

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 504**

21 Número de solicitud: 201690046

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

16.03.2015

30 Prioridad:

14.03.2014 US 61/953,379

43 Fecha de publicación de la solicitud:

31.08.2017

71 Solicitantes:

**OPIANT PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
401 Wilshire Blvd., 12th Floor
90401 Santa Monica US**

72 Inventor/es:

**CRYSTAL, Roger y
WEISS, Michael Brenner**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN NASAL Y MÉTODOS PARA SU USO**

57 Resumen:

Se proporcionan medicamentos adaptados para su administración por vía nasal, que comprenden un dispositivo pre-cebado y cargado con una composición farmacéutica que comprende a un antagonista de receptores opioides. También se proporcionan métodos de tratamiento de sobredosis con opiáceos o sus síntomas con los medicamentos inventivos.

ES 2 631 504 A2

MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN NASAL Y MÉTODOS PARA SU USO

DESCRIPCIÓN

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/953,379, presentada el 14 de marzo de 2014, de la cual su descripción se incorpora en la presente como referencia como si se escribiera en la presente, en su totalidad.

10

Campo de la invención

Se proporcionan productos farmacéuticos adaptados para su administración nasal que comprenden un dispositivo previamente preparado y una composición farmacéutica que comprende un antagonista de receptores opioides,

11

composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de receptores opioides, y métodos de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

Los receptores opioides son receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés) que son activados tanto por péptidos opioides endógenos como por fármacos analgésicos alcaloideos de importancia clínica como la morfina. Hay tres principales tipos de receptores opioides: el receptor δ -opioide, el receptor κ -opioide, y el receptor μ -opioide. Los opioides reducen la respiración, que se controla principalmente a través de los centros respiratorios medulares mediante el ingreso periférico de quimiorreceptores y otras fuentes. Los opioides

producen inhibición en quimiorreceptores mediante receptores μ -opioides y en la médula mediante receptores μ - y δ -opioides. Aunque hay cierta cantidad de neurotransmisores que regulan el control de la respiración, el glutamato y ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) son los principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, respectivamente. Esto explica el potencial para la interacción de los opioides con benzodiazepinas y alcohol: tanto las benzodiazepinas como el alcohol facilitan el efecto inhibitorio de GABA en el receptor GABAA, mientras que el alcohol también disminuye el efecto excitatorio del glutamato en los receptores NMDA. La oxycodona y otros analgésicos opiáceos así como la heroína y metadona, están implicados en casos de sobredosis fatal. La heroína tiene tres metabolitos con actividad opioide. La variación en la formación de estos metabolitos debido a factores genéticos y el uso de otras drogas puede explicar la sensibilidad diferencial a las sobredosis. Los metabolitos de metadona contribuyen poco a su acción. Sin embargo, la variación en la tasa metabólica debido a factores genéticos y otros fármacos que hayan sido utilizados puede modificar la concentración de metadona y por lo tanto, que haya riesgo de sobredosis. El grado de tolerancia también determina el riesgo. La tolerancia a la depresión respiratoria es menor y puede ser más lenta que la tolerancia a los efectos eufóricos y otros más. Una consecuencia de esto puede ser un riesgo relativamente elevado de sobredosis entre los usuarios con experiencia en opiáceos. Aunque que la administración de agonistas modifica la función del receptor, los cambios (generalmente en la dirección opuesta) también son resultado del uso de antagonistas, por ejemplo, hipersensibilidad a opiáceos tras un período de administración de antagonistas tales como naltrexona

En los Estados Unidos, las tasas de mortalidad se correlacionan muy de

cerca con las ventas opiáceos. En 2008, aproximadamente 36,450 personas murieron por sobredosis de medicamentos. Al menos 14,800 de estas muertes implicaron analgésicos opioides recetados. Por otra parte, según la Administración para los Servicios de Salud Mental y de Abuso de Sustancias Adictivas (Substance Abuse and Mental Health Services Administration), la cantidad / porcentaje de estadounidenses de 12 años de edad y mayores que actualmente abusan de analgésicos se ha incrementado en un 20 por ciento entre 2002 y 2009. En la ciudad de Nueva York, entre 1990 y 2006, la tasa de mortalidad por opioides de prescripción aumentó siete veces, de 0.39 por cada 100,000 personas a 2.7. En este estudio, los medicamentos clasificados como opioides de venta con receta incluyen ambos analgésicos de uso común, tales como OxyContin® (clorhidrato de oxicodona de liberación controlada) y metadona (utilizada en el tratamiento contra dependencia a otros opiáceos como la heroína y también prescrito contra el dolor), pero el aumento en la tasa de sobredosis con medicamentos durante los 16 años del estudio fue impulsado en su totalidad debido a las sobredosis por analgésicos de comunes. Durante el mismo período de tiempo, las sobredosis de metadona se mantuvieron estables, y las sobredosis de heroína disminuyeron. Las personas de raza blanca tuvieron más probabilidades que los afroamericanos y latinos de sobredosificarse con estos analgésicos, pues ocurrieron fallecimientos sobre todo en barrios con tasas más bajas de pobreza, lo que sugiere que las diferencias, en la obtención de acceso a médicos que puedan recetar analgésicos, puede ser un motivo preponderante detrás de esta disparidad racial. (Cerdá *et al.* "Prescription opioid mortality trends in New York City, 1990-2006: Examining the emergence of an epidemic," Drug and Alcohol Dependence, Tomo 132, Ediciones 1-2, 1º de septiembre de 2013, 53-62.)

La naloxona es un antagonista de receptores opioides que está aprobado para su uso mediante inyección para la reversión de sobredosis por opiáceos y para su uso complementario en el tratamiento contra choque septicémico. Actualmente se utiliza principalmente en servicios de urgencias y ambulancias por profesionales médicos capacitados. Se han hecho esfuerzos para ampliar su uso proporcionando el fármaco a algunos pacientes con recetas de opiáceos para llevar a casa y aquellos que se inyectan drogas ilícitas, facilitando potencialmente la anterior administración del fármaco. La Comisión de la ONU sobre Narcóticos "alienta a todos los Estados miembros a incluir elementos eficaces para la prevención y tratamiento de sobredosis con narcóticos, particularmente sobredosis con opiáceos, en las políticas nacionales antidrogas, en su caso y para compartir mejores prácticas e información para la prevención y tratamiento de la sobredosis, en particular sobredosis con opiáceos, incluyendo el uso de antagonistas de receptores opioides como naloxona".

El documento US 4,464,378 describe un método para provocar una respuesta analgésica o antagonista de narcóticos en un animal de sangre caliente, que comprende la administración intranasal (IN) en el animal, para provocarle una respuesta de antagonista de narcóticos, de una cantidad efectiva de naloxona como antagonista de narcóticos. El documento WO 82/03768 muestra una composición que contiene 1 mg de clorhidrato de naloxona por 0.1 ml de una solución adaptada para su administración nasal utilizada en el tratamiento contra depresión respiratoria inducida por narcóticos (sobredosis) a una dosis aproximadamente igual que la empleada en la administración por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM) o subcutánea (SQ). El documento WO 00/62757 describe composiciones farmacéuticas para o la administración IN u oral (PO) que

comprenden un antagonista de opioides como naloxona para su aplicación en aerosol en la reversión de la depresión por opioides para el tratamiento de pacientes que padecen de sobredosificación con opioides, en donde el aplicador de aerosol es capaz de suministrar dosis en forma individual o múltiple y unidades de dosificación adecuadas en el intervalo de 0.2 a 5 mg.

El uso de naloxona vía nasal no está libre de controversia. Por ejemplo, Loimer *et al.* (International Journal of Addictions, 29(6), 819-827, 1994) informó que la administración nasal de naloxona es tan eficaz como la vía intravenosa en adictos a opiáceos, sin embargo, Dowling *et al.* (Ther Drug Monit, Vol 30, Núm. 4, agosto de 2008) informó que la naloxona administrada vía intranasal muestra una biodisponibilidad relativa de sólo el 4% y concluyeron que la absorción IN es rápida pero no mantiene concentraciones cuantificables durante más de una hora.

Un estudio inicial en 196 pacientes consecutivos con sospecha de sobredosis con opiáceos y que se llevó a cabo en un entorno urbano fuera del hospital demostró, a la llegada de los servicios médicos de emergencia (EMS, por sus siglas en inglés), el intervalo medio a una frecuencia respiratoria de ≥ 10 respiraciones/min fue 9.3 ± 4.2 min con la administración vía IV de 0.4 mg de naloxona, con respecto a 9.6 ± 4.58 min con la administración vía SQ de 0.8 mg de naloxona. Los autores concluyeron que la velocidad de absorción más lenta vía SQ fue compensada por el retraso en el establecimiento de una vía IV. (Wanger *et al.*, *Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose.* Acad Emerg Med. 1998 Abr;5(4):293-9).

El sistema de salud de paramédicos de Denver (Denver Health Paramedic) investigó posteriormente la eficacia y seguridad de naloxona atomizada vía intranasal para el tratamiento contra sospecha de sobredosis por

opiáceos (Barton, *et al.*, *Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting*. J Emerg Med, 2005. 29(3): p. 265-71). En el estudio se incluyeron a todos los pacientes adultos encontrados en el entorno prehospitalario con sospecha de sobredosis por opiáceos, que se encontraban deprimidos e indispuestos o con estado mental alterado que cumplieron con los criterios para administrarles naloxona. Se administró naloxona (2 mg) vía IN inmediatamente después del contacto con el paciente y antes de la inserción IV y administración de naloxona vía IV (2 mg). Posteriormente, a los pacientes se les brindó tratamiento mediante el protocolo de EMS. Las principales cuantificaciones de resultados fueron: tiempo para la administración IN de naloxona, tiempo para la administración IV de naloxona, el tiempo para respuesta apropiada por parte del paciente según lo informado por los paramédicos. Noventa y cinco pacientes recibieron naloxona vía IN y se incluyeron en el estudio. Un total de 52 pacientes respondieron a naloxona ya sea por vía IN o IV, respondiendo 43 (83%) únicamente a naloxona vía IN. Siete pacientes (16%) en este grupo requirieron dosis adicionales de naloxona vía IV. La mediana de tiempos desde la llegada al lado del paciente hasta despertar y desde la administración de naloxona vía IN hasta que los pacientes despertaron fue 8.0 minutos y 3.0 minutos, respectivamente.

El Proyecto de Prevención y Educación sobre Abuso de Estupefacientes (Drug Overdose Prevention and Education, DOPE) fue el primer programa sobre prescripción de recetas de naloxona (NPP, por sus siglas en inglés), creado en colaboración con un departamento sanitario del condado (Departamento de Salubridad Pública de San Francisco), y es uno de los NPP que más tiempo lleva en EE.UU. Desde septiembre de 2003 a diciembre de 2009, a 1,942 personas se

les capacitó y prescribió naloxona a través del Proyecto DOPE, de los cuales 24% volvió a recibir un reabastecimiento de naloxona, y 11% informaron sobre el uso de naloxona durante una complicación por sobredosis. De 399 complicaciones por sobredosis en donde fue utilizada naloxona, los participantes informaron que hubo 5 reversión en el 89%. Además, el 83% de los participantes que informaron sobre la reversión de sobredosis, le atribuyeron la reversión a la administración de naloxona, y menos del 1% informaron sobre acontecimientos adversos graves. Los resultados del Proyecto DOPE se suman a un creciente cuerpo de investigación que sugiere que los consumidores de narcóticos intravenosos (IDU, 10 por sus siglas en inglés) con alto riesgo de presenciar complicación por sobredosis están dispuestos a ser capacitados en estrategias de respuesta a sobredosis y utilizar naloxona para administrarse en el hogar durante las complicaciones por sobredosis y así evitar muertes (Enteen, *et al.*, *Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco*. J Urban 11 Health. dic. de 2010;87(6):931-41).

