimiento, el fármaco (y cualquier otro ingrediente, si procede) se pesa en un recipiente adecuado y se añade el peso exacto de cada disolvente. Entonces, se agita la mezcla hasta que se disuelva el fármaco. Después de cualquiera de estos procedimientos, la solución de fármaco final se puede filtrar, si es necesario.
- 10 Las soluciones que comprenden un vehículo de la invención y un fármaco benzodiazepínico se han de administrar en las fosas nasales en forma de una pulverización, por ejemplo, usando un dispositivo de pulverización. Los dispositivos de pulverización pueden ser sistemas de dosis única ("unitaria") o dosis múltiples, por ejemplo, que comprenden un frasco, bomba y accionador, y están disponibles a partir de diversas fuentes comerciales, incluyendo Pfeiffer (Alemania), Valois (Francia), Rexam (Francia) y Becton-Dickinson (EE. UU.).
- 15 La presente invención proporciona un dispositivo de administración nasal de fármacos o un cartucho de dosis para su uso en un dispositivo de administración nasal cargado con una composición de la invención.
- Los dispositivos de pulverización nasal de los tipos descritos anteriormente típicamente distribuyen entre 0,04 y 0,25 ml en un único accionamiento.
- 20 Las pautas posológicas nasales típicas varían desde una única pulverización en una narina hasta dos pulverizaciones en cada narina.
- El volumen de líquido total de solución administrada en las fosas nasales, usando una o ambas narinas a fin de administrar la dosis terapéutica de fármaco usando las composiciones de la presente invención es preferentemente desde aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1,0 ml, más preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,8 ml y lo más preferentemente desde aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,6 ml, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 ml.
- 25 La presente invención proporciona el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para la administración intranasal de un fármaco benzodiazepínico a un paciente que necesita este fármaco.
- 30 La presente invención proporciona composiciones para su uso en la administración nasal de un fármaco benzodiazepínico a un paciente que necesita este fármaco, comprendiendo las composiciones un vehículo de la invención como se describe anteriormente y el fármaco.
- La presente invención proporciona procedimientos para preparar las composiciones de la invención. Estos procedimientos son como se describe anteriormente.
- 35 Las composiciones de la invención comprenden una benzodiazepina, tal como las mencionadas anteriormente, y se pueden usar para tratar y/o prevenir determinados trastornos, afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y, en particular, se pueden usar para provocar sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada y acciones anticonvulsivas. También se pueden usar para tratar la ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al alcohol, trastornos musculares y manía. De esta manera, la presente invención proporciona un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco benzodiazepínico, en particular, un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, por ejemplo, para la prevención y/o tratamiento de los trastornos, afecciones o enfermedades expuestos anteriormente y/o para inducir los efectos expuestos anteriormente, que comprende la administración intranasal de una composición de la invención.
- 40 Como se usa en el presente documento, se usa el término paciente para hacer referencia tanto a animales humanos como no humanos. La invención es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de seres humanos y animales, tales como perros, caballos, ovejas, ganado vacuno, cerdos y otros mamíferos más grandes.
- 45 La presente invención también proporciona el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco benzodiazepínico, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento puede ser para el tratamiento y/o prevención de trastornos, afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y/o para inducir sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada y acciones anticonvulsivas o tratar la ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al alcohol, trastornos musculares y manía.
- 50 La presente invención también proporciona composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco benzodiazepínico y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal para tratar trastornos, afecciones o enfermedades del sistema nervioso central y/o para inducir sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada y acciones anticonvulsivas o tratar la ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al
- 55

alcohol, trastornos musculares y manía.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender un fármaco antiemético, tal como los mencionados anteriormente. Estas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir las náuseas y los vómitos. De esta manera, en el presente documento también se describe un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco antiemético, particularmente un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, que comprende la administración intranasal de una composición descrita en el presente documento.

5

En el presente documento, se describe el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco antiemético, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento se puede usar para el tratamiento y/o prevención de las náuseas y los vómitos.

10

En el presente documento, también se describen composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco antiemético y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal. Dichas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir las náuseas y los vómitos.

15

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un fármaco antipsicótico, tal como los mencionados anteriormente. Estas composiciones se pueden usar para tratar psicosis, tales como esquizofrenia o manía. De esta manera, en el presente documento también se describe un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco antipsicótico, particularmente un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, que comprende la administración intranasal de una composición descrita en el presente documento.

20

En el presente documento, también describe el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco antipsicótico, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento se puede usar para el tratamiento y/o prevención de psicosis, tales como esquizofrenia o manía.

25

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco antipsicótico y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal. Dichas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir psicosis, tales como esquizofrenia o manía.

30

En el presente documento, también se describen composiciones que comprenden un fármaco antijaquecoso, tal como los mencionados anteriormente. Estas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir la migraña. De esta manera, en el presente documento se describe un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco antijaquecoso, particularmente un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, que comprende la administración intranasal de una composición descrita en el presente documento.

