

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 995**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2008 PCT/US2008/051466**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08089426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08705994 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2121025**

54 Título: **Métodos y composiciones para el suministro de un agente terapéutico**

30 Prioridad:

19.01.2007 IS 8593

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

11.05.2017

73 Titular/es:

**HANANJA EHF (33.3%)
AFLAGRANDI 7
107 REYKJAVIK, IS;
UNIVERSITY OF ICELAND (33.3%) y
IKANO THERAPEUTICS INC. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GIZURARSON, SVEINBJORN;
ARP, JAMES;
GHADERI, RAOUF;
LUSTY, MICHAEL, E.;
PLUCINSKI, GREGORY, G. y
YAZDI, MEHDI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 611 995 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

Métodos y composiciones para el suministro de un agente terapéutico

5 Solicitudes relacionadas**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere en general a composiciones para el suministro de un agente terapéutico y a métodos relacionados y, más en particular, se refiere a composiciones que contienen uno o más alcoxi-poli-etilenglicoles para el suministro de un agente terapéutico y a métodos relacionados.

Antecedentes

15 El documento US 2005/0244517 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la bomba de protones, uno o más agentes tampón y un inductor del sueño.

20 El documento US 2006/0110415 se refiere a composiciones tópicas que contienen ésteres de hidroxiácidos y a su aplicación en el suministro por penetración profunda de agentes cosméticos y farmacéuticos beneficiosos.

El documento US 2002/0037319 describe composiciones de suministro de fármacos de liberación sostenida, semisólidas, a base de ácido hialurónico y sus sales.

25 El documento WO 98/00152 se refiere a formulaciones próticas no acuosas estables.

El documento WO 01/12718 describe una composición capaz de formar una micela en fluidos corporales o en un medio acuoso y que puede inyectarse en el cuerpo sin diluir o en forma de una solución diluida en un medio acuoso.

30 El documento US 2005/0137164 desvela nuevas composiciones farmacéuticas de AINE y métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos de la piel.

El documento WO 2008/063634 se refiere a formulaciones farmacéuticas de compuestos de benzodiazepina que son activos frente al virus respiratorio sincitial (VRS), adecuadas para la administración parenteral.

35 La administración de un agente terapéutico mediante inyección (por ejemplo, inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea) normalmente se considera como la forma más conveniente de administración cuando el propósito es lograr un efecto sistémico rápido y fuerte, por ejemplo, a los 3-10 minutos, cuando el agente no es absorbido por el tracto gastrointestinal o cuando el agente se inactiva en el tracto gastrointestinal o mediante metabolismo hepático de primer paso. Sin embargo, la administración por inyección presenta una serie de desventajas. Por ejemplo, deben utilizarse jeringuillas estériles y las inyecciones no pueden ser administradas por personal no entrenado. Además, este modo de administración puede provocar dolor y/o irritación, especialmente en el caso de inyecciones repetidas en el mismo sitio.

45 La administración en la mucosa, tal como, la administración intranasal, bucal, sublingual, rectal y pulmonar, está recibiendo un interés particular ya que evita muchas de las desventajas de inyectar un agente terapéutico, mientras que, al mismo tiempo, sigue proporcionando un efecto sistémico fuerte y rápido. Con el fin de ser una alternativa atractiva a la inyección, la administración en la mucosa, por ejemplo, la administración intranasal, no debe provocar dolor, malestar o irritación significativos ni provocar ningún daño irreversible a la superficie mucosa. Sin embargo, en el caso de las indicaciones agudas que amenazan la salud, puede ser aceptable una relativamente alta irritación local de la mucosa.

50 En la administración en la mucosa, tal como durante la administración nasal, bucal o rectal, el agente terapéutico debe aplicarse a la mucosa en un vehículo que le permita penetrar o absorberse a través de la mucosa. Con el fin de penetrar el moco, el vehículo debe ser biocompatible con el moco y por tanto tener un cierto grado de hidrofilia. Sin embargo, el vehículo también debe, preferentemente, poseer propiedades lipófilas para disolver una cantidad clínicamente pertinente del agente terapéutico de interés.

60 La extensa red de capilares sanguíneos bajo la superficie mucosa, especialmente en la mucosa nasal, es muy adecuada para proporcionar una absorción sistémica rápida y eficaz de fármacos, vacunas y productos biológicos. Además, la membrana epitelial nasal, en efecto, contiene una única capa de células epiteliales (*epitelio pseudoestratificado*) y, por tanto, es más adecuada para la administración de fármacos que otras superficies mucosas que tienen capas epiteliales escamosas, tales como, la boca y la vagina.

65 Se ha planteado la hipótesis de que la utilidad de la administración nasal puede ser limitada si el agente terapéutico tiene una solubilidad en agua limitada (Proctor, D. F. (1985) *Nasal Physiology in Intranasal Drug Administrations*, en Chien, Y. W. (Ed.) *TRANSNASAL SYSTEMIC MEDICATIONS, FUNDAMENTALS, DEVELOPMENTAL CONCEPTS*

AND BIOMEDICAL ASSESSMENTS, ELSEVIER Science Publishers, Ámsterdam, págs. 101-105). Como resultado, esta hipótesis, si es correcta, puede limitar el suministro de ciertos agentes terapéuticos que son escasamente solubles en agua.

5 Para facilitar el suministro a la cavidad nasal, una cantidad eficaz del agente terapéutico debe disolverse en un pequeño volumen, por ejemplo, menos de aproximadamente 1000 μl , preferentemente menos de 300 μl y más preferentemente menos de 1,50 μl . Los volúmenes más grandes drenan a la zona anterior a través de las fosas nasales o a la zona posterior hacia la faringe, donde el exceso de líquido se traga. Como resultado, si se administran grandes volúmenes, una parte del agente terapéutico puede perderse del sitio de absorción y puede ser difícil, si no imposible, administrar de forma reproducible la dosis correcta del agente terapéutico.

15 Se han desarrollado diversos sistemas de suministro para la administración nasal de agentes terapéuticos. Lau y Slattery estudiaron las características de absorción del diazepam y el lorazepam después de su administración intranasal para el tratamiento del mal epiléptico (Lau, S. W. J. y Slattery, J. T. (1989), *Absorption of Diazepam and Lorazepam Following Intranasal Administration*, INT. J. PHARM., 54, 171-174). Con el fin de solubilizar el agente terapéutico, se seleccionó un tensioactivo no iónico - aceite de ricino polioxietileno - como el disolvente menos irritante de varios disolventes estudiados, incluyendo el polietilenglicol 400 (PEG 400). La absorción de diazepam fue del 84 % y el 72 %, respectivamente, en dos adultos medidos durante un período de 60 horas. Sin embargo, la concentración máxima no se observó hasta 1,4 horas después de la administración nasal y fue solo de aproximadamente el 27 % con referencia a la administración intravenosa, lo que señala que la mayor parte de la absorción había tenido lugar después de que la sustancia de ensayo bajase por la faringe y se tragase. Se obtuvieron resultados similares para el lorazepam, pero con un tiempo aún más largo hasta alcanzar el máximo (2,3 horas). Los autores concluyeron que la vía de administración intranasal tenía un potencial limitado para el tratamiento agudo de las crisis epilépticas.

25 Wilton *et al.* intentaron administrar midazolam a 45 niños para conseguir la sedación preanestésica (Wilton *et al.* (1988) *Preanaesthetic Sedation of Preschool Children Using Intranasal Midazolam*, ANESTHESIOLOGY, 69, 972-975). Sin embargo, los volúmenes utilizados eran poco prácticos y superaban el volumen máximo necesario para la administración eficiente. Esto dio como resultado tos y estornudos con expulsión de al menos parte de la dosis.

30 Morimoto *et al.* estudiaron una preparación en gel para la aplicación nasal en ratas de nifedipino que contenía el agente gelificante carbopol (ácido poliácrico) en PEG 400, para conseguir una acción prolongada y una alta biodisponibilidad del agente terapéutico (Morimoto *et al.* (1987) *Nasal Absorption of Nifedipine from Gel Preparations in Rats*, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETINS, 35, n.º 7, 3041-3044). Se prefería una mezcla de cantidades iguales de carbopol y PEG 400. Se demostró que la aplicación nasal proporcionó una mayor biodisponibilidad del nifedipino que después de la administración por vía oral, pero la concentración plasmática máxima no se observó hasta 30 minutos después de la administración.

40 La Solicitud de Patente Danesa N.º 2586/87 desvela una composición farmacéutica que comprende un esteroide antiinflamatorio, agua, propilenglicol del 2 al 10 % (v/v), PEG 400 del 10 al 25 % (v/v) y Tween 20 del 1 al 4 % (v/v).