Otro estudio divulgado examinó registros del hospital yEMS antes y después de la implementación de un protocolo para la administración de naloxona vía intranasal por la Central California EMS Agency para comparar los intervalos de tiempo prehospitalarios desde el contacto con el paciente y administración de 12 sus medicamentos hasta la obtención de respuesta clínica para naloxona vía IN con respecto a naloxona vía intravenosa IV en pacientes con sospecha de sobredosis de narcóticos. El protocolo para el tratamiento contra sobredosis de opiáceos usando naloxona vía intranasal se lleva a cabo de la siguiente manera: 13 "Intranasal (IN) - administrar 2 mg intranasalmente (1 mg por fosa nasal) con un 14 dispositivo atomizador en mucosas (MAD™) si se sospecha de intoxicación por

narcóticos y depresión respiratoria (de tipo 8 o menor). Esta dosis puede repetirse a los 5 minutos si persiste la depresión respiratoria. Se debe brindar soporte a la respiración mediante una máscara de bolsa con válvula hasta que la frecuencia respiratoria sea mayor que 8. Intramuscular (IM) - administrar 1 mg si no se puede administrar vía intranasal (ver consideraciones especiales). Se puede repetir una vez a los 5 minutos. Intravenosa (IV) - administrar 1 mg en bolo IV lento si no hay respuesta a la administración intranasal o IM después de 10 minutos. Dosis pediátrica - 0.1 mg/kg vía intranasal, si pesa menos de 10 kg y menor a 1 año de edad". Se incluyeron pacientes con sospecha sobredosis de narcóticos sometidos a tratamiento en entorno prehospitalario durante 17 meses, entre marzo de 2003 y julio de 2004. Los paramédicos registraron la dosis, vía de administración y momentos de respuesta favorable usando un registro electrónico. La respuesta clínica se definió como un aumento en la frecuencia respiratoria (respiraciones/min) o una puntuación de al menos 6 en la Escala de Coma Glasgow. Los criterios principales de valoración incluyen el tiempo desde la administración del medicamento hasta la respuesta clínica y tiempo desde el contacto con el paciente hasta su respuesta clínica. Los criterios secundarios incluyeron la cantidad de dosis administradas y dosis de rescate administradas a través de una vía alternativa. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando pruebas t y prueba de ji al cuadrado según corresponda. Ciento cincuenta y cuatro pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, incluyendo a 104 tratados con naloxona vía IV y a 50 tratados vía IN. Pudo observarse respuesta clínica en 33 (66%) y en 58 (56%) de los grupos de vía IN e IV, respectivamente ($p = 0.3$). El tiempo medio entre la administración de naloxona y la respuesta clínica fue mayor para el grupo de vía IN (12.9 con respecto a 8.1

minutos, $p = 0.02$). Sin embargo, la media de tiempos desde el contacto con el paciente hasta la respuesta clínica no fueron significativamente diferentes entre los grupos vía IN e IV (20.3 con respecto a 20.7 min, $p = 0.9$). Más pacientes en el grupo de vía IN recibieron dos dosis de naloxona (34% con respecto a 18%, $p = 0.05$), y tres pacientes en el grupo vía IN recibieron una dosis subsiguiente de naloxona vía IV o IM. (Robertson *et al.*, *Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose*. *Prehosp Emerg Care*. oct.-dic. de 2009;13(4):512-5).

En agosto de 2006, la Comisión de Salubridad Pública de Boston (Boston Public Health Commission) aprobó un reglamento de salud pública que autorizó un programa de prevención contra sobredosis con opiáceos que incluyó la educación y distribución del aspersor con naloxona intranasal a los potenciales espectadores. Los participantes fueron instruidos por personal capacitado para administrar 1 ml (1 mg) en cada fosa nasal de la víctima por sobredosis. Después de 15 meses, el programa proporcionó capacitación y naloxona por vía intranasal a 385 participantes que informaron sobre 74 exitosas reversiones de sobredosis (Doe-Simkins *et al.* *Overdose prevention education with distribution of intranasal naloxone is a feasible public health intervention to address opioid overdose*. *Am J Public Health*. 2009;99:788-791).

Los programas sobre capacitación en sobredosis y distribución de naloxona vía nasal (OEND, por sus siglas en inglés) son intervenciones basadas en la comunidad que educar a las personas en riesgo de sobredosis y a los potenciales espectadores sobre cómo prevenir, reconocer y responder a una sobredosis. A estas personas también se les equipan con un kit de rescate con naloxona. Para evaluar el impacto de los programas OEND sobre los tipos de

opiáceos relacionados con muerte por sobredosis y la utilización de cuidados para enfermedades agudas en Massachusetts, se llevaron a cabo unas series de análisis de tiempo interrumpido en sobredosis con opioides relacionadas con fallecimientos y tasas de utilización de cuidados para enfermedades agudas desde 2002 a 2009 comparando los estratos comunidad-año con altas y bajas tasas de implementación de OEND con respecto a ninguna implementación. El entorno fue en diecinueve comunidades de Massachusetts (ciudades y pueblos geográficamente distintos) con al menos cinco sobredosis de opioides fatales en cada uno de los años 2004 a 2006. Se llevó a cabo OEND entre los consumidores de opiáceos en riesgo de sobredosis, el personal de la agencia de servicios sociales, familiares, y amigos de los consumidores de opiáceos. Los programas OEND equiparon a personas en riesgo de sobredosis y a transeúntes con los kits de rescate de naloxona nasal y los capacitaron sobre cómo prevenir, reconocer y responder a una sobredosis mediante la participación de los servicios médicos de emergencia, sobre cómo proporcionar respiración artificial, y administrar naloxona. Entre estas comunidades, los programas OEND capacitaron a 2,912 espectadores potenciales que reportaron 327 rescates. Ambos estratos sociales-año, con 1-100 inscripciones por cada 100,000 habitantes (cociente de tasas ajustado de 0.73, IC (intervalo de confianza) del 95% 0.57 a 0.91) y los estratos sociales-año con más de 100 inscripciones por cada 100,000 habitantes (0.54, 0.39 a 0.76) redujeron significativamente los cocientes de tasas ajustados en comparación con las comunidades que no lo implementaron. Las diferencias en las tasas de uso de hospitales para cuidados de enfermedades agudas no fueron significativas. Se redujeron las tasas de mortalidad por sobredosis con opiáceos en las comunidades donde se implementó OEND. Este estudio proporciona evidencia

observacional de que mediante la capacitación de potenciales espectadores para prevenir, reconocer y responder a una sobredosis con opioides, OEND es una intervención efectiva (Walley *et al.*, *Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis*. BMJ 2013;346:f174).

Los programas de prescripción de naloxona también son ofrecidos por organizaciones basadas en la comunidad de Los Ángeles y Filadelfia. Los programas en ambas ciudades tienen como objetivo a los UDI. Los estudios que reclutaron 150 IDU a través de ambos sitios para las entrevistas cualitativas en profundidad compararon dos grupos de usuarios de drogas inyectables (IDU), los que habían recibido recetas para naloxona y aquellos que nunca habían recibido recetas para naloxona. Tanto en Los Ángeles como en Filadelfia, los IDU informaron que se administraron con éxito naloxona para revertir las sobredosis recientemente presenciadas. Las reversiones ocurrieron a menudo en lugares públicos tanto por parte de los IDU alojados en sus casas como los que se encontraban sin hogar. A pesar de estos éxitos, con frecuencia los IDU no tuvieron naloxona con ellos cuando fueron testigos de una sobredosis. Se informó sobre dos razones comunes; que la naloxona fue confiscada por la policía, y que los IDU no se sentían cómodos llevando naloxona en caso de ser detenidos por la policía. Del mismo modo, algunos IDU sin capacitación reportaron incomodidad con la idea de transportar naloxona con ellos como su razón por no obtener una receta médica.

Kelly *et al.*, en 2005 (Med J Aust. a 3 de enero de 2005;182(1):24-7) informaron sobre un ensayo aleatorizado que compara 2 mg de naloxona suministrada por vía intranasal con un atomizador en mucosa, con respecto a 2

mg de naloxona por vía intramuscular. El estudio incluyó a 155 pacientes (71 vía IM y 84 vía IN) que requieren de tratamiento por sospecha de sobredosis por opiáceos y con la presencia de los paramédicos del Servicio Metropolitano de Ambulancias (Metropolitan Ambulance Service, MAS), y Ambulancia Rural de Victoria (Rural Ambulance Victoria) en Victoria, Australia. El grupo vía IM tuvo una respuesta más rápida que el grupo vía IN, y fueron más propensos a tener más de 10 respiraciones espontáneas por minuto dentro de un intervalo de 8 minutos (82% con respecto a 63%; $p = 0.0173$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de vía IM y vía IN en cuanto a la necesidad de naloxona de rescate (13% [grupo vía IM] con respecto a 26% [grupo de vía IN]; $P = 0.0558$). Los autores concluyeron que en la naloxona vía IN es eficaz en el tratamiento contra la depresión respiratoria inducida por opiáceos, pero no es tan eficaz como naloxona vía IM.

Kerr *et al.* (Addiction. diciembre de 2009;104(12):2067-74) dieron a conocer el tratamiento contra la sobredosis por heroína mediante la administración de naloxona vía intranasal constituida en un vial como una preparación de 2 mg en 1 ml. Los participantes recibieron 1 mg (0.5 ml) en cada fosa nasal. La tasa de respuesta a los 10 minutos fue de 60/83 (72.3%) para 2 mg de naloxona vía IN en comparación con naloxona 69/89 (77.5%) de 2 mg de naloxona vía IM. La media de tiempos de respuesta fue de 8.0 minutos y 7.9 minutos para naloxona vía IN e IV, respectivamente. Se administró una cantidad complementaria de naloxona a una menor cantidad de pacientes que recibieron naloxona vía IM (4.5%) que en vía IN (18.1%).

El documento WO2012156317 describe un estudio en el que se administraron 8 mg y 16 mg de naloxona a manera de 400µl vía IN (200µl por

orificio nasal). La administración se llevó a cabo de la siguiente manera: La bomba del atomizador nasal se cebó quitando la tapa y presionando hacia abajo. Esto se repite al menos 6 veces o hasta que aparezca un fino aerosol; el tratamiento previo de cebado se realiza justo antes de la dosificación. El sujeto se encuentra en una posición de pie o en posición vertical y debe soplar suavemente la nariz para limpiar sus fosas nasales. El sujeto debe inclinar la cabeza un poco hacia adelante y cerrar suavemente una fosa nasal presionando la parte externa de la nariz con un dedo en el orificio nasal que se ha de cerrar. El dispositivo se inserta en el orificio nasal abierto y se nebuliza 2 veces en la fosa nasal. El sujeto deberá aspirar suavemente a través de la fosa nasal, se retira el dispositivo, y se repiten los pasos para la otra fosa nasal. Se informó que la media de valores T_{max} es de 0.34 h (20.4 min) y 0.39 h (23.4 min) para las dosis de 8 y 16 mg, respectivamente.