35

En el presente documento, se describe el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco antijaquecoso, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento se puede usar para el tratamiento y/o prevención de la migraña.

40

En el presente documento, también se describen composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco antijaquecoso y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal. Dichas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir la migraña.

45

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un fármaco para tratar los trastornos del sueño, tales como los mencionados anteriormente. Estas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir los trastornos del sueño. De esta manera, en el presente documento también se describe un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco para tratar los trastornos del sueño, particularmente un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, que comprende la administración intranasal de una composición descrita en el presente documento.

50

En el presente documento, también describe el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco para tratar los trastornos del sueño, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento se puede usar para el tratamiento y/o prevención de los trastornos del sueño.

55

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco para tratar los trastornos del sueño y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal. Dichas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir los trastornos del sueño.

55

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un fármaco para tratar la disfunción eréctil,

tales como los mencionados anteriormente. Estas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil. De esta manera, en el presente documento también se describe un procedimiento de administración de un compuesto de fármaco para tratar la disfunción eréctil, particularmente un compuesto como se enumera anteriormente, a un paciente que lo necesita, que comprende la administración intranasal de una composición descrita en el presente documento.

En el presente documento, también describe el uso de un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un fármaco para tratar la disfunción eréctil, tal como un fármaco como se enumera anteriormente, en la fabricación de un medicamento para la administración nasal a un paciente que lo necesita. Dicho medicamento se puede usar para el tratamiento y/o prevención de la disfunción eréctil.

En el presente documento, se describen composiciones que comprenden un vehículo de la invención como se describe anteriormente y un compuesto de fármaco para tratar la disfunción eréctil y opcionalmente ingredientes adicionales como se define anteriormente para su uso en la administración nasal. Dichas composiciones se pueden usar para tratar y/o prevenir la disfunción eréctil.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Solución que contiene 50 mg/ml de diazepam en propilenglicol/carbonato de propileno (3:1)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 16,5 ml de propilenglicol (Sigma, Poole, Reino Unido) y 5,5 ml de carbonato de propileno (Lyondell Chemical Co, EE. UU.) en un vial de vidrio. Se pesó 1 g de diazepam (Cambrex, Italia) en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 2. Solución que contiene 50 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (5:4:1)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 11 ml de propilenglicol, 8,8 ml de monocaprilato de propilenglicol (Capmul® PG-8, Abitec, EE. UU.) y 2,2 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 3. Solución que contiene 50 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (6:3:1)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 13,2 ml de propilenglicol, 6,6 ml de monocaprilato de propilenglicol y 2,2 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 4. Solución que contiene 50 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (4,5:4,5:1)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 9,9 ml de propilenglicol, 9,9 ml de monocaprilato de propilenglicol y 2,2 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 5. Solución que contiene 50 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (6:2:2)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 9,9 ml de propilenglicol, 9,9 ml de monocaprilato de propilenglicol y 2,2 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 6. Solución que contiene 75 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (5:3,5:1,5)

Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 11 ml de propilenglicol, 7,7 ml de monocaprilato de propilenglicol y 3,3 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1,5 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el

contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 7. Solución que contiene 75 mg/ml de diazepam en propilenglicol/carbonato de propileno (1:1)

5 Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 11 ml de propilenglicol y 11 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1,5 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 8. Solución que contiene 75 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/N-metilpirrolidona/carbonato de propileno (5:2:1:2)

10 Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 11 ml de propilenglicol, 4,4 ml de monocaprilato de propilenglicol, 4,4 ml de carbonato de propileno y 2,2 ml de N-metilpirrolidona en un vial de vidrio. Se pesó 1,5 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 9. Solución que contiene 125 mg/ml de diazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (1:1:1)

15 Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 7,33 ml de propilenglicol, 7,33 ml de monocaprilato de propilenglicol y 7,33 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 1,5 g de diazepam en un matraz aforado de 20 ml y se añadieron 18 ml del vehículo no acuoso. Se mezcló el contenido del matraz usando un agitador magnético y una barra de agitación. Cuando el fármaco se disolvió, se retiró la barra de agitación y el contenido del matraz se ajustó al volumen usando el vehículo no acuoso.

Ejemplo 10. Solución que contiene 20 mg/ml de midazolam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (2:1:1)

25 Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 4 ml de propilenglicol, 2 ml de monocaprilato de propilenglicol y 2 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 100 mg de midazolam (Sifa, Irlanda) en un matraz aforado de 5 ml y se añadieron 4 ml del vehículo no acuoso. Se agitó el contenido del matraz hasta que el fármaco se disolvió y la solución se ajustó al volumen con el vehículo no acuoso.