45 La Patente de los EE.UU. N.º 4.153.689 desvela una solución acuosa estable de insulina que tiene por objeto la administración intranasal. Las soluciones tenían un pH no mayor de 4,7 y contenían del 0,1 al 20 % en peso de un agente estabilizante que incluía (a) uno o más agentes tensioactivos no iónicos cuyo valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo estaba en el intervalo de 9-22 y/o (b) polietilenglicol cuyo peso molecular estaba en el intervalo de 200 a 7500. Los agentes tensioactivos no iónicos a modo de ejemplo incluían éster de polioxietileno de ácido graso, un éter de alcohol superior de polioxietileno, un alquilfenil éter de polioxietileno o un alquilfenil éter de polioxietileno o un aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

50 La Publicación de Patente Internacional N.º DK-2075/90 desvela la administración nasal de agentes terapéuticos, por ejemplo, benzodiazepinas, en composiciones que contienen n-glucofuroil, un derivado de polietilenglicol, para la administración en la mucosa. La solicitud desvela la administración nasal de agentes terapéuticos, por ejemplo, benzodiazepinas, en formulaciones que contienen al menos el 30 % de n-etilenglicoles que varían de 1-8 etilenglicol, por ejemplo, polietilenglicol 200 (PEG 200).

55 La Patente de los EE.UU. N.º 5.693.608 desvela un método de administración de un agente terapéutico a través de la mucosa nasal de un mamífero, en el que el agente se disuelve o se suspende en un n-etilenglicol que contiene vehículo en el que el n-etilenglicol está representado por la fórmula, $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$, en la que p es un número de 1 a 8.

60 No obstante, todavía existe una necesidad de composiciones que pueden suministrarse a través de membranas mucosas que producen concentraciones plasmáticas terapéuticas del agente terapéutico tan rápido o casi tan rápido como por administración intravenosa, pero sin provocar irritación y/o daño inaceptable a la membrana mucosa.

65

Sumario de la invención

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inclusión de uno o más alcoxi-poli(etilenglicoles en una formulación proporciona ciertas ventajas cuando la composición resultante se ha a aplicar, por ejemplo, a una superficie mucosa. Por ejemplo, se ha descubierto que cuando se utiliza alcoxi-poli(etilenglicol en dichas formulaciones, el agente terapéutico aún puede solubilizarse (lo que es especialmente útil para agentes terapéuticos poco solubles), pero las formulaciones resultantes son menos viscosas y provocar menos irritación a las membranas mucosas debido a que la cantidad de otros excipientes potencialmente viscosos e irritantes, por ejemplo, polietilenglicol o propilenglicol, puede reducirse o eliminarse por completo. Como resultado, las formulaciones de menos viscosidad, cuando se convierten en gotitas, por ejemplo, mediante un pulverizador nasal durante el suministro intranasal, pueden producir un patrón de pulverización optimizado para suministrar el agente terapéutico a la membrana mucosa. Además, las formulaciones que contienen alcoxi-poli(etilenglicoles crean menos irritación (sensación de quemazón) cuando se aplican a una superficie mucosa, por ejemplo, una membrana nasal después de la administración nasal. Además, cuando se administran por vía intranasal, las composiciones de la invención minimizan el regusto indeseable (por ejemplo, un regusto similar al del petróleo) que puede asociarse a ciertos otros excipientes.

La invención proporciona una composición farmacéutica líquida formulada para la administración a través de una membrana mucosa nasal que comprende un agente terapéutico y un alcoxi-poli(etilenglicol representado por la Fórmula I:



en la que,
R es metilo; y
n, que es el número promedio de unidades de repetición de oxietileno, es un número en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, en la que el agente terapéutico es una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos de suministro de un agente terapéutico de interés a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, utilizando una composición que contiene alcoxi-poli(etilenglicol descrita en el presente documento. La composición es particularmente útil cuando la composición se aplica a una membrana mucosa, por ejemplo, una membrana nasal durante el suministro intranasal de fármacos.

Estos y otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes tras el análisis de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que la inclusión de uno o más alcoxi-poli(etilenglicoles en formulaciones proporciona ciertas ventajas sobre otros excipientes cuando se aplican las formulaciones, por ejemplo, a una superficie mucosa. Por ejemplo, se ha descubierto que cuando se utiliza un alcoxi-poli(etilenglicol en una formulación de este tipo, el agente terapéutico (por ejemplo, un agente terapéutico poco soluble) puede solubilizarse más fácilmente y en cantidades mayores que cuando se utilizan otros excipientes, por ejemplo, polietilenglicol (más en particular PEG 400). Sin embargo, las formulaciones resultantes son menos viscosas y provocan menos irritación a las membranas mucosas ya que la cantidad de otros excipientes viscosos e irritantes puede reducirse o eliminarse por completo. Como resultado, las formulaciones de menos viscosidad, cuando se convierten en gotitas, por ejemplo, mediante un pulverizador nasal durante el suministro intranasal, producen un patrón de pulverización optimizado para suministrar el agente terapéutico a la membrana mucosa. Además, las formulaciones que contienen uno o más alcoxi-poli(etilenglicoles provocan menos irritación (por ejemplo, sensación de quemazón) cuando se aplican a una superficie mucosa, por ejemplo, una membrana nasal durante la administración nasal. Además, cuando se administran por vía intranasal, las composiciones de la invención tienen menos regusto indeseable (por ejemplo, un regusto similar al del petróleo) que cuando se utilizan otros excipientes, por ejemplo, propilenglicol.

En ciertas circunstancias, el grupo alcoxi también aumenta la bioadhesión de la composición al sitio de administración sobre la superficie de la mucosa prolongando de este modo la duración de la composición en el sitio de administración. Esto puede aumentar la cantidad de agente terapéutico que se absorbe en última instancia.

I – Formulaciones

La invención proporciona una composición farmacéutica líquida formulada para la administración a través de una membrana mucosa nasal que comprende un agente terapéutico y un alcoxi-poli(etilenglicol representado por la Fórmula I:



en la que,

R es metilo; y

n es el número promedio de unidades de repetición de oxietileno y es un número en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, en la que el agente terapéutico es una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La expresión "agente terapéutico poco soluble" se refiere a un compuesto que tiene actividad biológica y una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 1 mg/ml a pH 7 y 20 °C. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico poco soluble es un compuesto orgánico que tiene un peso molecular de menos de 1500 g/mol y preferentemente menos de 500 g/mol. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico poco soluble es un compuesto, por ejemplo, un compuesto orgánico, que tiene una solubilidad acuosa de menos de aproximadamente 0,5 mg/ml, menos de aproximadamente 0,3 mg/ml o menos de aproximadamente 0,1 mg/ml, a pH 7 y 20 °C.

En ciertas realizaciones, el alcoxi-poli(etilenglicol) puede comprender de aproximadamente el 0,1 % (v/v) a aproximadamente el 80 % (v/v) o de aproximadamente el 0,5 % (v/v) a aproximadamente el 70 % (v/v), de la composición. En ciertas otras realizaciones, el alcoxi-poli(etilenglicol) puede comprender de aproximadamente el 5 % (v/v) a aproximadamente el 80 % (v/v) o de aproximadamente el 30 % (v/v) a aproximadamente el 75 % (v/v) o de aproximadamente el 40 % (v/v) a aproximadamente el 70 % (v/v), de la composición. Para ciertos fármacos hidrófilos, el alcoxi-poli(etilenglicol) puede comprender de aproximadamente el 0,1 % (v/v) a aproximadamente el 80 % (v/v) o de aproximadamente el 0,5 % (v/v) a aproximadamente el 70 % (v/v) o de aproximadamente el 1 % (v/v) a aproximadamente el 60 % de la composición. Para ciertos fármacos lipófilos, el alcoxi-poli(etilenglicol) puede comprender de aproximadamente el 1 % (v/v) a aproximadamente el 80 % (v/v) o de aproximadamente el 2 % (v/v) a aproximadamente el 65 % (v/v) o de aproximadamente el 5 % (v/v) a aproximadamente el 50 % de la composición. Además, el agente terapéutico puede comprender de aproximadamente el 0,001 % (p/v) a aproximadamente el 20 % (p/v) de la composición o de aproximadamente el 0,1 % (p/v) a aproximadamente el 10 % (p/v) de la composición.

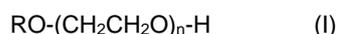
La composición farmacéutica puede tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,5 o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5 o de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,5 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,5 o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 8,5 o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5.

Como se ha analizado, una de las ventajas de utilizar un alcoxi-poli(etilenglicol) es que puede utilizarse en lugar de o puede utilizarse para reducir la cantidad de otros excipientes, por ejemplo, ciertos poli(etilenglicoles) y propilenglicol, a fin de reducir la viscosidad de la formulación resultante. Mediante la reducción de la viscosidad de la formulación resultante es posible crear pulverizaciones que tengan características de pulverización más uniformes (por ejemplo, tamaños de gota y/o geometrías del penacho más uniformes) para la administración intranasal del agente terapéutico. La composición farmacéutica resultante a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 cP a aproximadamente 60 cP o de aproximadamente 2 cP a aproximadamente 50 cP o de aproximadamente 3 cP a aproximadamente 40 cP o de aproximadamente 4 cP a aproximadamente 30 cP o de aproximadamente 5 cP a aproximadamente 25 cP.

Se describen alcoxi-poli(etilenglicoles) de ejemplo, agentes terapéuticos y otros excipientes útiles en la creación de composiciones de la invención en los siguientes apartados.