Wermeling (Drug Deliv Transl Res. 1° de febrero de 2013; 3(1): 63-74) nos muestra que la dosis inicial para adultos de naloxona en sobredosis con narcóticos que se conozca o sospeche, es de 0.4 a 2 mg, que se puede repetir hasta una dosis total de 10 mg y que las formulaciones actuales de naloxona están aprobadas para su administración intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC), siendo IV la vía recomendada. Wermeling también predice que es probable que una dosis de 2 mg de solución nasal de naloxona tenga una C_{max} de 3-5 ng/ml y un T_{max} de aproximadamente 20 minutos.

Desde el inicio, la acción de naloxona utilizada en los casos de sobredosis de opioides debe ser lo más rápido posible, por lo tanto naloxona ahora se administra principalmente vía intravenosa o intramuscular por personal de atención médica de emergencia. Debido a un elevado metabolismo de primer

paso, las formas de dosificación oral que comprenden naloxona muestran una baja biodisponibilidad y, por lo tanto, no parecen ser adecuadas para tales fines. La administración de naloxona a través de inyección en el torrente sanguíneo o en el músculo requiere antes que nada, de personal médico capacitado (para inyección intravenosa) o de un cuidador capacitado (para inyección intramuscular). En segundo lugar, dependiendo de la constitución del adicto y el período de uso indebido de drogas a través de vía intravenosa, puede ser particularmente difícil encontrar el punto de acceso a una vena del cuerpo del adicto para la administración de naloxona por vía intravenosa. Claramente, existe riesgo de exposición a patógenos transmitidos por la sangre para el personal médico o el cuidador capacitado ya que una gran población de adictos a las drogas padece de enfermedades inducidas por patógenos de transmisión sanguínea, como el VIH, hepatitis B y C, y similares ya que un pinchazo accidental es un grave problema de seguridad. Se han estimado 385,000 lesiones por pinchazo de aguja que se han producido en el año 2000 sólo en los EE.UU. (Wilburn, *Needlestick and sharps injury prevention*, Online J Issues Nurs 2004, 30 de sept.; 9(3):5).

La naloxona tiene una semivida relativamente corta en comparación con algunas formulaciones opioides de acción más prolongada y, por lo tanto, después de que una típica dosis terapéutica de naloxona se administra a un paciente con sobredosis de opiáceos, existe a menudo la necesidad de volver a administrar naloxona, en algunos casos incluso varias veces, y es importante buscar atención médica inmediata.

Además, se ha sugerido que en vista de la creciente crisis de sobredosis con opioides en los EE.UU., la naloxona debe estar disponible como fármaco de

venta libre (OTC, por sus siglas en inglés), lo que requeriría de un dispositivo, tal como un dispositivo de atomizador nasal, el cual los consumidores no capacitados sean capaces de utilizar de manera segura. Un dispositivo de atomizador nasal que fuera llenado previamente con una formulación de naloxona también tendría
5 menos probabilidad de ser confiscado por la policía, que el sistema desarrollado por algunos programas EMS que combina un producto para inyección de naloxona aprobado por la FDA con un dispositivo médico comercializado, llamado Dispositivo Atomizador en Mucosas.

Por lo tanto, se siguen necesitando dispositivos sin aguja que sean
10 duraderos y fáciles de usar, con formulaciones estables durante el almacenamiento, que les pueda permitir a los individuos no capacitados suministrarle rápidamente, a un paciente con sobredosis de opiáceos, una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides de acción rápida. La dosis terapéuticamente eficaz debería ser suficiente para obviar la necesidad de que el
11 individuo no capacitado administre ya sea una segunda dosis de antagonista de opioides o una intervención médica alternativa para el paciente, y que estabilice al paciente hasta que haya disponible atención médica profesional. Los dispositivos descritos en este documento cumplen con ésta y otras necesidades.

€ Breve descripción de la invención

Se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es
G pre-cebado (preparado previamente), y en donde la cantidad terapéuticamente

eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona.

También se proporcionan métodos para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona.

10

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la concentración plasmática media (\pm SD) de naloxona después de administrar 0.4 mg vía intramuscular (IM), 2 mg vía intranasal (IN), y 4 mg vía IN en 14 humanos.

11

La Figura 2 muestra la concentración plasmática media (\pm SD) de naloxona con transformación logarítmica después de administrar 0.4 mg vía intramuscular (IM), 2 mg vía intranasal (IN), y 4 mg vía IN en 14 humanos.

La Figura 3 muestra la concentración plasmática media de naloxona después de administrar varias veces dosis únicas intranasales (Fig. 3A) e inyecciones intramusculares (Fig. 3B) de naloxona a sujetos sanos (N = 28) durante un período de doce horas.

La Figura 4 muestra la concentración plasmática media de naloxona después de administrar varias veces dosis únicas intranasales (Fig. 4A) e inyecciones intramusculares (Fig. 4B) de naloxona a sujetos sanos (N = 28) durante un período de doce horas.

La Figura 5 muestra la concentración plasmática media de naloxona después de la inyección vía intramuscular de 0.4 mg de naloxona (Fig. 5A, parte superior) y una aspersion de 20 mg/ml de naloxona (Fig. 5B, parte inferior) a sujetos sanos de sexo masculino (N = 16) y femenino (N = 12) durante un período de doce horas.

La Figura 6 muestra la concentración plasmática media de naloxona después de dos aspersiones de 20 mg/ml (Fig. 6A, parte superior) y una aspersion de 40 mg/ml (Fig. 6B, parte inferior) a sujetos sanos de sexo masculino (N = 16) y femenino (N = 12) durante un período de doce horas.

La Figura 7 muestra la concentración plasmática media de naloxona después de dos aspersiones de 40 mg/ml a sujetos sanos de sexo masculino (N = 16) y femenino (N = 12) durante un período de doce horas.

Descripción detallada de la invención

Para mayor claridad y consistencia, en este documento de patente se usan las siguientes definiciones.

El término "ingrediente activo" o "compuesto farmacéuticamente activo" se definen en el contexto de una "composición farmacéutica" y pretende significar un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, a diferencia de un "ingrediente inactivo" que, en términos generales, se considera que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

En este documento, el término "descarga" se refiere a hacer funcionar el dispositivo de manera tal que se suministre la composición farmacéutica.

Como se utiliza en este documento, el término "agonista", se refiere a un grupo funcional o fracción que interactúa y activa un receptor e inicia así una

respuesta fisiológica o farmacológica característica de aquel receptor. El término "antagonista", en este documento, se refiere a un grupo funcional que se une competitivamente al receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y con ello puede inhibir las respuestas intracelulares iniciadas por un agonista o agonista parcial. Un antagonista no disminuye la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial. El término "agonista inverso" se refiere a un grupo funcional que se une a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor y que inhibe la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel base normal de actividad que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial.

El término "conservante antimicrobiano", en este documento, se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable con propiedades antimicrobianas y que se agrega a una composición farmacéutica para mantener su estabilidad microbiológica.

En este documento, el término "AUC" se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo. En este documento, el término " AUC_{0-t} " se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, desde $t = 0$ hasta la última concentración cuantificable. En este documento, el término " $AUC_{0-\infty}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo, extrapolada hasta ∞ . El término " $AUC_{0-t/D}$ ", como se utiliza en este documento, se refiere al AUC_{0-t} normalizada para 0.4 mg de naloxona vía IM. El término " $AUC_{0-\infty/D}$ ", como se utiliza en este documento, se refiere al $AUC_{0-\infty}$ normalizada para 0.4 mg de

naloxona vía IM.

El término "biodisponibilidad (F)", en este documento, se refiere a la fracción de una dosis del fármaco que se absorbe en su sitio de administración y llega, de forma inalterada, a la circulación sistémica. El término "biodisponibilidad absoluta" se utiliza cuando la fracción del fármaco absorbido se relaciona con su biodisponibilidad vía IV. Se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$F = \frac{AUC_{\text{extravascular}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times \frac{Dose_{\text{intravenous}}}{Dose_{\text{extravascular}}}$$

El término biodisponibilidad relativa (F_{rel}) se utiliza para comparar dos diferentes vías extravasculares de administración de fármacos y se puede calcular mediante la siguiente fórmula:

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{extravascular1}}}{AUC_{\text{extravascular2}}} \times \frac{Dose_{\text{extravascular2}}}{Dose_{\text{extravascular1}}}$$

El término "depuración (CL)", en este documento, se refiere a la tasa en la cual se elimina un fármaco dividida por la concentración plasmática, dando un volumen plasmático del cual se retira totalmente el fármaco por unidad de tiempo. CL es igual a la constante de velocidad de eliminación (λ) multiplicada por el volumen de distribución (V_d), en donde " V_d " es el volumen de líquido que se requeriría para contener la cantidad de fármaco presente en el cuerpo a la misma concentración que en el plasma. El término "depuración aparente (CL/F)", en este documento, se refiere a la depuración que no tiene en cuenta la biodisponibilidad del fármaco. Es el cociente de la dosis sobre el AUC.

El término " C_{max} ", en este documento, se refiere a la máxima concentración plasmática que se observa. El término " $C_{\text{max/D}}$ ", como se utiliza en

este documento, se refiere a C_{max} normalizada para 0.4 mg de naloxona vía IM.

El término "coeficiente de variación (CV)", en este documento, se refiere a la relación de la desviación estándar de la muestra para la media muestral. A menudo se expresa como un porcentaje.

- 5 El término "intervalo de confianza", en este documento, se refiere a un intervalo de valores que incluiría el verdadero valor promedio de un parámetro de un porcentaje determinado del tiempo.

El término "dispositivo", en este documento, se refiere a un aparato capaz de suministrar un fármaco al paciente que lo necesite.

- 10 El término "tiempo hasta la administración", en este documento, se refiere al período de tiempo que transcurre entre la determinación hecha por un médico profesional o un individuo no capacitado, de que un individuo necesita la administración por vía nasal de un antagonista de opioides y finalizar la administración.

- 11 El término "constante de velocidad de eliminación (λ)", en este documento, se refiere al índice fraccional de la eliminación del fármaco del cuerpo. Este índice es constante en la cinética de primer orden y es independiente de la concentración del fármaco en el cuerpo. λ es la pendiente de la línea temporal de la concentración plasmática (a una escala logarítmica λ). El término " λ_z ", en este documento, se refiere a la constante de velocidad de eliminación de la fase terminal, en donde la "fase terminal" de la curva de concentración plasmática del fármaco en función del tiempo es una línea recta cuando se traza en un gráfico semilogarítmico. La fase terminal comúnmente se denomina "fase de eliminación" debido a que el principal mecanismo para disminuir la concentración del fármaco en la fase terminal es la eliminación del fármaco del cuerpo. La característica

distintiva de la fase terminal de eliminación es que la proporción relativa de fármaco en el plasma y volúmenes de distribución periférica sigue siendo constante. Durante esta "fase terminal", el fármaco vuelve desde los volúmenes de distribución rápida y lenta al plasma y se elimina permanentemente del plasma
5 mediante el metabolismo o excreción renal.