Ejemplo 11. Solución que contiene 10 mg/ml de lorazepam en propilenglicol/monocaprilato de propilenglicol/carbonato de propileno (3:1:1)

30 Se preparó el vehículo no acuoso mezclando entre sí 3 ml de propilenglicol, 1 ml de monocaprilato de propilenglicol y 1 ml de carbonato de propileno en un vial de vidrio. Se pesó 20 mg de lorazepam (Sigma) en un segundo vial de vidrio y se añadieron 2 ml del vehículo no acuoso. Se agitó el contenido del vial hasta que el fármaco se disolvió.

Ejemplo 12. Pulverización nasal de dosis única que administra 5 mg de diazepam

35 Se distribuyó la solución preparada en el ejemplo 1 en el vial de vidrio de un dispositivo de pulverización de dosis unitaria Pfeiffer (Radolfzell, Alemania). El vial se selló con un cierre de elastómero, se colocó en el soporte para viales y el soporte para viales se encajó en su sitio en la parte de accionador del dispositivo de pulverización. En accionamiento, el dispositivo distribuyó 0,1 ml de líquido como una emisión de pulverización que contenía 5 mg de diazepam.

Ejemplo 13. Pulverización nasal de dosis múltiples que administra 5 mg de diazepam

40 Se distribuyó 1,5 ml de la solución preparada en el ejemplo 1 en un vial de vidrio de 5 ml (Adelphi, Reino Unido). Se encajó una bomba de pulverización nasal Pfeiffer (volumen de pulverización de 0,1 ml) en el vial. Se cebó la bomba de pulverización accionando cuatro veces. Cada accionamiento de la bomba cebada distribuyó 0,1 ml de líquido como una emisión de pulverización y contenía 5 mg de diazepam.

Ejemplo 14. Pulverización nasal que administra 10 mg de diazepam

45 Se cargó 0,24 ml de la solución en el ejemplo 1 en un sistema de administración nasal de fármacos Accuspray (BD, Grenoble, Francia), que comprende una jeringuilla pregarcada de 0,5 ml provista de un atomizador nasal. Se fijó un divisor de dosis de inmersión de 0,1 ml al brazo del émbolo del sistema Accuspray. En accionamiento, el divisor de dosis permitió que se distribuyera 0,1 ml de líquido en forma de una pulverización, equivalente a 5 mg de diazepam. Al retirar la pinza del divisor de dosis, se distribuyó el resto de la solución de fármaco (salvo 0,04 ml de excedente) 50 (5 mg de diazepam adicionales).

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración como una pulverización para la administración intranasal de un fármaco benzodiazepínico que comprende:
 - 5 (i) el fármaco; y
 - (ii) un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el fármaco tiene una solubilidad en agua a 20 °C de no más de 1 mg/ml.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el fármaco se selecciona de alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, bromazepam, flunitrazepam, triazolam, bentazepam, brotizolam, clotiazepam, delorazepam, loflazepato de etilo, etizolam, fludiazepam, ketozolam, loprazolam, lormetazepam, nordazepam, mexazolam, nimetazepam, pinazepam y tetrazepam.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el fármaco es diazepam, lorazepam, clonazepam o midazolam.
5. El uso de una composición no acuosa que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno como un vehículo para la administración intranasal de un fármaco benzodiazepínico como una pulverización.
- 20 6. El uso de un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno en la fabricación de un medicamento para la administración como una pulverización para la administración nasal de un fármaco benzodiazepínico a un paciente que lo necesite.
7. Uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el fármaco se selecciona de alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, bromazepam, flunitrazepam, triazolam, bentazepam, brotizolam, clotiazepam, delorazepam, loflazepato de etilo, etizolam, fludiazepam, ketozolam, loprazolam, lormetazepam, nordazepam, mexazolam, nimetazepam, pinazepam y tetrazepam.
- 25 8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el fármaco es diazepam, lorazepam, clonazepam o midazolam.
- 30 9. El uso de un fármaco benzodiazepínico y un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno en la fabricación de un medicamento para la administración como una pulverización para la administración intranasal para el tratamiento y/o prevención de trastornos, afecciones o enfermedades del sistema nervioso central.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la fabricación de un medicamento para inducir sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada o acciones anticonvulsivas.
- 35 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al alcohol, trastornos musculares o manía.
12. Una composición que comprende un fármaco benzodiazepínico y un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno para la administración intranasal como una pulverización para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos, afecciones o enfermedades del sistema nervioso central.
- 40 13. Una composición que comprende un fármaco benzodiazepínico y un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno para la administración intranasal como una pulverización para su uso en la inducción de sedación, hipnosis, ansiedad disminuida, relajación muscular, amnesia anterógrada o acciones anticonvulsivas.
- 45 14. Una composición que comprende un fármaco benzodiazepínico y un vehículo no acuoso que comprende de un 30 a un 90 % v/v de propilenglicol y de un 10 a un 70 % v/v de carbonato de propileno para la administración intranasal como una pulverización para su uso en el tratamiento y/o prevención de la ansiedad, epilepsia, insomnio, dependencia al alcohol, trastornos musculares o manía.