A. Alcoxi-poli(etilenglicol)

Se representan excipientes útiles de alcoxi-poli(etilenglicol), útiles en la práctica de la invención, por la Fórmula (I):



en la que, n, como el número promedio de unidades de repetición de oxietileno, es un número en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25. En consecuencia, n puede ser un número de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25. En ciertas realizaciones, n es un número en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 14 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 11 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 14 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 11 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 10. R es metilo.

En una realización preferida, el alcoxi-poli(etilenglicol) es metoxi-poli(etilenglicol), donde R es metilo y n es un número de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 10.

Los metoxi-poli(etilenglicoles) útiles incluyen, por ejemplo, metoxi-dietilenglicol (m2EG), metoxi-trietilenglicol (m3EG), metoxi-tetraetilenglicol (m4EG), metoxi-pentaetilenglicol (m5EG), metoxi-hexaetilenglicol (m6EG), metoxi-heptaetilenglicol (m7EG), metoxi-octaetilenglicol (m8EG), metoxi-nonaetilenglicol (m9EG), metoxi-decaetilenglicol

(m10EG) metoxi-undecaetilenglicol (m11EG), metoxi-dodecaetilenglicol (m12EG), metoxi-tridecaetilenglicol (m13EG) y metoxi-tetradecaetilenglicol (m14EG). Los etilenglicoles pueden utilizarse en forma de los compuestos individuales o como una mezcla de dos o más metoxi-n-etilenglicoles.

5 En ciertas realizaciones, el alcoxi-polietilenglicol es metoxi-polietilenglicol 350 (mPEG 350) o es metoxi-polietilenglicol 550 (mPEG 550) o es metoxi-polietilenglicol 750 (mPEG 750). Se entiende que la expresión "mPEG 350" significa metoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 350 y en ciertas realizaciones "n", como se indica en la Fórmula I, es 7,2. Se entiende que la expresión "mPEG550" significa metoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 550 y en ciertas realizaciones "n", como se indica en la Fórmula I, es 11,8. Se entiende que la expresión "mPEG750" significa metoxi polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 750 y en ciertas realizaciones "n", como se indica en la Fórmula I, es 16,3.

15 Ciertos alcoxi-polietilenglicoles preferidos incluyen mPEG 350 Carbowax™, mPEG 550 Carbowax™ o mPEG 750 Carbowax™, que están disponibles en el mercado de Dow Chemical Company. Tanto mPEG350 como mPEG550 son líquidos incoloros que son miscibles con agua, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, glicerol y diversos aceites en todas las proporciones, y tienen un punto de ebullición de aproximadamente 155 °C. Se entiende que los alcoxi-polietilenglicoles son conocidos por otros nombres, donde, por ejemplo, el metoxi-polietilenglicol también es conocido como mono-metil polietilenglicol y poli(etilenglicol) metil éter.

20 Mediante el uso de uno o más de los alcoxi-polietilenglicoles descritos en el presente documento, las composiciones farmacéuticas resultantes pueden optimizarse, por ejemplo, con respecto a la bioadhesión, la viscosidad y la capacidad de pulverización. Por ejemplo, mPEG 350, en una concentración equivalente a la de PEG 200, todavía puede solubilizar un agente terapéutico pero la composición resultante tiene una viscosidad menor. Como resultado, esta sustitución tiene un efecto sorprendentemente positivo sobre la capacidad de pulverización en comparación con PEG 200 de menor peso molecular, que es importante cuando la formulación ha de pulverizarse.

B. Agente terapéutico

30 La composición farmacéutica de la invención comprende uno o más agentes terapéuticos (también denominados sustancias biológicamente activas) en la que el agente terapéutico es una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 Los excipientes de alcoxi-polietilenglicol son sorprendentemente capaces de solubilizar y suministrar una amplia diversidad de agentes terapéuticos hidrófilos e hidrófobos. Los fármacos hidrófobos tienen poca o ninguna solubilidad en agua. Se entiende que los excipientes descritos en el presente documento pueden utilizarse para solubilizar agentes terapéuticos que tengan una solubilidad en agua de menos de aproximadamente 1,0 mg/ml, menos de aproximadamente 0,5 mg/ml, menos de aproximadamente 0,3 mg/ml o menos de aproximadamente 0,1 mg/ml o menos de aproximadamente 0,01 mg/ml, a pH 7 y 20 °C. Dichos agentes terapéuticos pueden ser cualesquier agentes que tengan valor terapéutico o de otro tipo cuando se administran a un mamífero, por ejemplo, un ser humano y pueden incluir moléculas orgánicas (por ejemplo, fármacos de molécula pequeña que tienen un peso molecular de menos de 1.500 g/mol o menos de 500 g/mol), proteínas, péptidos, inmunógenos (por ejemplo, vacunas, citocinas, etc.), nutrientes y cosméticos (productos cosmeceúticos).

45 En ciertas realizaciones, el agente terapéutico es un agente analgésico, un agente antiinflamatorio, un agente antiarrítmico, un agente antiasmático, un agente antibacteriano, un agente antiviral, un anticoagulante, un antidepresivo, un antidiabético, un antiepiléptico, un agente antifúngico, un agente antihipertensivo, un antimalárico, un agente antimigrañoso, un agente antimuscarínico, un agente antineoplásico, un inmunosupresor, un agente antiprotozoario, un agente antitiroideo, un agente ansiolítico, un sedante, un agente hipnótico, un agente neuroléptico, un betabloqueante, un agente inotrópico cardíaco, un corticoesteroide, un agente diurético, un agente antiparkinsoniano, un agente gastrointestinal, un antihistamínico, un antagonista de receptores de histamina, un agente regulador de lípidos, un relajante muscular, un nitrato y otro agente antianginoso, un agente nutricional, un analgésico opioide, hormona sexual, estimulante, citocina, peptidomimético, péptido, proteína, toxoide, suero, anticuerpo, vacuna, nucleósido, nucleótido, ácido nucleico y ácido peptidil-nucleico.

55 Los ejemplos no limitantes específicos de agentes terapéuticos hidrófobos que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos representativos, así como sus sales, isómeros, ésteres, éteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo: (1) analgésicos y agentes antiinflamatorios, tales como, aloxiprina, auranofina, azapropazona, benorilato, capsaicina, celecoxib, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, leflunomida, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, rofecoxib, sulindaco, tetrahidrocannabinol, tramadol y trometamina; (2) agentes antiarrítmicos, tales como, HCl de amiodarona, disopiramida, acetato de flecainida y sulfato de quinidina; (3) agentes antiasmáticos, tales como, zileutón, zafirlukast, montelukast y salbutamol; (4) agentes antibacterianos, tales como, baclofeno, benzatina penicilina, cinoxacina, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, furazolidona,