El término "equivalente", en este documento, se refiere al peso de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables el cual sea equimolar con respecto a un determinado peso de clorhidrato de naloxona. Por ejemplo, 8 mg de clorhidrato de
10 naloxona anhidro (peso molecular, 363.84) son equivalentes a aproximadamente 7.2 mg de naloxona base (peso molecular, 327.37) y aproximadamente a 8.8 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado (peso molecular, 399.87).

El término "cargado", en este documento, se refiere a la asociación entre un dispositivo y una composición farmacéutica, por ejemplo, cuando una
11 composición farmacéutica descrita en el presente documento que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides se encuentra dentro de un depósito que forma parte de un dispositivo descrito en este documento.

El término "hidrato", en este documento, se refiere a un antagonista de
12 opioides descrito en este documento o a una sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes.

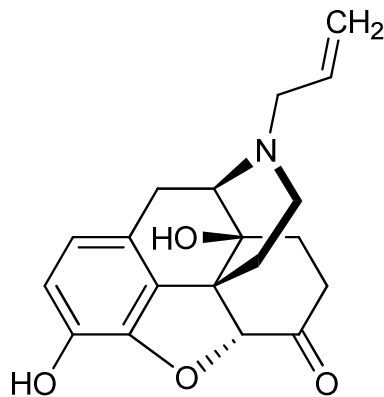
El término "que necesita tratamiento" y el término "que necesite del mismo", cuando se refiere al tratamiento, se usan indistintamente y se refieren a la
13 decisión por criterio hecho por un asistente para el cuidado personal (p. ej. un

médico, enfermera, enfermera profesional), de que el paciente se beneficiará del tratamiento.

Como se utiliza aquí, dos modalidades son "mutuamente excluyentes" cuando una se define como algo que es diferente de la otra. Por ejemplo, una modalidad en donde la cantidad de clorhidrato de naloxona se especifica en 4 mg es mutuamente exclusiva con una modalidad en donde la cantidad de clorhidrato de naloxona se especifica en 2 mg. Sin embargo, una modalidad en donde se especifica que la cantidad de clorhidrato de naloxona es de 4 mg, no es mutuamente exclusiva con una modalidad en donde menos del 10% de dicha composición farmacéutica deja la cavidad nasal por medio de drenaje en la nasofaringe o desde el exterior.

El término "naloxona", en este documento, se refiere a un compuesto de la siguiente estructura:

11



GE

o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El número de registro CAS para naloxona es 465-65-6. Otros nombres para naloxona incluyen: 17-alil-4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona; (-)-17-alil-4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona; 4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)morfinan-6-ona; y (-)-12-alil-7,7a,8,9-tetrahidro-3,7a-dihidroxi-4aH-8,9c-

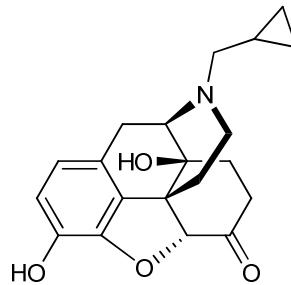
G

iminoetanfenantro[4,5-*bcd*]furan-5(6*H*)-ona. El clorhidrato de naloxona puede ser anhidro (No. de Reg. CAS 357-08-4) y también forma un dihidrato (No. de Reg. CAS 51481-60-8). Se ha comercializado con varios nombres de marcas incluyendo Narcan®, Nalone®, Nalossone®, Naloxona®, Naloxonum®, Narcanti® y

5 Narcon®.

El término "naltrexona", en este documento, se refiere a un compuesto de la siguiente estructura:

10



11

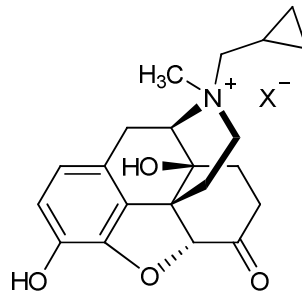
o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El número de registro CAS para naltrexona es 16590-41-3. Otros nombres para naltrexona incluyen: 17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi- 3,14-dihidroximorfinan-6-ona; (5 α)-17-(ciclopropilmetil)-3,14-dihidroxi-4,5-epoximorfinan-6-ona; y (1*S*,5*R*,13*R*,17*S*)-4-(ciclopropilmetil)-10,17-dihidroxi-12-oxa-4-azapentaciclo[9.6.1.01,13.05,17.07,18]octadeca-7(18),8,10-trien-14-ona. El clorhidrato de naltrexona (No. de Reg. CAS 16676-29-2) se ha comercializado

€ bajo los nombres comerciales Antaxone®, Depade®, Nalorex®, Revia®, Trexan®, Vivitrex®, y Vivitrol®.

12

El término "metilnaltrexona", en este documento, se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable que comprende el catión (5 α)-17-(ciclopropilmetil)-3,14-dihidroxi-17-metil-4,5-epoximorfinan-17-ium-6-ona, que es un compuesto de la siguiente estructura:

5

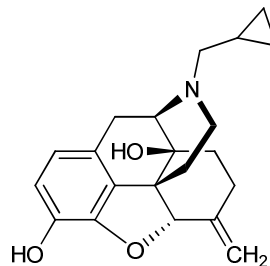


en donde X^- es un anión farmacéuticamente aceptable. El bromuro de metilnaltrexona (No. de Reg. CAS 75232-52-7) se ha comercializado bajo el nombre comercial Relistor®.

10

El término "nalmefeno", en este documento, se refiere a 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol, un compuesto de la siguiente estructura:

11



El clorhidrato de nalmefeno (No. de Reg. CAS 58895-64-0) se ha comercializado bajo los nombres comerciales Nalmetrene®, Cervene®, Revex®, Arthrene® e Incystene®.

El término "fosa nasal", en este documento, es sinónimo de "fosa nasal".

El término "antagonista de opioides" incluye, además de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables: naltrexona, metilnaltrexona, nalmefeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el antagonista

de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es bromuro de metilnaltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de nalmefeno. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento.

El término "sobredosis de opiáceos", en este documento, se refiere a una afección aguda inducida por el abuso de uno o más opiáceos. Los síntomas de sobredosis de opiáceos incluyen depresión respiratoria (incluyendo depresión respiratoria postoperatoria por opioides, lesión pulmonar aguda y neumonía por aspiración), depresión del sistema nervioso central (que puede incluir sedación, nivel alterado de conciencia, pupilas mióticas (contraídas)) y depresión cardiovascular (que puede incluir hipoxemia e hipotensión). Las señales visibles de sobredosis de opiáceos o sospecha de sobredosis de opiáceos incluyen: insensibilidad o pérdida de la conciencia (no responde a estímulos tales como gritos, sacudidas o frotar los nudillos sobre el esternón); respiración lenta, irregular o detenida; pulso lento, irregular o detenido; sonidos profundos de ronquidos o asfixia/gorgoteo; uñas o labios azules o púrpuras; rostro pálido y húmedo; tono muscular laxo o blando; pupilas contraídas; y vómitos. Debido a que la sobredosis de opiáceos puede ser difícil de diagnosticar y cuantificar, sobre todo por una persona no especializada, en este documento, el tratamiento contra sobredosis de opiáceos pretende incluir un tratamiento contra sospecha de sobredosis de opiáceos en pacientes intoxicados por opioides. Los opiáceos que pueden inducir sobredosis incluyen codeína, morfina, metadona, fentanilo, clorhidrato de

oxiconona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol y ciertos analgésicos antagonistas de narcóticos tales como nalbufina, pentazocina y butorfanol. En algunas modalidades, el agonista opiáceo se encuentra en una formulación a prueba de manipulaciones. En algunas modalidades, el agonista opiáceo se encuentra en una formulación resistente a manipulaciones. En algunas modalidades, el agonista opioide se ha seleccionado a partir de Acurox[®] Oxycodone DETERx[®], hidrocodona Egalet, morfina Egalet, oxiconona Egalet, Exalgo[®], Opana[®], y Remoxy[®].

10 Como se utiliza en este documento, el término "paciente" se refiere a cualquier sujeto (preferentemente un humano) que padece una enfermedad que probablemente se beneficiaría de un tratamiento con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides.

11 El término "composición farmacéutica", en este documento, se refiere a una composición que comprende al menos un ingrediente activo; incluyendo entre otros; sales, solvatos e hidratos de los antagonistas de opioides descritos aquí, con lo cual la composición es susceptible de utilizada para un resultado eficaz y especificado en un mamífero (por ejemplo, entre otros, un humano).

12 El término "pre-cebado" en este documento, se refiere a un dispositivo, como un atomizador nasal que es capaz de suministrarle una composición farmacéutica a un paciente que lo necesite, con la primera descarga de la bomba de aerosol, es decir, sin necesidad de cebar la bomba antes de la dosis, como al accionar la bomba una o más veces hasta que se forme un aerosol.

13 El término "postura prona", en este documento, se refiere a un paciente que se encuentra acostado boca abajo.

El término "ocupación o unión al receptor" se refiere a una caracterización de la cinética entre un fármaco radioactivo y los receptores u otros sitios de unión en todo el cuerpo, y la caracterización de la afinidad de unión del fármaco radioactivo a estos receptores.

5 El término "posición lateral de recuperación", en este documento, significa una posición del cuerpo humano en la cual un paciente se recuesta en uno de sus lados, con una pierna o la rodilla hacia el frente (por ejemplo, para evitar rodar sobre su estómago) y al menos una mano sosteniéndole la cabeza (por ejemplo, para elevar la cara y facilitar su respiración evitando así aspirar el vómito
10 (broncoaspiración)).

El término "solvato", en este documento, se refiere a un antagonista de opioides descrito en este documento o a una sal del mismo que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente ligado por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles,
11 no tóxicos y/o aceptables para su administración a los seres humanos en cantidades traza.

El término "llenado estéril", en este documento, se refiere a los métodos de fabricación de los dispositivos y composiciones farmacéuticas descritas aquí, de tal forma que no sea necesario el uso de conservantes. Los productos
G€ farmacéuticos estériles se pueden producir usando métodos de procesamiento aséptico o esterilización terminal. La esterilización terminal generalmente implica el llenado y sellado de envases del producto en condiciones ambientales de alta calidad. En un proceso aséptico, el medicamento, el envase y su finalización primero se someten a métodos de esterilización por separado, según sea el caso
G y entonces se incorporan.

El término "estable durante el almacenamiento", en este documento, se refiere a una composición farmacéutica en la que al menos alrededor del 95% a 99.5% del ingrediente activo permanece en un estado sin degradar después de almacenar la composición farmacéutica a cierta temperatura y humedad durante un tiempo especificado, por ejemplo, durante 12 meses a 25° C y 60% humedad relativa.

El término "postura supina", en este documento, se refiere a un paciente que se encuentra recostado boca arriba.

El término " $t_{1/2}$ " o "semivida", en este documento, se refiere a la cantidad de tiempo requerido para que el 50% de un fármaco sea eliminado del cuerpo, o el periodo de tiempo requerido para que una concentración del fármaco disminuya a la mitad.

El término "agente de tonicidad", en este documento, se refiere a un compuesto que modifica la osmolalidad de una formulación, por ejemplo, para hacerla isotónica. Los agentes de tonicidad incluyen dextrosa, lactosa, cloruro sódico, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sorbitol, sacarosa, manitol, trehalosa, rafinosa, polietilenglicol, almidón hidroxietílico, glicina, y similares.

El término "tomografía", en este documento, se refiere a un proceso de formación de imágenes por secciones: Las imágenes pueden examinarse individualmente, como una serie de láminas bidimensionales o en conjunto, como una representación tridimensional generada por computadora.

El término «farmacéuticamente aceptable», en este documento, se refiere a un componente de una composición farmacéutica compatible con los demás ingredientes de la formulación y no excesivamente perjudiciales a su mismo receptor.

El experto en la materia entiende que el término "substancialmente libre de conservantes antimicrobianos", describe una composición farmacéutica que puede comprender una cantidad menor que 1% p/p de conservantes antimicrobianos.

5 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", en este documento, se refiere a la cantidad de agente farmacéutico o compuesto activo que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, o sujeto que esté esperando el investigador, médico o el sujeto.

10 El término " $T_{m\acute{a}x}$ ", en este documento, se refiere al momento desde la administración de las composiciones farmacéuticas descritas aquí, hasta obtener la máxima concentración plasmática del fármaco.

11 El término "persona sin capacitación" se refiere a una persona que le administra al paciente un antagonista de opioides utilizando un dispositivo descrito en este documento, en donde el individuo no es un profesional en cuidados de la salud y no ha recibido ningún entrenamiento para el uso del dispositivo, como por ejemplo, a través de un programa sobre distribución de naloxona vía nasal y educación en sobredosis (OEND, por sus siglas en inglés).

Antagonistas de los opioides

€ Se proporcionan medicamentos adaptados para la administración por vía nasal de un antagonista de receptores opioides. Los antagonistas de receptores opioides son una clase reconocida de agentes químicos. Se han descrito detalladamente en la literatura científica y de patentes. Los antagonistas opiáceos puros, como naloxona, son agentes que revierten específicamente los efectos de agonistas de opioides pero sin actividad de agonista de opioides.

¢

La naloxona se comercializa como una sal de clorhidrato. El clorhidrato de naloxona (clorhidrato de 17-alil-4,5a-epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona), un antagonista narcótico, es una sustancia afín sintética de oximorfona. En cuanto a estructura difiere de oximorfona en que el grupo metilo del átomo del nitrógeno es reemplazado por un grupo alilo. El clorhidrato de naloxona es un antagonista narcótico esencialmente puro, es *decir.*, no posee las propiedades "agonísticas" ni similares a la morfina que son muy características de otros antagonistas narcóticos; naloxona no produce depresión respiratoria, efectos psicotomiméticos o constricción pupilar. En ausencia de narcóticos o efectos agonísticos de otros antagonistas narcóticos, esencialmente no muestra ninguna actividad farmacológica. No se ha demostrado que la naloxona produzca tolerancia o cause dependencia física o psíquica. En caso de dependencia física a narcóticos, la naloxona producirá síntomas de abstinencia.

Aunque el mecanismo de acción de naloxona no se entiende completamente, la preponderancia de evidencia sugiere que la naloxona antagoniza los efectos opioides al competir por los mismos sitios receptores. Cuando se administra clorhidrato de naloxona por vía intravenosa el inicio del efecto es generalmente evidente a los dos minutos; el inicio del efecto es sólo ligeramente menos rápido cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular. La duración del efecto depende de la dosis y vía de administración del clorhidrato de naloxona. La administración intramuscular produce un efecto más prolongado que la administración intravenosa. Sin embargo, el requisito para repetir dosis de naloxona también dependerá la cantidad, tipo y vía de administración del narcótico que está siendo antagonizado. Después de la administración parenteral, el clorhidrato de naloxona se distribuye rápidamente en

el cuerpo. Se metaboliza en el hígado, principalmente mediante glucuronoconjugación y se elimina en orina. En un estudio, la semivida sérica en adultos varió de 30 a 81 minutos (media de 64 ± 12 minutos). En un estudio en neonatos, se observó que la semivida plasmática media es de 3.1 ± 0.5 horas.

5 Se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es pre-cebado (preparado previamente), y en donde la cantidad terapéuticamente

10 eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. También se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales

11 farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es pre-cebado (preparado previamente), y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 24 mg

12 de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 18 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas

13 modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de

aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 6 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 7 mg hasta aproximadamente 9 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 5 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 6 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 7 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 9 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En

algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona anhidro. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona dihidratado.

Aunque muchas de las modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas aquí se describirán y ejemplificarán con naloxona, otros antagonistas de opioides pueden ser adaptados para su administración por vía nasal basándose en las enseñanzas de la especificación. De hecho, debería ser muy evidente para el experto en la materia a partir de las enseñanzas mostradas aquí, que los dispositivos y composiciones farmacéuticas descritos aquí pueden ser adecuados para otros antagonistas de opioides. Los antagonistas de receptores opioides descritos aquí, incluyen antagonistas de μ -opioides y antagonistas de receptores δ -opioides. Los ejemplos de antagonistas de receptores opioides útiles incluyen naloxona, naltrexona, metilnaltrexona y nalmeveno. Se conocen otros antagonistas útiles de receptores opioides (véase, por ejemplo, Kreek et al., Pat. de EE.UU. No. 4,987,136).

También se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides, en donde el dispositivo es pre-cebado, y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 12 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg

de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es seleccionado a partir de naltrexona, metilnaltrexona y nalmefeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es bromuro de metilnaltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de nalmefeno. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica.

10

Kits y dispositivos para la administración de fármacos por vía nasal

También se proporcionan dispositivos de administración de fármacos nasales que comprenden una composición farmacéutica descrita en este documento. La administración por vía nasal se considera una ruta atractiva para administración de fármacos sistémicos, sin aguja, especialmente cuando se desean una rápida absorción y efecto. Además, administración por vía nasal puede ayudar a abordar cuestiones relacionadas con la pobre biodisponibilidad, absorción lenta, degradación de la droga y los eventos adversos (AEs) en el tracto gastrointestinal y evita el metabolismo de primer paso en el hígado.

11

Formulaciones nasales líquidas son principalmente soluciones acuosas y suspensiones y las emulsiones también pueden ser administradas. En sistemas de bomba de aerosol tradicional, los conservantes antimicrobianos son normalmente requeridos para mantener la estabilidad microbiológica en formulaciones líquidas.

GE

Algunos programas EMS han desarrollado un sistema usando las

G

tecnologías existentes de un medicamento aprobado y el dispositivo médico existente para administrar naloxona vía intranasal, aunque de forma no aprobada por la FDA. Esto se ha logrado mediante el uso de la formulación inyectable (1 mg/ml) y administrar 1 ml por la fosa nasal a través de un dispositivo atomizador/Nebulizador nasal comercializados. El sistema combina un producto de la inyección de naloxona aprobado por la FDA (con punta Luer equipado, sin agujas) con un dispositivo médico comercializado, llamado dispositivo atomizador en mucosas (MAD™ Nasal, Wolfe Tory Medical, Inc.). Esta iniciativa es consistente con la ley pública U.S. Needlestick Safety and Prevention Act (Public Law 106-430). Los programas de EMS reconocen limitaciones de este sistema, una limitación es que no está montado y listo para su uso. Aunque este modo de administración parece ser efectivo en la reversión de la narcosis, la formulación no se concentra para su retención en la cavidad nasal. El volumen de administración de 1 ml en cada fosa nasal es mayor que lo utilizado generalmente para la administración de fármacos intranasales. Por lo tanto, hay pérdida del fármaco desde la cavidad nasal, ya sea al drenaje en la nasofaringe o desde el exterior de la cavidad nasal. Los dispositivos descritos son mejores productos listos para su uso y específicamente optimizados, concentrados y formulados para la administración por vía nasal.

La bombas de aerosol reguladas han dominado el mercado de administración por vía nasal desde que se introdujeron. Las bombas suelen administrar 100µl (25-200µl) por aerosol, y ofrecen alta reproducibilidad de la geometría de dosis emitida en pruebas *en vitro* . La geometría del tamaño de partículas puede variar dentro de ciertos límites y dependen de las propiedades de la bomba, la formulación, el orificio del accionador y la fuerza aplicada. Las

bombas de aerosoles tradicionales reemplazan el líquido emitido por aire y por lo tanto, se requieren conservantes para prevenir la contaminación. Sin embargo, impulsado por los estudios que sugieren posibles efectos negativos de los conservantes, los fabricantes de bombas han desarrollado sistemas diferentes que evitan la necesidad de conservantes. Estos sistemas utilizan una bolsa plegable, un pistón movable o un gas comprimido para compensar el volumen de líquido emitido (www.aptar.com y www.rexam.com). Las soluciones con una bolsa plegable y un pistón movable que compensa la oferta del volumen de líquido emitido tienen la ventaja adicional que pueden ser emitidos hacia abajo, sin el riesgo de aspirar aire en el tubo de inmersión y comprometer la posterior aspersión. Esto puede ser útil para algunos productos, donde los pacientes están encamados y donde se recomienda una aplicación con la cabeza hacia abajo. Otro método utilizado para evitar conservantes es que el aire que reemplaza el líquido emitido se filtre a través de un filtro de aire aséptico. Además, algunos sistemas tienen una válvula de bola en la punta para evitar la contaminación del líquido dentro de la punta del aplicador (www.aptar.com). Más recientemente, las bombas han sido diseñadas con accionamiento lateral y presentas para la administración de fluorato de fucasona indicado en la rinitis alérgica estacional y perenne. La bomba fue diseñada con una punta más corta para evitar el contacto con las superficies mucosas sensibles. Nuevos diseños para reducir la necesidad de cebado y volver a cebar y bombas incorporando características de punto de presión para mejorar los contadores de reproducibilidad y dosis dosis y mecanismos de bloqueo para dosis mayor control y seguridad están disponibles (www.rexam.com y www.aptar.com).