grepafloxacin, imipenem, levofloxacin, lorfloxacin, HCl de moxifloxacin, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, norfloxacin, ofloxacin, rifampicina, rifabutina, rifapentina, esparfloxacin, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim y trovafloxacin; (5) agentes antivirales, tales como, abacavir, amprenavir, delavirdina, efavirenz,
 5 indinavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir y estavudina; (6) anticoagulantes, tales como, cilostazol, clopidogrel, dicumarol, dipiridamol, nincumalona, oprelvecina, fenindiona, ticlopidina y tirofiban; (7) antidepresivos, tales como amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, HCl de maprotilina, HCl de mianserina, HCl de nortriptilina, HCl de paroxetina, HCl de sertralina, HCl de trazodona, maleato de trimipramina y HCl de venlafaxina; (8) antidiabéticos, tales como, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida,
 10 glimepirida, miglitol, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida y troglitazona; (9) antiepilépticos, tales como HCl, beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, felbamato, fosfenitoína de sodio, lamotrigina, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbital, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiama, tiagabina, topiramato, ácido valproico y vigabatrina; (10) agentes antifúngicos, tales como, anfotericina, HCl de butenafina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol,
 15 fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, oxiconazol, HCl de terbinafina, terconazol, tioconazol y ácido undecenoico; (11) agentes antihipertensivos, tales como, amlodipino, benidipino, benazepril, candesartán, captopril, darodipino, HCl de diliazem, diazóxido, HCl de doxazosina, enalapril, eprosartán, mesilato de losartán, felodipino, fenoldopam, fosenopril, acetato de guanabenz, irbesartán, isradipino, lisinopril, minoxidil, HCl de nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, HCl de fenoxibenzamina, HCl de prazosina, quinapril, reserpina, HCl de terazosina, telmisartán y valsartán; (12)
 20 antimaláricos, tales como, amodiaquina, cloroquina, HCl de clorproguanil, HCl de halofantrina, HCl de mefloquina, HCl de proguanil, pirimetamina y sulfato de quinina; (13) agentes antimigrañosos, tales como, mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, frovatriptán, maleato de metisergida, HCl de naratriptán, malato de pizotilina, benzoato de rizatriptán, succinato de sumatriptán, zolmitriptán y; (14) agentes antimuscarínicos, tales como, atropina, HCl de benzhexol, biperideno, HCl de etopropazina, hiosciamina, HCl de oxifenciclina y tropicamida; (15) agentes inmunosupresores y antineoplásicos, tales como, aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, bicalutamida, bisantreno, busulfán, camptotecina, clorambucilo, ciclosporina, dacarbazina, elipticina, estramustina, etopósido, irinotecán, lomustina, melfalán, mercaptopurina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona,
 25 micofenolato de mofetilo, nilutamida, paclitaxel, HCl de procarbazona, sirolimus, tacrolimus, citrato de tamoxifeno, tenipósido, testolcatona, HCl de topotecán y citrato de toremifeno; (16) agentes antiprotozoarios, tales como, atovacuona, benznidazol, clioquinol, decoquinato, diiodohidroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furazolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol y tinidazol; (17) agentes antitiroideos, tales como, carbimazol, paracalcitol y propiltiouracilo; antitusivos, tales como, benzonatato; (18) ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolepticos, tales como, alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol,
 35 brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clorprotixeno, clonazepam, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunarisona, flunitrazepam, triflupromazina, decanoato de flupentixol, decanoato de flufenazina, flurazepam, gabapentina, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, mesoridazina, metacualona, metilfenidato, midazolam, molindona, nitrazepam, olanzapina, oxazepam, pentobarbital, pimozida, perfenazina, proclorperazina, pseudoefedrina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, temazepam, tioridazina, triazolam, zolpidem, zopiclona y; (19)
 40 betabloqueantes, tales como, acebutolol, alprenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol y propranolol; (20) agentes inotrópicos cardíacos, tales como, amrinona, digoxina, digoxina, enoximona, lanatósido C y medigoxina; (21) un corticoesteroide, tal como, beclometasona, betametasona, budesonida, acetato de cortisona, desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona; (22) diuréticos, tales como, la acetazolamida, amilorida, bendroflumetiazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, metolazona, espironolactona y triamtereno; (23) agentes antiparkinsonianos, tales como, mesilato de bromocriptina, maleato de lisurida, pramipexol, HCl de ropinirol y tolcapona; (24) agentes gastrointestinales, tales como bisacodilo,
 45 cimetidina, cisaprida, HCl de difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, mesalazina, nizatidina, omeprazol, HCl de ondansetrón, rabeprazol de sodio, HCl de ranitidina y sulfasalazina; (25) antihistamínicos y antagonistas de receptores de histamina, tales como, acrivastina, astemizol, clorfeniramina, cinarizina, cetirizina, fumarato de clemastina, ciclizina, HCl de ciproheptadina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, fexofenadina, HCl de flunarizina, loratadina, HCl de meclizina, oxatomida y terfenadina; (26) agentes reguladores de lípidos, tales como, atorvastatina, bezafibrato, cerivastatina, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, gemfibrozilo, pravastatina, probucol y simvastatina; (27) relajantes musculares, tales como, dantroleno de sodio y HCl de tizanidina; (28)
 50 nitratos y otros agentes antianginosos, tales como, nitrato de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida y tetranitrato de pentaeritritol; (29) agentes nutricionales, tales como, calcitriol, carotenos, dihidrotaquisterol, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, fitonadiol, vitamina A, vitamina B₂, vitamina D, vitamina E y vitamina K; (30) analgésicos opioides, tales como, codeína, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, fentanilo, meptazinol, metadona, morfina, hidromorfona, nalbufina y pentazocina; (31) hormonas sexuales, tales como, el citrato de clomifeno, acetato de cortisona, danazol, deshidroepiandrosterona, etinilestradiol, finasterida, fludrocortisona, fluoximesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, rimexolona, estanozolol, estilbestrol, testosterona y tibolona; y (32) estimulantes, tales como, anfetamina, dexanfetamina,
 55 dexfenfluramina, fenfluramina y mazindol; y otros, tales como, becaperlina, HCl de donepezilo, L-tiroxina, metoxaleno, verteporfina, fisostigmina, piridostigmina, HCl de raloxifeno, HCl de sibutramina, citrato de sildenafil,

tacrina, HCl de tamsulosina y tolterodina.

Ciertos agentes terapéuticos hidrófobos de ejemplo incluyen citrato de sildenafil, amlodipino, tramadol, celecoxib, rofecoxib, oxaprozina, nabumetona, ibuprofeno, terbinafina, itraconazol, zileutón, zafirlukast, cisaprida, fenofibrato, tizanidina, nizatidina, fexofenadina, loratadina, famotidina, paricalcitol, atovacuona, nabumetona, alprazolam, bromazepam, clorpromazina, clonazepam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pseudoefedrina, temazepam, triazolam, zolpidem, zopiclona, el tetrahidrocannabinol, testosterona, acetato de megestrol, repaglinida, la progesterona, rimexolona, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, tenipósido, paclitaxel, pseudoefedrina, troglitazona, rosiglitazona, finasterida, vitamina A, vitamina D, vitamina E y sales, isómeros y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se debe apreciar que la lista de agentes terapéuticos hidrófobos y sus clases terapéuticas es meramente ilustrativa. Se entiende, que también pueden utilizarse mezclas de agentes terapéuticos hidrófobos cuando se desee.

Una ventaja de utilizar alcoxi-polietilenglicol como excipiente en la composición farmacéutica es que, por ejemplo, sustancias muy lipófilas, tales como, lorazepam, midazolam, clonazepam, alprazolam y otros compuestos que pertenecen a las benzodiazepinas, así como sustancias hidrosolubles, por ejemplo, péptidos y proteínas, tales como, las hormonas pancreáticas, pueden solubilizarse en un volumen clínicamente pertinente (por ejemplo, 25-300 µl) para el suministro a un sujeto humano. A modo de comparación, las dosis clínicamente pertinentes de midazolam, lorazepam, alprazolam, diazepam y clonazepam tendrían que disolverse en al menos 5 ml de agua.

Aunque los excipientes de alcoxi-polietilenglicol son particularmente útiles para el suministro de agentes hidrófobos, también puede utilizarse alcoxi-polietilenglicol para suministrar diversos agentes terapéuticos hidrófilos. Los alcoxi-polietilenglicoles, en ciertas circunstancias, pueden prolongar la duración del agente terapéutico en el sitio de absorción aumentando de este modo la cantidad de agente suministrado en última instancia. Los agentes terapéuticos hidrófilos ilustrativos incluyen fármacos hidrófilos (por ejemplo, fármacos no peptídicos convencionales), macromoléculas hidrófilas, tales como, citocinas, péptidos, proteínas, peptidomiméticos, toxoides, sueros, anticuerpos, vacunas, nucleósidos, nucleótidos, ácidos nucleicos y material genético. El agente terapéutico hidrófilo puede administrarse solo o en combinación con otros agentes, por ejemplo, un agente terapéutico hidrófobo analizado anteriormente en el presente documento o un segundo agente terapéutico hidrófilo diferente.

Sin limitación, los agentes terapéuticos hidrófilos de ejemplo que pueden suministrarse utilizando las composiciones y métodos de la presente invención, incluyen los siguientes compuestos, así como sus sales, isómeros, ésteres, éteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo: acarbose; aciclovir; acetilcisteína; cloruro de acetilcolina; alatrofloxacino; alendronato; alglucerasa; clorhidrato de amantadina; ambenomio; amifostina; ácido aminocaproico; factor antihemofílico (humano); factor antihemofílico (porcino); factor antihemofílico (recombinante); aprotinina; asparraginas; atenolol; besilato de atracurio; azitromicina; aztreonam; vacuna BCG; bacitracina; becalermína; belladona; clorhidrato de bepridilo; sulfato de bleomicina; calcitonina humana; calcitonina de salmón; carboplatino; capecitabina; sulfato de capreomicina; nafato de cefamandol; cefazolina de sodio; clorhidrato de cefepima; cefixima; cefonicida de sodio; cefoperazona; cefotetán disódico; cefotaxima; cefoxitina de sodio; ceftizoxima; ceftriaxona; cefuroxima axetilo; cefalexina; cefapirina de sodio; vacuna del cólera; gonadotropina coriónica; cidofovir; cisplatino; cladribina; bromuro de clidinio; clindamicina y derivados de clindamicina; ciprofloxacino; clondronato; colistimetato de sodio; sulfato de colistina; corticotropina; cosintropin; cromalina de sodio; citarabina; daltaperin de sodio; danaproide; deforoxamina; denileukin diftotox; desmopresina; diatrizoato de meglumina y diatrizoato de sodio; dicitomina; didanosina; clorhidrato de dopamina; dornasa alfa; cloruro de doxacurio; doxorubicina; editronato disódico; elanaprilat; encefalina; enoxacina; enoxaprina de sodio; efedrina; epinefrina; alfa epoetina; clorhidrato de esmol; Factor IX; famciclovir; fludarabina; fluoxetina; foscarnet de sodio; ganciclovir; factor estimulante de colonias de granulocitos; factor estimulante de granulocitos y macrófagos; hormonas de crecimiento (humana o bovina); gentamicina; glucagón; glicopirrolato; hormona liberadora de gonadotropina y análogos sintéticos de la misma; GnRH; gonadorelina; grepafloxacino; vacuna conjugada de haemophilus B; vacuna contra el virus de la hepatitis A inactivada; vacuna contra el virus de la hepatitis B inactivada; heparina de sodio; sulfato de indinavir; vacuna contra el virus de la influenza; interleucina-2; interleucina-3; insulina humana; insulina porcina; insulina NPH; insulina aspart; insulina glargina; insulina detemir; interferón-α; interferón-β; bromuro de ipratropio; isofosfamida; vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa; leucovorina de calcio; acetato de leuprolida; levofloxacino; lincomicina y derivados de la lincomicina; lobucavir; lomefloxacino; loracarbef; manitol; vacuna contra el virus del sarampión; la vacuna meningocócica; menotropinas; bromuro de mefenzolato; mesalmina; metanamina; metotrexato; metescopolamina; clorhidrato de metformina; metoprolol; mezocilina de sodio; cloruro de mivacurio; vacuna contra el virus de las paperas; nedocromilo de sodio; bromuro de neostigmina; metil sulfato de neostigmina; neotintina; norfloxacino; acetato de octreótido; olpadronato; oxitocina; pamidronato disódico; bromuro de pancuronio; paroxetina; pefloxacina; isetionato de pentamidina; pentostatina; pentoxifilina; periciclovir; pentagastrina; mesilato de fentolamina; fenilalanina; salicilato de fisostigmina; vacuna contra la peste; piperacilina de sodio; factor de crecimiento humano derivado de plaquetas; vacuna neumocócica polivalente; vacuna antipoliomielítica (viva o inactivada); sulfato de polimixina B; cloruro de pralidoxima; pramintida; pregabalina; propofenona; bromuro de propantelina; bromuro de piridostigmina; vacuna contra la rabia; residronato; ribavirina; clorhidrato de rimantadina; vacuna contra el rotavirus; xinafoato de salmeterol; sincalida; vacuna contra la viruela; solatol; somatostatina; esparfloxacino; espectinomina; estavudina; estreptoquinasa; estreptoquinasa; succinilcolina; clorhidrato de tacrina; sulfato de terbutalina; tiotepa; ticarcilina; tiludronato; timolol; activador del plasminógeno de