Las bombas de aerosol de dosis medida requieren cebado y cierto grado

de sobrellenado para mantener la conformidad de dosis para el indicado número de dosis. Son aptos para los medicamentos a ser administrados diariamente durante un tiempo prolongado, pero debido al procedimiento de tratamiento previo de cebado y un control limitado de la dosificación, son menos adecuados para fármacos con una ventana terapéutica estrecha. Para costosos medicamentos y vacunas para administración única o uso esporádico y donde el control estricto de la dosis y la formulación es de especial importancia, los dispositivos de dosis única o dos dosis de aerosol son los recomendados: (www.aptar.com). Una variante simple de un dispositivo de aerosol de dosis única (MAD™) es ofrecida por LMA (LMA, Salt Lake City, UT, EUA; www.lmana.com). Una boquilla con una punta de boquilla se acopla a una jeringa estándar. El medicamento líquido que se administra en primer lugar se extrae de la jeringa y luego la punta de rociado se acopla en la jeringuilla. Este dispositivo se ha utilizado en estudios académicos para ofrecer, por ejemplo, un esteroide de uso tópico en pacientes con rinosinusitis crónica y en un estudio de vacunas. Un dispositivo precargado y basado en el mismo principio para una o dos dosis (Accuspray™, Becton Dickinson Technologies, Research Triangle Park, NC, EUA; www.bdpharma.com) se utiliza para suministrar la vacuna contra la gripe FluMist (www.flumist.com), aprobado para adultos y niños en el mercado estadounidense. Un dispositivo similar para dos dosis fue comercializado por una empresa Suiza para la administración de otra vacuna contra la influenza hace una década. Los dispositivos de dosis única y doble mencionados, consisten en un depósito, un pistón y una cámara de remolino (véase, por ejemplo, los dispositivos UnitDose de UDS y BDS BiDose de Aptar, anteriormente Pfeiffer). El rocío se forma cuando el líquido es forzado hacia fuera a través de la cámara de remolino. Estos

dispositivos se sostienen entre el segundo y tercer dedos con el pulgar sobre el accionador. Un mecanismo de punto de presión incorporado en algunos dispositivos asegura la reproducibilidad de la fuerza de accionamiento y emite las características de la pluma. Actualmente, los fármacos vía nasal comercializados
5 contra migraña como Imitrex (www.gsk.com) y Zomig (www.az.com; Pfeiffer/Aptar dispositivo de dosis única) y la vacuna comercializada contra influenza Flu-Mist (www.flumist.com; dispositivo de aerosol de dosis única de Becton Dickinson) se entregan con este tipo de dispositivos.

Con un llenado de carga estéril, no es necesario el uso de conservantes,
10 pero se requiere un sobrellenado lo que resulta en una fracción de residuos similar a los aerosoles de dosis medida y dosis múltiples. Para emitir 100µl, se llena un volumen de 125µl en el dispositivo (dispositivo de dosis única de Pfeiffer/Aptar) utilizado para los medicamentos intranasales contra migraña Imitrex (sumatriptan) y Zomig (zolmitriptán) y aproximadamente la mitad de eso para un diseño de
11 doble dosis. Los productos farmacéuticos estériles se pueden producir usando métodos de procesamiento aséptico o esterilización terminal. La esterilización terminal generalmente implica el llenado y sellado de envases del producto en condiciones ambientales de alta calidad. Productos se llenan y sellan en este tipo de ambiente para reducir al mínimo el contenido de microbios y partículas del
G€ producto en proceso y para ayudar a asegurar que el subsiguiente proceso de esterilización sea exitoso. En la mayoría de los casos, el producto, el envase y su finalización tienen una baja carga microbiana, pero no son estériles. El producto en su envase final después es sometido a un proceso de esterilización como calor o irradiación. En un proceso aséptico, el medicamento, el envase y su finalización
G primeramente se someten a métodos de esterilización por separado, según sea el caso

y entonces se incorporan. Debido a que no hay ningún proceso para esterilizar el producto en su envase final, es fundamental que los envases se llenen y sellen en un entorno de muy alta calidad. El procesamiento aséptico implica más variables que la esterilización terminal. Antes del ensamblado aséptico para obtener un
5 producto final, las partes individuales del producto final generalmente se someten a diversos procesos de esterilización. Por ejemplo, los envases de vidrio se someten a calor seco; los cierres de goma son sometidos a calor húmedo; y las formas líquidas de dosificación se someten a filtración. Cada uno de estos procesos de fabricación requiere validación y control.

10 En consecuencia, se proporcionan aquí dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es pre-cebado (preparado previamente), y en donde la
11 cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato
G€ de naloxona dihidratado.

En algunas modalidades, dicho paciente es un paciente con sobredosis de opiáceos o un paciente con sospecha de sobredosis de opiáceos.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado, en una postura supina o en una posición lateral de recuperación. En algunas
G modalidades, dicho paciente se encuentra recostado. En algunas modalidades,

dicho paciente se encuentra en postura supina. En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra en posición lateral de recuperación.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides es administrada por una persona sin capacitación.

5 En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4 mg de
10 clorhidrato de naloxona, y aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad
11 terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2.2 mg hasta aproximadamente 13.2 mg de clorhidrato de
G€ naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 4.4 mg hasta aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona, y
G' aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades,

dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende una solución de clorhidrato de naloxona, o un hidrato de lo mismo.

En algunas modalidades, el volumen de dicha composición farmacéutica en dicho depósito no es mayor que aproximadamente 140µl.

En algunas modalidades, aproximadamente 100µl de dicha composición farmacéutica en dicho depósito se suministran a dicho paciente en una sola descarga.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes seleccionados a partir de agua y NaCl.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica está substancialmente libre de conservantes antimicrobianos.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes seleccionados a partir de agua, NaCl, cloruro de benzalconio, edetato sódico, edetato disódico, y ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende además agua, NaCl, cloruro de benzalconio, edetato sódico, edetato disódico, y ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica además

comprende:

un agente de isotonicidad;

un conservante;

un agente estabilizador;

5 una cantidad suficiente de un ácido para conseguir un pH 3.5-5.5;

y

una suficiente cantidad de agua para conseguir un volumen final de aproximadamente 100µl.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende:

10 entre aproximadamente 0.2 mg y aproximadamente 1.2 mg de un agente de isotonicidad;

entre aproximadamente 0.005 mg y aproximadamente 0.015 mg de un conservante;

11 entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 0.05 mg de un agente estabilizador;

una cantidad suficiente de un ácido para conseguir un pH 3.5-5.5;

y

una suficiente cantidad de agua para conseguir un volumen final de aproximadamente 100µl.

Ⓔ En algunas modalidades,

el agente de isotonicidad es NaCl;

el conservante es cloruro de benzalconio;

el agente estabilizador es edetato disódico; y

el ácido es ácido clorhídrico.

Ⓕ En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende:

aproximadamente 0.74 mg de NaCl;

aproximadamente 0.01 mg de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.2 mg de edetato disódico;

una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para conseguir un pH

5 3.5-5.5; y

una suficiente cantidad de agua para conseguir un volumen final de aproximadamente 100µl.

En algunas modalidades, dicho dispositivo se carga con dicha composición farmacéutica mediante llenado estéril.

10 En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica es estable durante el almacenamiento durante aproximadamente doce meses a unos 25 ° C y aproximadamente 60% de humedad relativa.

11 En algunas modalidades, dicho dispositivo es un dispositivo de dosis única, en donde dicha composición farmacéutica está presente en un depósito, y en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho antagonista de opioides se suministra esencialmente mediante la descarga de dicho dispositivo en una fosa nasal de dicho paciente.

En algunas modalidades, aproximadamente 100µl de dicha composición farmacéutica se suministran mediante dicha descarga.

GE En algunas modalidades, dicho dispositivo es accionable con una mano.

En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 25 segundos. En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 20 segundos.

G En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 90% para la dosis suministrada por descarga es de aproximadamente \pm 2%. En algunas

modalidades, el intervalo de confianza del 95% para la dosis suministrada por descarga es de aproximadamente $\pm 2.5\%$.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 20% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 5% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 30 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 25 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 20 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 20 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 19

minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un T_{\max} de aproximadamente 18.5 minutos.

5 En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{\max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente en más de un 90%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{\max} de dicho antagonista de opioides en los receptores
10 opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente en más de un 95%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{\max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 99%.

11 En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 1 hora después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después del tratamiento que comprende el
G€ suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 4 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión
G' respiratoria durante al menos 6 horas después del tratamiento que comprende el

suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

5 En algunas modalidades, dicho dispositivo es un dispositivo de dos dosis, en donde un primer volumen de dicha composición farmacéutica está presente en un primer depósito y un segundo volumen de dicha composición farmacéutica está presente en un segundo depósito, y en donde se suministra dicha cantidad terapéuticamente efectiva esencialmente mediante una primera descarga de dicho dispositivo en una primera fosa nasal de dicho paciente y una segunda descarga de dicho dispositivo en una segunda fosa nasal de dicho paciente.

10 En algunas modalidades, dicho primer volumen y dicho segundo volumen combinados es igual a no más que aproximadamente 380µl.

En algunas modalidades, aproximadamente 100µl de dicho primer volumen de dicha composición farmacéutica se suministran mediante dicha primera descarga.

11 En algunas modalidades, aproximadamente 100µl de dicho segundo volumen de dicha composición farmacéutica se suministran mediante dicha segunda descarga.

En algunas modalidades, dicho dispositivo es accionable con una mano.

€ En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 25 segundos. En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 20 segundos.

En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 90% para la dosis suministrada por descarga es de aproximadamente $\pm 2\%$. En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 95% para la dosis suministrada por
G descarga es de aproximadamente $\pm 2.5\%$.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 20% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 5% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 30 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 25 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 20 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ menor a 19 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 18.5 minutos.

En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad

terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 90%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 95%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 99%.

En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 1 hora después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 4 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 6 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

También se proporciona aquí un dispositivo de un solo uso, previamente preparado (pre-cebado), adaptado para la administración por vía nasal, de una

En algunas modalidades, el dispositivo comprende:

aproximadamente 2.2 mg o aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado;

aproximadamente 0.74 mg de NaCl;

5 aproximadamente 0.01 mg de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.2 mg de edetato disódico; y

una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para conseguir un pH 3.5-5.5.

10 En algunas modalidades, el dispositivo comprende aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, el dispositivo comprende aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

11 En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho clorhidrato de naloxona en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 30 minutos.

En algunas modalidades, dicho dispositivo es accionable con una mano.

12 En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 25 segundos. En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 20 segundos.

13 En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 90% para la dosis suministrada por descarga es de aproximadamente $\pm 2\%$. En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 95% para la dosis suministrada por

descarga es de aproximadamente $\pm 2.5\%$.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 20% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 5% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 30 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 25 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 20 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 19 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 18.5 minutos.

En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 90%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 95%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 99%.

En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 1 hora después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 4 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 6 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

En algunas modalidades, dicho dispositivo se carga con dicha

composición farmacéutica mediante llenado estéril.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica es estable durante el almacenamiento durante aproximadamente doce meses a unos 25 ° C y aproximadamente 60% de humedad relativa.

5 En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica.

También se proporcionan dispositivos como se menciona en cualquiera de las modalidades anteriores para su uso en el tratamiento de un síntoma por sobredosis de opioides seleccionado a partir de: depresión respiratoria, depresión
10 respiratoria postoperatoria por opioides, nivel alterado de conciencia, pupilas mióticas, depresión cardiovascular, hipoxemia, lesión pulmonar aguda, neumonía por aspiración, sedación, e hipotensión.

También se proporcionan dispositivos como se mencionan en cualquiera de las modalidades precedentes para su uso en la reversión de la depresión
11 respiratoria inducida por opioides.

En algunas modalidades, dicha depresión respiratoria es causada por el uso ilícito de opiáceos o por un mal uso accidental de opioides durante terapia médica con opioides.

También se proporcionan dispositivos de acuerdo con cualquiera de las
G€ modalidades precedentes para su uso en la reversión completa o parcial de la depresión por narcóticos, incluyendo depresión respiratoria inducida por opioides seleccionados a partir de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, metadona, nalbufina, pentazocina y butorfanol.

En algunas modalidades, dicho paciente es un paciente con sobredosis
G de opiáceos o un paciente con sospecha de sobredosis de opiáceos.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado, en una postura supina o en una posición lateral de recuperación. En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado. En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra en postura supina. En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra en posición lateral de recuperación.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides es administrada por una persona sin capacitación.

También se proporcionan kits que comprenden un dispositivo descrito en el presente documento e instrucciones por escrito para usar el dispositivo.

10 También se proporcionan kits que comprenden un dispositivo descrito en este documento y un agonista de opioides. En algunas modalidades el kit comprende además instrucciones escritas. En algunas modalidades, el agonista de opioides se selecciona a partir de codeína, morfina, metadona, fentanilo, clorhidrato de oxycodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina,

11 propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol y ciertos analgésicos antagonistas de narcóticos tales como nalbufina, pentazocina y butorfanol. En algunas modalidades, el agonista de opioides se selecciona a partir de tapentadol y tramadol.

También se proporcionan modalidades en las que cualquier modalidad anterior a los párrafos anteriores [087] - [0153] puede ser combinada con una cualquiera o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

Las tecnologías de formulación a prueba de falsificaciones y resistentes a las manipulaciones se han desarrollado para el suministro seguro de los antagonistas de opiáceos, pero tales formulaciones están siendo utilizadas

incorrectamente, lo que resulta en casos de sobredosis con opiáceos. Una de estas tecnologías (Abuse Deterrent Prolonged Release Erosion Matrix (ADPREM); Egalet), utiliza una tecnología de matriz polimérica hidrodegradable que se erosiona desde la superficie a una velocidad constante. La matriz se compone de uno o más polímeros plastificantes que no pueden aplastarse o fundirse. Otro tipo de tal tecnología (Abuse Resistant Technology (ART); Elite Laboratories) utiliza una tecnología de recubrimiento patentado que comprende diversos polímeros que pueden secuestrar un antagonista de opioides (naltrexona) en frágiles microgránulos que son indistinguibles de los gránulos que contienen el opioide. La formulación está diseñada para liberar al antagonista secuestrado sólo si la dosis es aplastada o de alguna forma dañada para su extracción. Las formas de dosificación oral se preparan al recubrir polvos, cristales, gránulos, o microesferas con diversos polímeros para conferirles diferentes características. Las formulaciones pueden liberar el fármaco activo tanto en forma de liberación inmediata como sostenida. Las formulaciones de cronoliberación que utilizan esta tecnología pueden retrasar de manera efectiva la absorción del fármaco por hasta cinco horas. El producto "Aversion" (Acura Pharmaceuticals) utiliza ciertas combinaciones patentadas de excipientes funcionales (por ejemplo, agentes gelificantes) e ingredientes activos destinados a disuadir a los métodos más comunes de uso indebido y abuso de medicamentos recetados. Los ingredientes pueden incluir agentes nasales irritantes (por ejemplo, la capsaicina) y agentes aversivos (por ejemplo, niacina). En algunas modalidades, el agonista opiáceo se encuentra en una formulación a prueba de manipulaciones. En algunas modalidades, el agonista opiáceo se encuentra en una formulación resistente a manipulaciones. En algunas modalidades, el agonista opioide se ha seleccionado

a partir de Acurox® Oxycodone DETERx®, hidrocodona Egalet, morfina Egalet, oxycodona Egalet, Exalgo®, Opana®, y Remoxy®.

Composiciones Farmacéuticas

5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más antagonistas de opioides. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden un antagonista de opioides y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no
10 demasiado perjudiciales para el receptor de los mismos. Algunas modalidades de la presente invención incluyen un método de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un antagonista de opioides con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se aplican directamente a la cavidad nasal usando los dispositivos descritos en este
11 documento. En el caso de un pulverizador de aerosol, esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante una bomba dosificadora de aerosol.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Los ingredientes adicionales en preparaciones líquidas pueden incluir: conservantes
G€ antimicrobianos tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno, benzoato de sodio, ácido benzoico, alcohol fenil-etílico, y similares, y mezclas de los mismos; tensioactivos tales como polisorbato 80 NF, monolaurato de polioxietilen20sorbitano, (4) monolaurato de polioxietilén-sorbitano, monopalmitato de polioxietilen20sorbitano, monoestearato de polioxietileno y
Gí polioxietilen20sorbitano (4) monoestearato de sorbitano, triestearato de

polioxietilen20sorbitano, polioxietilen5sorbitano (5), trioleato de polioxietilen20sorbitano, monoisoestearato de polioxietilen20sorbitano, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, trilaurato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, y similares, y mezclas de los mismos; un agente de tonicidad, tal como: dextrosa, lactosa, cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, sorbitol, sacarosa, manitol, trehalosa, rafinosa, polietilenglicol, hidroxietil-almidón, glicina, y similares, y mezclas de los mismos; y un agente de suspensión, tal como celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica NF, ácido poliacrílico, silicato de magnesio y aluminio, goma xantano, y similares, y mezclas de los mismos.

Los antagonistas de opioides descritos en este documento pueden formularse en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas en la materia. Los portadores adecuados y farmacéuticamente aceptables, fuera de los mencionados aquí, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2005).

Los antagonistas de opioides descritos en este documento pueden opcionalmente existir como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan al, acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico,

nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, tales como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas por Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977). Las sales de adición de ácido pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado y la sal aislada mediante evaporación del disolvente o de otro modo separar la sal y el disolvente. Los antagonistas de opioides descritos aquí pueden formar solvatos con disolventes comunes de bajo peso molecular usando métodos conocidos por el experto en la materia.

En consecuencia, se proporcionan en el presente documento, formulaciones farmacéuticas para la administración por vía intranasal que comprenden, en una solución acuosa de no más que aproximadamente 140µl:

entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 12 mg de un antagonista de opioides;

entre aproximadamente 0.2 mg y aproximadamente 1.2 mg de un agente de isotonicidad;

entre aproximadamente 0.005 mg y aproximadamente 0.015 mg de un conservante;

entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 0.05 mg de un agente estabilizador;

una cantidad suficiente de ácido para conseguir un pH 3.5-5.5.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de

naloxona, o uno de sus hidratos.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona dihidratado.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad equivalente a una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona, y aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad equivalente de aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad equivalente de aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad equivalente de aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 2.2 mg hasta aproximadamente 13.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 4.4 mg hasta aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado, aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado, y aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de

naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

En algunas modalidades, el dispositivo comprende aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, el dispositivo comprende aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

10 En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en una solución acuosa de aproximadamente 100µl.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

11 En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho clorhidrato de naloxona en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 30 minutos.

En algunas modalidades, dicho dispositivo es accionable con una mano.

12 En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 25 segundos. En algunas modalidades, el tiempo hasta la administración es menor que aproximadamente 20 segundos.

En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 90% para la dosis suministrada por descarga es de aproximadamente $\pm 2\%$. En algunas modalidades, el intervalo de confianza del 95% para la dosis suministrada por

descarga es de aproximadamente $\pm 2.5\%$.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 20% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior. En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 5% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 30 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 25 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 20 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 19 minutos. En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo del antagonista de opioides en el paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 18.5 minutos.

En algunas modalidades, el suministro de dicha formulación farmacéutica al paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 90%. En algunas modalidades, el suministro de dicha formulación farmacéutica a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 95%. En algunas modalidades, el suministro de dicha formulación farmacéutica a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 99%.

En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 1 hora después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 4 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides. En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 6 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

También se proporcionan en el presente documento, formulaciones

farmacéuticas para la administración por vía intranasal que comprenden, en una solución acuosa de no más que aproximadamente 140µl:

aproximadamente 2 mg o aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona o un hidrato del mismo;

5 entre aproximadamente 0.2 mg y aproximadamente 1.2 mg de un agente de isotonicidad;

entre aproximadamente 0.005 mg y aproximadamente 0.015 mg de un conservante;

10 entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 0.05 mg de un agente estabilizador;

una cantidad suficiente de ácido para conseguir un pH 3.5-5.5.

En algunas modalidades,

el agente de isotonicidad es NaCl;

el conservante es cloruro de benzalconio;

11 el agente estabilizador es edetato disódico; y

el ácido es ácido clorhídrico.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende:

aproximadamente 2.2 mg o aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado;

€ aproximadamente 0.74 mg de NaCl;

aproximadamente 0.01 mg de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.2 mg de edetato disódico; y

una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para conseguir un pH 3.5-5.5.

ó En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona, o un hidrato de lo mismo. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona, o un hidrato de lo mismo. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

También se proporcionan en el presente documento, formulaciones farmacéuticas para la administración por vía intranasal que comprenden, en una solución acuosa de no más que aproximadamente 100µl:

aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona o un hidrato del mismo;

entre aproximadamente 0.2 mg y aproximadamente 1.2 mg de un agente de isotonicidad;

entre aproximadamente 0.005 mg y aproximadamente 0.015 mg de un conservante;

entre aproximadamente 0.01 mg y aproximadamente 0.05 mg de un agente estabilizador;

una cantidad suficiente de ácido para conseguir un pH 3.5-5.5.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende:

aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado;

aproximadamente 0.74 mg de NaCl;

aproximadamente 0.01 mg de cloruro de benzalconio;

aproximadamente 0.2 mg de edetato disódico; y

una cantidad suficiente de ácido clorhídrico para conseguir un pH

3.5-5.5.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

Se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es pre-cebado (preparado previamente), y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una solución de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes seleccionados a partir de agua y NaCl. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está substancialmente libre de conservantes antimicrobianos. En algunas modalidades, el dispositivo está sustancialmente libre de cloruro de benzalconio, metilparabeno, benzoato de sodio, ácido benzoico, alcohol feniletílico. En algunas modalidades, el dispositivo se carga con la composición farmacéutica en un entorno estéril. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es estable al almacenamiento durante doce meses a una temperatura aproximada de 25° C. En algunas

modalidades, la composición farmacéutica comprende menos del 0.1% p/p de conservantes antimicrobianos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 0.01% p/p o menos de conservantes antimicrobianos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 0.01% p/p - 5 0.001% p/p de conservantes antimicrobianos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende menos del 0.001% p/p de conservantes antimicrobianos.

También se proporcionan dispositivos para "terapia combinada" que comprende composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un 10 antagonista de opioides que se describe en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un antagonista de opioides de corta duración y un antagonista de opioides de larga duración. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende 11 naloxona y naltrexona. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende naloxona y metilnaltrexona. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende naloxona y nalmefeno.