tipo tisular; TNFR:Fc; TNK-tPA; trandolapril; gluconato de trimetrexato; trospectinomicina; trovafloxacin; cloruro de tubocurarina; factor de necrosis tumoral; vacuna contra la fiebre tifoidea viva; urea; uroquinasa; vancomicina; valaciclovir; vacuna contra el virus de la varicela viva; vasopresina y derivados de vasopresina; bromuro de vecuronio; vinblastina; vincristina; vinorelbina; warfarina de sodio; vacuna contra la fiebre amarilla; zalcitabina; zanamivir; zolendronato; y zidovudina.

Otros agentes terapéuticos que pueden administrarse en esta formulación pueden comprender hormonas suprarrenales, corticoesteroides y derivados, tales como, ACTH y análogos de la misma, teracosactrina, alsactida, cortisona, alcohol de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, terbutato de prednisolona, 9-alfa-fluoroprednisolona, acetónido de triamcinolona, fosfato de dexametasona, flurisolida, pivalato de toxicorol; anorexígenos, tales como HCl de benzfetamina, HCl de clorfentermina; antibióticos, tales como, HCl de tetraciclina, tirotricina, cefalosporina, aminoglucósidos, estreptomina, gentamicina, leucomicina, penicilina y derivados; agentes antialérgicos; anticuerpos, tales como, anticuerpos monoclonales o policlonales; agentes anticolinérgicos; antidepresivos, tales como, HCl de amitriptilina, HCl de imipramina; antieméticos, tales como, neurolepticos, por ejemplo, metopimazina, antieméticos que tienen un efecto regulador sobre la motilidad intestinal, tales como, domperidona; agentes antihistamínicos y agentes histamínicos, tales como, HCl de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, histamina, maleato de profenpiridamina, maleato de clorprofenpiridamina, cromoglicato disódico, meclizina; agentes antihipertensivos, tales como HCl de clonidina; agentes antiinflamatorios (enzimáticos), tales como, quimotripsina, bromelina serratiopeptidasa; agentes antiinflamatorios (no esteroideos), tales como, acetaminofeno, aspirina, aminopirina, fenilbutazona, colchicina, probenecid; agentes antiinflamatorios (esteroideos), tales como, fluticasona, prednisolona, acetónido de triamcinolona; agentes antineoplásicos, tales como, actinomicina C; antisépticos, tales como, HCl de clorhexidina, hexilresorcinol, cloruro de decualinio, etacridina; expectorantes antitusivos (agentes asmáticos), tales como, cromoglicato de sodio, HCl de isoproterol; agentes antivirales y antineoplásicos, tales como interferones (tales como interferón alfa-2 para el tratamiento de resfriados comunes), benzoato de fenil-p-guanidino, enviroxima, etc.; agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, tales como, HCl de propanolol; factores sanguíneos, tales como, el factor VII, el factor VIII; agentes controladores del metabolismo óseo, tales como, la vitamina D₃; broncodilatadores, tales como, HCl de clenbuterol, mesilato de bitolterol; cardiotónicos como digitalis; hormonas, fármacos y derivados reguladoras cardiovasculares, tales como, antagonistas de bradiceptina, péptido atrial natriurético y derivados, tales como, hidralazina, antagonista de la angiotensina II, nitroglicerina, propranolol, rosilato de clorofilio; agentes quimioterápicos, tales como, sulfatiazol, nitrofurazona; estimulantes del SNC, tales como, lidocaína, cocaína; corticoesteroides, tales como, laticortona, hidrocorticeona, acetónido de fluocinolona, triamcinolona; enzimas, tales como, cloruro de lisozima, dextranasa; hormonas y derivados gastrointestinales, tales como, secretina, sustancia P; hormonas hipotalámicas y derivados, tales como, LHRH y análogos (tales como nafarelina, buserelina, zolidex), TRH (hormona liberadora de tirotrina); hipotensivos; anestésicos locales, como por ejemplo, benzocaína; agentes para el tratamiento de la migraña, tales como, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, pizotizina; hormonas pancreáticas y derivados, tales como, insulina (formas hexaméricas/diméricas/monoméricas); parasimpaticomiméticos, tales como, nicotina, metacolina; parasimpatolíticos, tales como, escopolamina, atropina, ipratropio; sustancias para la enfermedad de Parkinson, tales como, apomorfina; hormonas hipofisarias y derivados, tales como, la hormona del crecimiento (por ejemplo, humana), vasopresina y análogos (DDAVP, lipresina); prostaglandinas, tales como, PGA y sus de la misma, PGE₁ y derivados de la misma, PGE₂ y derivados de la misma, PGF₁ y derivados de la misma, dinoprost trometamol; inhibidores de la proteasa, tales como, citrato o α₁-antitripsina; hormonas sexuales, tales como, etinilestradiol, levonorgestrel, FSH, LH, LTH, estradiol-17-beta, noretindrona; simpaticomiméticos, tales como, fenilefrina, xilometazolina, tramazolina, dopamina, dobutamina; inductores del sueño, tales como granisetron y ramelteon, tranquilizantes, tales como, brotizolam, camazepam, ácido clorazépico, Cloxazolam, deslorazepam, estazolam, loflazepato de etilo, fludiazepam, flutazolam, halazepam, haloxazolam, ketazolam, loprazolam, lormetazepam, nimetazepam, nitrazepam, nordiazepam, oxazepam, pinazepam, prazepam, temazepam, tetrazepam, tofisopam; vacunas, tales como, vacunas contra el SIDA, el virus de la parainfluenza, la polio, el rinovirus de tipo 13, el virus respiratorio sincitial; vasoconstrictores, tales como, HCl de fenilefrina, HCl de tetrahidrozolina, nitrato de nafazolina, HCl de oximetazolina, HCl de tramazolina; vasodilatadores, tales como, HCl de papaverina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Ciertas formulaciones de ejemplo que comprenden alcoxi-poli(etilenglicol) también comprenden uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo que consiste en fármacos peptídicos, tales como, oxitocina, vasopresina (desmopresina), insulina, calcitonina, elcatonina, cianocobalamina B₁₂ y en proteínas similares al glucagón 1 (GLP-1) y pequeñas moléculas orgánicas, tales como, dinoprostona, misoprostol, apomorfina, fentanilo, metoclopramida, butorfanol y midazolam

C. Otros excipientes

Se entiende que las composiciones de la invención, además del alcoxi-poli(etilenglicol) y el agente terapéutico, pueden comprender una serie de otros excipientes conocidos por los expertos en la materia, incluyendo promotores de la absorción, agentes tampón, polímeros absorbentes de agua, alcoholes, lípidos, agentes de control de la presión osmótica, agentes de control del pH, conservantes, propulsores, tensioactivos, inhibidores enzimáticos, excipientes para ajustar el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) y estabilizantes.

Los tensioactivos de ejemplo incluyen, por ejemplo, nonoxinol, octoxinol, tweens, spans, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán. Los promotores de la absorción de ejemplo incluyen, por ejemplo, sales biliares y derivados de las mismas, ácido fusídico y derivados del mismo, ácido oleico, lecitina, lisolectinas, dodecanoilo de fosfatidilcolina (DDPC), monododecanoato de sacarosa, n-dodecil-β-D-maltopiranosido, pectina, quitosano, α-, β- y γ-ciclodextrinas y derivados de los mismos, glicéridos caprílicos/cápricos pegilados y derivados de los mismos, tales como, Softigen y Labrasol. Los polímeros absorbentes de agua de ejemplo incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio que varía de 200 a 7500, propilenglicol o mezclas de los mismos o etilenglicoles individuales tales como tetraetilenglicol y pentaetilenglicol. Los alcoholes de ejemplo incluyen, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico. Los lípidos de ejemplo incluyen, por ejemplo, aceite vegetal, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, monoglicéridos, diglicéridos, mono/diglicéridos, mono/di/triglicéridos. Los agentes de control de la presión osmótica de ejemplo incluyen, por ejemplo, glicerol, dextrosa, maltosa, sacarosa, manitol, xilitol, diversas sales (por ejemplo, cloruro de sodio). Los agentes de control del pH de ejemplo incluyen, por ejemplo, tampones, ácidos (por ejemplo, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido acético). Los conservantes de ejemplo incluyen, por ejemplo, paraoxibenzoato de metilo, alcohol fenil etílico o ácido benzoico. Los propulsores de ejemplo incluyen, por ejemplo, butano o el desplazamiento de aire, tal como con nitrógeno. Los excipientes de ajuste del HLB de la formulación incluyen, por ejemplo, Tween 20, 25, 40, 45, 65, 85, Span 20-80, Brij 30 a 98, goma arábiga. Los inhibidores enzimáticos de ejemplo incluyen, por ejemplo, aprotinina y otros inhibidores de la peptidasa, fluorofosfato de diisopropilo (DFP), carbopol. Los estabilizantes de ejemplo incluyen, por ejemplo, ciclodextrinas.

Aunque se entiende que los alcoxi-polietilenglicoles descritos en el presente documento, por ejemplo, metoxi-polietilenglicol, pueden solubilizar agentes terapéuticos poco solubles, en ciertas circunstancias, puede ser útil incluir compuestos adicionales que mejoren la solubilidad del agente terapéutico. Los ejemplos de dichos solubilizantes incluyen, por ejemplo, alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos y los isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetil isosorbida, polietilenglicol, propilenglicol, glicéridos mono/di-caprílicos/cápricos pegilados, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas (por ejemplo, α-, β- o γ-ciclodextrinas) y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000 o de éter de PEG de alcohol tetrahidrofurfurílico (glucofurool, disponible en el mercado de BASF con el nombre comercial Tetraglycol); tensioactivos, tales como, lauril sulfato de sodio, ácido oleico, ácido linoleico, monooleína, lecitina, lisolectina, desoxicolato, taurodesoxicolato, glucoquenodesoxicolato, polioxietileno X-lauril éter, donde X es de 9 a 20, tauro-24,25-dihidrofusidato de sodio, éter de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitano, p-t-octifenoxipolioxietileno, N-lauril-β-D-maltopiranosido, 1-dodecilazacicloheptan-2-azona; amidas, tales como, 2-pirrolidona, 2-piperidona, caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres, tales como, propionato de etilo, citrato de tributilo, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol, caprolactona e isómeros de la misma, valerolactona e isómeros de la misma, β-butirolactona e isómeros de la misma; y otros solubilizantes conocidos en la técnica, tales como dimetil acetamida, dimetil isosorbida (Arlasolve DMI (IC1)), N-metil pirrolidonas (Pharmasolve (ISP)), monoctanoína y dietilenglicol monoetil éter (disponible de Gattefosse con el nombre comercial Transcutol).

Los solubilizantes adicionales preferidos incluyen triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, caprilato de etilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-1000, PEG 300, PEG 400, Transcutol y dimetil isosorbida, sorbitol, glicerol, triacetina, glucofurool y propilenglicol. Normalmente, el agente solubilizante, si está presente, está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % (p/v) a aproximadamente el 50 % (p/v), de aproximadamente el 1 % (p/v) a aproximadamente el 40 % (p/v) o de aproximadamente el 2 % (p/v) a aproximadamente el 25 % (p/v). Además, la composición farmacéutica líquida puede comprender agua, por ejemplo, de aproximadamente el 2 % (v/v) a aproximadamente el 99 % (v/v), de aproximadamente el 10 % (v/v) a aproximadamente el 95 % (v/v) o de aproximadamente el 20 % (v/v) a aproximadamente el 90 % (v/v), de la composición líquida.

Como se ha analizado, la composición puede comprender un conservante. Además o como alternativa, la composición puede esterilizarse. La esterilización puede conseguirse mediante la esterilización por filtración, la esterilización en autoclave, la exposición a radiación ionizante, por ejemplo, la radiación gamma, la irradiación UV y la esterilización química. En una realización, la composición estéril tiene un nivel de garantía de esterilidad de al menos aproximadamente 10^3 . Las composiciones líquidas resultantes preferentemente son estables a temperatura ambiente, de manera que menos del 5 %, el 4 %, el 3 %, el 2 % o el 1 % en peso del agente terapéutico se degrada después del almacenamiento durante 30 días o, más preferentemente, 6 meses, a 20 °C.

Además, las formulaciones también pueden incluir un edulcorante o agente aromatizante. Los edulcorantes o agentes aromatizantes de ejemplo incluyen, por ejemplo, jarabe de goma arábiga, acesulfame de potasio, anetol, aceite de anís, elixir aromático, aspartamo, benzaldehído, elixir de benzaldehído, ciclodextrinas, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semillas de cardamomo, licor de cardamomo, tintura de cardamomo, zumo de cereza, jarabe de cereza, canela, aceite de canela, agua de canela, ácido cítrico, jarabe de ácido cítrico, aceite de clavo, cacao, jarabe de cacao, aceite de cilantro, dextrosa, Eriodictyon, extracto fluido de Eriodictyon, jarabe de

Eriodictyon, extractos aromáticos, acetato de etilo, etil vainillina, aceite de hinojo, jengibre, extracto fluido de jengibre, oleoresina de jengibre, glucosa, azúcar, maltodextrina, glicerina, regaliz, elixir de regaliz, extracto de regaliz, extracto de regaliz, extracto puro fluido de regaliz, jarabe de regaliz, miel, elixir isoalcohólico, aceite de lavanda, aceite de limón, tintura de limón, maltodextrina, maltosa, manitol, salicilato de metilo, mentol, aceite de nuez
 5 moscada, naranja amarga, elixir, naranja amarga, aceite, aceite de flor de naranja, agua de flor de naranja, aceite de naranja, piel de naranja, amarga, dulce de piel de naranja, tintura, licor de naranja, jarabe de naranja, menta, aceite de menta, alcohol de menta, agua de menta, alcohol feniletílico, zumo de frambuesa, jarabe de frambuesa, aceite de romero, aceite de rosas, agua de rosas, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, jarabe de zarzaparrilla, compuesto de zarzaparrilla, solución de sorbitol, hierbabuena, aceite de hierbabuena, sacarosa, sucralosa, jarabe,
 10 aceite de tomillo, bálsamo de tolú, jarabe de bálsamo de tolú, aceite de gaulteria, vainilla, tintura de vainilla, vainillina, jarabe de cereza silvestre, xilitol o combinaciones de los mismos.

Además, las formulaciones opcionalmente pueden contener agentes de enmascaramiento del sabor. Los agentes de enmascaramiento de ejemplo incluyen, por ejemplo, ciclodextrinas, emulsiones de ciclodextrina, partículas de
 15 ciclodextrina, complejos de ciclodextrina o combinaciones de los mismos.

La lista anterior de excipientes y aditivos no está de ninguna manera completa y se entiende que un experto habitual en la materia puede elegir otros excipientes y aditivos de la lista GRAS (generalmente reconocidos como seguros, por sus siglas en inglés) de productos químicos utilizados en las preparaciones farmacéuticas y los que se admiten
 20 actualmente en formulaciones tópicas y parenterales.

Las composiciones líquidas de ejemplo de la invención contienen, por ejemplo, el principio activo (por ejemplo, midazolam), del 40 % (v/v) al 70 % (v/v) de metoxi-polietilenglicol (por ejemplo, mPEG 350), del 0 % (v/v) al 20 % (v/v) de polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400), del 0 % (v/v) al 10 % (v/v) de propilenglicol y del 0 % (v/v) al 5 % (v/v)
 25 de etanol. Otras composiciones líquidas de ejemplo de la invención contienen, por ejemplo, el principio activo disuelto en del 50 % (v/v) al 70 % (v/v) de mPEG 350, del 1 % (v/v) al 4 % (v/v) de propilenglicol y del 1 % (v/v) al 4 % (v/v) de etanol.

Se entiende que la elección y las cantidades de cada uno de los agentes terapéuticos, alcoxi-polietilenglicol y otros excipientes combinados para producir las composiciones de la invención dependerán del uso en última instancia de la composición y de la terapia prevista y el modo de administración. Cuando las composiciones líquidas, en última instancia, se administran a un paciente, la cantidad de un excipiente dado, a menos que las circunstancias dicten lo contrario, preferentemente se limita a una cantidad bioaceptable, que se determina fácilmente por un experto en la materia. Además, se entiende que las composiciones líquidas de la invención pueden formularse utilizando técnicas
 30 conocidas para los expertos en la materia. Puede encontrarse un análisis a fondo de las formulaciones y la selección de vehículos farmacéuticamente aceptables, estabilizantes, etc., por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18a ed.), Mack Publishing Company, Eaton, PA.

Aunque el agente terapéutico y el alcoxi-polietilenglicol se combinan en las formulaciones líquidas de la invención, no están unidos covalentemente entre sí. En ciertas realizaciones, las formulaciones líquidas de la invención están libres o están sustancialmente libres de quitosano. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención pueden prepararse en forma de polvo.
 40

II. Modos de administración y farmacocinética

Las composiciones de la invención son particularmente útiles en el suministro de uno o más agentes terapéuticos a una membrana mucosa o la piel de un mamífero, por ejemplo, un ser humano. La membrana mucosa a la que se administra la preparación farmacéutica de la invención puede ser cualquier membrana mucosa del mamífero a la que el agente terapéutico haya de aplicarse, por ejemplo, la nariz (por ejemplo, a través de una membrana nasal), la vagina, el ojo (por ejemplo, a través de una membrana ocular), el oído (por ejemplo, a través de una membrana timpánica), la boca (por ejemplo, a través de la membrana bucal), los pulmones (por ejemplo, a través de la membrana pulmonar) o el recto (por ejemplo, a través de la membrana rectal). Las composiciones son particularmente útiles en el suministro de un agente terapéutico a la mucosa de la nariz, la boca (bucal, lingual, sublingual o para el paladar duro) o la vagina.
 50

Se entiende que las composiciones de la invención son particularmente útiles en la administración intranasal de un agente terapéutico. Cuando la composición se aplica a la mucosa nasal, el volumen de la composición farmacéutica aplicada normalmente está en el intervalo de 1 a 1000 µl, preferentemente no más de 700 µl, más preferentemente 50-150 µl por orificio nasal y mucho más preferentemente aproximadamente 100 µl/fosa nasal.
 55

Se entiende que cuando se administra por vía intranasal, las composiciones se suministran a través de un dispositivo de pulverización que produce un penacho de gotitas de pulverización que entran en contacto la mucosa nasal. Se contempla que las composiciones puedan administrarse utilizando dispositivos de pulverización disponibles en el mercado disponibles de, por ejemplo, Pfeiffer of America, Princeton, NJ; Valois of America, Inc., Greenwich, CT; o Becton Dickinson, Franklin Lakes, Nueva Jersey. Además, estos dispositivos son fácilmente manejables por el paciente o el asistente y dejan poco o nada de formulación residual en el dispositivo después de
 60

su uso.

Dichos dispositivos pueden llenarse con cantidades de dosis individuales o múltiples de la formulación deseada. El recipiente que contiene la composición farmacéutica y sus medios de estanqueidad son esterilizables. Al menos las partes del dispositivo que están en contacto con la composición farmacéutica deben fabricarse y ensamblarse en una configuración que pueda esterilizarse. Se describen dispositivos de suministro de ejemplo con una o más dosis unitarias, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. N.º 4.946.069; 5.307.953; 6.948.492; y 6.446.839. Los dispositivos individuales pueden envasarse, esterilizarse y enviarse; como alternativa, la totalidad de los envases de transporte y almacenamiento pueden esterilizarse a la vez y los dispositivos pueden retirarse individualmente para la dispensación, sin afectar a la esterilidad de las unidades restantes.

El epitelio de la mucosa en la cavidad nasal está recubierto con muchos cilios similares a pelos que proporcionan un importante mecanismo de defensa contra el polvo, los alérgenos y los microorganismos inhalados. La semivida normal para las sustancias no absorbidas administradas a la cavidad nasal es de unos 15 minutos debido al aclaramiento mucociliar que retira las partículas extrañas y el exceso de moco hacia la faringe. Por esta razón, se prefiere que la absorción se produzca rápidamente y, preferentemente, a los 0,5 a 20 minutos. Sin embargo, en la presente invención debido a las propiedades bioadhesivas de la invención, la absorción preferida puede producirse a los 0,5 a 300 minutos (por ejemplo, para las vacunas y productos biológicos), preferentemente entre los 0,5 a 60 minutos (por ejemplo, para moléculas de gran tamaño) y más preferentemente entre los 0,5 y 20 minutos, por ejemplo, a los 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 minutos después de la administración. La composición puede formularse de manera que tras la administración a un sujeto, por ejemplo, a través de la administración intranasal al sujeto, el agente terapéutico tenga una concentración máxima ($T_{máx}$) en la sangre del sujeto a los 30, 25, 20, 15, 10, 8, 5, 3 o 2 minutos después de la administración del agente terapéutico.

Además de la administración a los seres humanos, las composiciones de la invención pueden utilizarse para suministrar el agente terapéutico a un animal, por ejemplo: animales domésticos, por ejemplo, perros, gatos, conejos y cobayas; y animales de granja, por ejemplo, caballos, ovejas, cerdos, vacas y pollos.

En toda la descripción, cuando las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados. De forma similar, cuando los procesos se describen como que tienen, incluyen o comprenden etapas del proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas del proceso citadas. Excepto cuando se indique lo contrario, el orden de las etapas u el orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes siempre que la invención siga siendo factible. Por otra parte, a menos que se indique lo contrario, pueden realizarse dos o más etapas o acciones simultáneamente.

Ejemplos

La invención se explica con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, que han de considerarse como ilustrativos y no han de interpretarse de manera que limiten el alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1 - Formulación de ejemplo que contiene lorazepam

En este Ejemplo, se disuelven 10 mg de lorazepam en 2 ml de mPEG 350 utilizando ultrasonidos para obtener una solución que contiene 5 mg/ml de lorazepam. Se administran 50 µl de la composición resultante en cada cavidad nasal de conejos machos blancos New Zealand mantenidos en posición supina durante la aplicación y después de un minuto después de la aplicación. Se utiliza una pipeta Eppendorf para cada aplicación. Después de la administración, se recogen entonces muestras de sangre de una vena marginal de la oreja a los 0, 2, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos y la concentración de lorazepam se determina mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Después, la farmacocinética de el suministro de lorazepam a través de la administración intranasal puede compararse con la farmacocinética de el suministro de lorazepam por administración intravenosa. Se contempla que la farmacocinética del lorazepam administrado por vía intranasal será comparable a la del lorazepam administrado por vía intravenosa.

Ejemplo 2 - Formulación de ejemplo que contiene midazolam

En este Ejemplo, se disuelven 10 mg de midazolam en 2 ml de mPEG 350 utilizando ultrasonidos para obtener una solución que contiene 5 mg/ml de midazolam. Se administran 50 µl de la composición resultante en cada cavidad nasal de conejos machos blancos New Zealand mantenidos en posición supina durante la aplicación y después de un minuto después de la aplicación. Después de la administración, se recogen entonces muestras de sangre de una vena marginal de la oreja a los 0, 2, 5, 10, 15, 30 y 60 minutos y la concentración de midazolam se determina mediante HPLC. Después, la farmacocinética de el suministro de midazolam a través de la administración intranasal puede compararse con la farmacocinética del suministro de midazolam por administración intravenosa. Se contempla que la farmacocinética del midazolam administrado por vía intranasal será comparable a la del midazolam administrado por vía intravenosa.

Ejemplo 3 - Farmacocinética de formulaciones de midazolam de ejemplo

Este ejemplo describe diversas formulaciones que contienen metoxi-polietilenglicol que muestran propiedades farmacocinéticas comparables a las de una formulación de control que contiene polietilenglicol y propilenglicol.

Además de tener propiedades farmacocinéticas comparables, las formulaciones de metoxi-polietilenglicol tenían una viscosidad menor que la formulación de control.

La Tabla 1 enumera la composición de una primera formulación de ensayo, la Tabla 2 enumera la composición de una segunda formulación de ensayo y la Tabla 3 enumera la composición de una formulación de control.

TABLA 1 - Formulación de ensayo 1 que contiene 50 mg/ml de midazolam base

Componente	Porcentaje de Final (% v/v)
mPEG 350	47
PEG 400	18
Propilenglicol	5
Etanol	7
Agua	21

TABLA 2 - Formulación de ensayo 2 que contiene 50 mg/ml de midazolam base

Componente	Porcentaje de final
mPEG 350	47
PEG 400	18
Propilenglicol	10
Polisorbato 80	0,1
Agua	22

TABLA 3 - Control que contiene 50 mg/ml de midazolam base

Componente	Porcentaje de Final (% v/v)
PEG 400	18
Propilenglicol	78
Hidroxitolueno butilado	0,01

Cada una de las formulaciones de ensayo y de control contenía 50 mg/ml de midazolam. Una vez hechas, se suministraron 5 mg de midazolam en 0,1 ml por vía intranasal a la fosa nasal derecha de cada perro (3 perros por serie) para cada formulación de forma cruzada. Se extrajo antes de la dosis de los perros y a las 0,03, 0,08, 0,16, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2 y 4 horas después de la administración, y la concentración de midazolam en la sangre se midió por HPLC. Las propiedades farmacocinéticas se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4 - Propiedades farmacocinéticas

Formulación	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ ml)	ABC _{última} (h*ng/ml)	ABC _{INF} (h*ng/ml)
Formulación de Ensayo 1	0,11 ± 0,05	2,220 ± 289	506 ± 94	508 ± 95
Formulación de Ensayo 2	0,05 ± 0,03	1,880 ± 682	399 ± 75	403 ± 76
Formulación de control	0,07 ± 0,03	2,350 ± 796	506 ± 72	509 ± 71

En la Tabla 4, C_{máx} se refiere a la concentración plasmática máxima, T_{máx} se refiere al tiempo para alcanzar la C_{máx}, ABC_{última} se refiere al área bajo la curva de concentración desde el tiempo cero hasta la última concentración plasmática medible y ABC_{INF} se refiere al área bajo la curva de concentración desde el tiempo cero hasta el infinito.

Los resultados demuestran que las formulaciones de ensayo, cuando se administran por vía intranasal a los perros, producen una farmacocinética comparable a la de la formulación de control. Las formulaciones de ensayo, sin embargo, tenían una viscosidad menor que las formulaciones de control. Una menor viscosidad se correlaciona con mejores características del patrón de pulverización.

Ejemplo 4 – Formulaciones de ejemplo adicionales que contienen metoxi-polietilenglicol

Este ejemplo describe el beneficio de incorporar metoxi-polietilenglicol en ciertas formulaciones intranasales. La Tabla 5 describe una formulación que contiene metoxi-polietilenglicol y PEG 400, la Tabla 6 describe una formulación que contiene metoxi-polietilenglicol sin PEG 400, la Tabla 7 describe una formulación que contiene metoxi-polietilenglicol sin PEG 400 (con etanol reducido) y la Tabla 8 describe una formulación de control que contiene PEG 400 pero no metoxi-polietilenglicol.

TABLA 5

Componente	Viscosidad (cP)	% (p/p)
Propilenglicol	40	5
PEG 400	80	18
mPEG 350	29	47
Etanol	-	6
Agua	1	18
Midazolam	-	7

TABLA 6

Componente	Viscosidad (cP)	% (p/p)
Propilenglicol	40	2
mPEG 350	29	64
Etanol	-	5
Agua	1	23
Midazolam	-	7

TABLA 7

Componente	75 mg de Midazolam/dosis (% p/p)	50 mg de midazolam/dosis (% p/p)	25 mg de midazolam/dosis (% p/p)
mPEG 350	64,8	64,8	64,8
Propilenglicol	2,0	2,0	2,0
Etanol	2,5	2,5	2,5
Agua	23,7	26,0	28,3
Alcohol fenetílico	0,025	0,025	0,025
Midazolam	6,9	4,6	2,3

5

TABLA 8 - Formulación de control (sin metoxi-polietilenglicol)

Componente	Viscosidad (cP)	% (p/p)
PEG 400	89	19
Propilenglicol	40	76
Hidroxitolueno butilado	-	0,01
Midazolam	-	5

La formulación de la Tabla 5 se preparó mezclando el propilenglicol, PEG 400, mPEG 350 y etanol. El midazolam se añadió entonces a la mezcla y, entonces, después de que el midazolam se hubiera disuelto tras la mezcla, se añadió el agua a la formulación. Las formulaciones de las Tablas 6 y 7 se prepararon como se indica a continuación. El midazolam se pesó en un recipiente y se añadió el etanol para humedecer el principio activo. Después de mezclar, se añadió aproximadamente el 65 % del mPEG 350 y la mezcla resultante se mezcló durante 2 minutos. A continuación, se añadió la fase orgánica adicional. El 35 % restante del mPEG 350 se mezcló con agua y el mPEG 350 diluido después se añadió gradualmente con agitación a la solución de midazolam hasta que se produjo una solución transparente. Se ensayaron la viscosidad de las formulaciones resultantes y los patrones de pulverización.

La viscosidad de las formulaciones resultantes se ensayó a 25 °C utilizando un viscosímetro (Brookfield DV-II PRO). Se descubrió que la viscosidad de la formulación de control sin metoxi-polietilenglicol (Tabla 8) era de aproximadamente 42 cP, mientras que se descubrió que la viscosidad de la formulación de ensayo de la Tabla 5 era de aproximadamente 30 cP y se descubrió que la viscosidad de la formulación de ensayo de la Tabla 6 era de aproximadamente 23 cP. La viscosidad reducida de las formulaciones de ensayo en relación con la formulación de control permitió la creación de patrones de pulverización más reproducibles.

Los patrones de pulverización producidos por las dos formulaciones de ensayo de las Tablas 5 y 6 se ensayaron utilizando un instrumento de visión de la pulverización Proveris. Se descubrió que los parámetros resultantes de los patrones de pulverización resultantes eran más reproducibles a medida que la viscosidad de la formulación se reducía.

Además, se administraron 100 µl de formulaciones de placebo (sin midazolam) correspondientes a las formulaciones establecidas en las Tablas 7 y 8 por vía intranasal a tres sujetos de ensayo sanos utilizando un dispositivo de pulverización disponible comercialmente de Pfeiffer. La formulación placebo correspondiente a la Tabla 7 que contenía metoxi-polietilenglicol tenía un sabor menos perceptible con relación a la formulación de placebo correspondiente a la Tabla 8.

Estos resultados en conjunto demuestran que el mPEG 350 es un excipiente adecuado para la administración nasal, por ejemplo, con midazolam.

Ejemplo 5 - Capacidad de pulverización de formulaciones que contienen metoxi-polietilenglicol

Este Ejemplo demuestra que las formulaciones a base de metoxi-polietilenglicol producen penachos de pulverización superiores con respecto al polietilenglicol. Se colocaron soluciones que contenían metoxi-polietilenglicol 350 (mPEG 350) al 100 % de Sigma-Aldrich Chemie GmbH (San Luis, MO, EE.UU.) y polietilenglicol 300 (PEG 300) al 100 % de Croda Chemicals Europe Ltd. (Goole, Reino Unido) en frascos Pfeiffer de 20 ml (Pfeiffer 34473) y se fijaron a ciertas bombas de Valois o Pfeiffer (véase la Tabla 8). Cada dispositivo de pulverización se colocó 25°cm por debajo de una hoja de papel absorbente y la capacidad de pulverización se midió como el diámetro a través del papel humedecido por la pulverización resultante. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

TABLA 9

Tipo de bomba	Formulación	Diámetro de pulverización (cm)
Pfeiffer 71514	PEG 300	2,0-3,2°cm
Pfeiffer 71514	mPEG 350	22-26°cm
Valois VP6/100	PEG 300	5,0-7,5°cm
Valois VP6/100	mPEG 350	15-21°cm

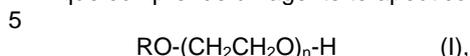
Los resultados muestran que existe una clara diferencia en la capacidad de pulverización de mPEG 350 en comparación con la de PEG 300. El ángulo de pulverización necesario no se consigue utilizando PEG 300, mientras que puede conseguirse un ángulo de pulverización clínicamente pertinente utilizando mPEG 350.

EQUIVALENTES

La invención que puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o las características esenciales de la misma. Las realizaciones anteriores, por tanto, han de considerarse, en todos los aspectos, ilustrativas más que limitantes de la invención descrita en el presente documento. El alcance de la invención, por tanto, se indica mediante las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior y todos los cambios que entren dentro del significado y el intervalo de equivalencia de las reivindicaciones tienen por objeto estar incluidos en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida formulada para la administración a través de una membrana mucosa nasal que comprende un agente terapéutico y un alcoxipolietilenglicol representado por la Fórmula I



en la que R es metilo; y

n es un número en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25, y

10 en donde el agente terapéutico es una benzodiazepina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente terapéutico tiene una solubilidad acuosa de menos de aproximadamente 0,3 mg/ml a pH 7 y 20 °C.

15 3. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicho agente terapéutico es midazolam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que n es 3-15.

20 5. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho agente terapéutico comprende de aproximadamente el 0,001 % (p/v) a aproximadamente el 20 % (p/v) de la composición.

25 6. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alcoxipolietilenglicol comprende de aproximadamente el 0,5 % (v/v) a aproximadamente el 70 % (v/v) de la composición.

30 7. La composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente agua.

35 8. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición está formulada de manera que tras la administración intranasal a un sujeto, el agente terapéutico tiene una concentración máxima (T_{máx}) en la sangre del sujeto a los 30 minutos después de la administración del agente terapéutico.

40 9. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición está formulada de manera que tras la administración intranasal a un sujeto, el agente terapéutico tiene una concentración máxima (T_{máx}) en la sangre del sujeto a los 10 minutos después de la administración del agente terapéutico.

10. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición tiene un pH en el intervalo de 4,5 a 8,5.