También se proporcionan modalidades en las que cualquier modalidad anterior a los párrafos anteriores [0159] - [0185] puede ser combinada con una 12 cualquiera o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

INDICACIONES

También se proporcionan dispositivos para uso en el tratamiento de 13 sobredosis de opiáceos y síntomas de los mismos y métodos de uso de los

dispositivos. Naloxona evita o revierte los efectos de los opiáceos incluyendo la hipotensión, sedación y depresión respiratoria. También, pueden revertir los efectos psicomiméticos y disfóricos de agonista-antagonista, tal como pentazocina. Naloxona causa reversión abrupta de depresión narcótica que puede

5 provocar náuseas, vómitos, sudoración, taquicardia, aumento de la presión arterial, temblores, convulsiones y paro cardíaco, sin embargo, no hay experiencia clínica con sobredosis de clorhidrato de naloxona en seres humanos. En el ratón y la rata, la LD₅₀ intravenosa es de 150 ± 5 mg/kg y 109 ± 4 mg/kg respectivamente. En estudios de toxicidad subcutánea en ratas neonatas, la DL₅₀ (95% CL) es de

10 260 (228-296) mg/kg. La inyección subcutánea de 100 mg/kg/día en ratas durante 3 semanas produce salivación sólo transitoria y ptosis parcial después de la inyección: no se observaron efectos tóxicos en 10 mg/kg/día durante 3 semanas.

La inyección de clorhidrato de naloxona está indicada para la reversión total o parcial de depresión por narcóticos, incluyendo depresión respiratoria,

11 inducida por opioides seleccionados de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, metadona y ciertos antagonistas de narcóticos analgésicos: nalbufina, pentazocina y butorfanol. El clorhidrato de naloxona también está indicado para el diagnóstico por sospecha de sobredosis aguda por opiáceos. Para el tratamiento de la sobredosis de narcóticos conocida o sospechada en

12 adultos, se indica una dosis inicial de 0.4 mg a 2 mg de clorhidrato de naloxona por vía intravenosa. Si no se obtiene el grado deseado de neutralización y mejoran las funciones respiratorias, la administración puede repetirse a intervalos de 2 a 3 minutos. Si no se observa ni hay respuesta después de haber administrado 10 mg de clorhidrato de naloxona, el diagnóstico de toxicidad parcial

13 o total inducida por narcóticos se debe cuestionar. La dosis inicial usual en niños

es de 0.01 mg/kg IV de peso corporal dado. Si esta dosis no produce el grado deseado de mejoría clínica, puede administrarse una dosis subsiguiente de 0.1 mg/kg de peso corporal. Cuando se utilice inyección de clorhidrato de naloxona, en recién nacidos debe utilizarse un producto que contenga 0.02 mg/ml.

5 También se ha divulgado que el clorhidrato de naloxona es un agente eficaz para la reversión de la depresión cardiovascular y respiratoria asociada con estupefacientes y posiblemente algunas sobredosis no-narcóticas. Los autores indicaron debido al perfil farmacocinético de naloxona, que un protocolo de infusión continua se recomienda cuando se requieren efectos prolongados del
10 antagonista de narcóticos. (Handal *et al.*, Ann Emerg Med. 1983 Jul;12(7):438-45).

En consecuencia, también se proporcionan métodos para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo, que comprende administrar por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de
11 naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioide seleccionado de naloxona y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se
G€ administra en no más de aproximadamente 140µl de una solución de portador acuoso.

En ciertas modalidades, también se proporcionan métodos para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo, que comprende administrar por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad
G terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de

naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona o un hidrato del mismo en no más de 140µl de una solución de portador acuoso.

- 5 En ciertas modalidades, también se proporcionan métodos para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde la
- 10 cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona o un hidrato del mismo en no más de 140µl de una solución de portador acuoso.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica.

- 11 En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona dihidratado.

En algunas modalidades, dicha composición farmacéutica comprende una solución de clorhidrato de naloxona, o un hidrato de lo mismo.

- GE En algunas modalidades, dicho paciente es un paciente con sobredosis de opiáceos o un paciente con sospecha de sobredosis de opiáceos.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado, en una postura supina o en una posición lateral de recuperación. En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado. En algunas modalidades,

- G dicho paciente se encuentra en postura supina. En algunas modalidades, dicho

paciente se encuentra en posición lateral de recuperación.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides es administrada por una persona sin capacitación.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona, y aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2.2 mg hasta aproximadamente 13.2 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 4.4 mg hasta aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2.2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona, y aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2.2 mg de

clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 8.8 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado.

5 En algunas modalidades, dicho síntoma se selecciona de entre la depresión respiratoria y depresión del sistema nervioso central.

En algunas modalidades, dicho paciente presenta cualquiera de faltas de respuesta al estímulo, pérdida del conocimiento, ha dejado de respirar; pulso irregular o detenido, sonidos de asfixia o gorgoteo, uñas o labios color azul o púrpura, tono muscular flácido, pupilas contraídas, y vómitos.

En algunas modalidades, dicho paciente no respira.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado, en una postura supina o en una posición lateral de recuperación.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra recostado.

11 En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra en postura supina.

En algunas modalidades, dicho paciente se encuentra en posición lateral de recuperación.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a una cantidad seleccionada a partir de aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona, aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona, y aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona.

G En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es

equivalente a aproximadamente 2 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona.

5 En algunas modalidades, dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica.

En algunas modalidades, dicho antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona.

10 En algunas realizaciones, dicha administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo de pre-cebado adaptado para la administración nasal de una composición farmacéutica.

11 En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 20% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 10% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

En algunas modalidades, al momento de administración por vía nasal de dicha composición farmacéutica a dicho paciente, una cantidad menor que aproximadamente 5% de dicha composición farmacéutica sale de la cavidad nasal por medio del drenaje hacia la nasofaringe o hacia el exterior.

G En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la

curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 30 minutos.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ menor a 25 minutos.

En algunas modalidades, la concentración plasmática con respecto a la curva de tiempo de dicho antagonista de opioides en dicho paciente tiene un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 20 minutos.

En algunas modalidades, dicho síntoma por sobredosis de opioides se selecciona a partir de: depresión respiratoria, depresión del sistema nervioso central, y depresión cardiovascular.

En algunas modalidades, dicho síntoma sobredosis con opiáceos es depresión respiratoria inducida por opioides.

En algunas modalidades, dicha depresión respiratoria es causada por el uso ilícito de opiáceos o por un mal uso accidental de opioides durante terapia médica con opioides.

En algunas modalidades, dicha depresión respiratoria es inducida por los opioides seleccionados de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, metadona, nalbufina, pentazocina y butorfanol.

En algunas modalidades, dicha depresión respiratoria es inducida por un opioide seleccionado de codeína, morfina, metadona, fentanilo, oxycodona HCl, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol.

En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 1 hora después del tratamiento que comprende el

suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

5 En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 2 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

10 En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 4 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

En algunas modalidades, dicho paciente está libre de depresión respiratoria durante al menos 6 horas después del tratamiento que comprende el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva de dicho antagonista de opioides.

11 También se proporcionan modalidades en las que cualquier modalidad anterior a los párrafos anteriores [0188] - [0228] puede ser combinada con una cualquiera o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

12 También se proporcionan dispositivos, composiciones farmacéuticas, kits y métodos de tratamiento descritos aquí para su uso en el tratamiento de un síntoma por sobredosis de opioides seleccionado a partir de: depresión respiratoria, depresión respiratoria postoperatoria por opioides, nivel alterado de conciencia, pupilas mióticas, depresión cardiovascular, hipoxemia, lesión pulmonar aguda, neumonía por aspiración, sedación, e hipotensión. También se proporcionan los dispositivos, composiciones farmacéuticas, kits, y métodos de

tratamiento descritos en este documento para su uso en la reversión de la depresión respiratoria inducida por opioides. En algunas modalidades, la depresión respiratoria es causada por el uso ilícito de opiáceos o por un mal uso accidental de opioides durante terapia médica con opioides. También se
5 proporcionan los dispositivos, composiciones farmacéuticas, kits, y métodos de tratamiento descritos aquí para su uso en la reversión completa o parcial de la depresión por narcóticos, incluyendo depresión respiratoria inducida por opioides seleccionados a partir de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, metadona, nalbufina, pentazocina y butorfanol. En algunas modalidades, la
10 depresión por narcóticos, incluyendo la depresión respiratoria es inducida por un opioide seleccionado de codeína, morfina, metadona, fentanilo, oxycodona HCl, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas y sus kits y
11 métodos para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de
G€ aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el paciente no respira. También se proporcionan dispositivos adaptados para administrarle a un paciente, por vía nasal, una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de
G' naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el dispositivo es

pre-cebado (preparado previamente), y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 24 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 3 mg hasta aproximadamente 18 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 6 mg hasta aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 4 mg hasta aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente de aproximadamente 7 mg hasta aproximadamente 9 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 3.4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 5 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 6 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la

cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 7 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 8 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 9 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 10 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 11 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona anhidro. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una solución de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento. En algunas modalidades, el síntoma por sobredosis de opioides es seleccionado a partir de: depresión respiratoria, depresión respiratoria postoperatoria por opioides, nivel alterado de conciencia, pupilas mióticas, depresión cardiovascular, hipoxemia, lesión pulmonar aguda, neumonía por aspiración, sedación, e hipotensión. En algunas modalidades, el síntoma sobredosis con opiáceos es depresión respiratoria inducida por opioides. En

algunas modalidades, la depresión respiratoria es causada por el uso ilícito de opiáceos o por un mal uso accidental de opioides durante terapia médica con opioides. En algunas modalidades, la depresión respiratoria es inducida por los opioides seleccionados de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, 5 metadona, nalbufina, pentazocina y butorfanol. En algunas modalidades, la depresión respiratoria es inducida por un opioide seleccionado de codeína, morfina, metadona, fentanilo, clorhidrato de oxicodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol.

10 También se proporcionan dispositivos, kits, y formulaciones farmacéuticas para, y los métodos de, el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de la misma, que comprende por vía nasal administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista opioide juntos y al menos un agente farmacéutico conocido. En algunas modalidades, el método 11 comprende la administración por vía nasal a un paciente que lo necesite, de cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista de opioides de corta acción y un antagonista de opioides de acción prolongada. En algunas modalidades, el método comprende administrar por vía nasal, a un paciente que lo necesita, cantidades terapéuticamente eficaces de naloxona y naltrexona. En 12 algunas modalidades, el método comprende administrar por vía nasal, a un paciente que lo necesita, cantidades terapéuticamente eficaces de naloxona y metilnaltrexona. En algunas modalidades, el método comprende administrar por vía nasal, a un paciente que lo necesita, cantidades terapéuticamente eficaces de naloxona y nalmeveno.

13 También se proporcionan dispositivos, kits, formulaciones farmacéuticas

con métodos para revertir los efectos psicomiméticos y disfóricos de agonistas-antagonistas como pentazocina, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento.

También se proporcionan dispositivos, kits, formulaciones farmacéuticas y métodos de diagnóstico para sospecha de sobredosis aguda de opiáceos, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento.

También se proporcionan dispositivos, kits, formulaciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento contra adicción de opiáceos, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento.

También se proporcionan dispositivos, kits, formulaciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento contra choque septicémico, que comprende administrarle por vía nasal a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado a partir de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este

documento.

También son dispositivos, juegos y formulaciones farmacéuticas para y métodos de tratamiento de la sobredosis de opiáceos o síntoma, revertir los efectos psicomiméticos y disfóricos de agonista-antagonistas como pentazocina, diagnóstico de sospecha sobredosificación opiáceos aguda, tratar la adicción a opiáceos o tratar el choque septicémico, que comprende nasal administrar a un paciente en necesidad mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de los opioides, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 12 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4.4 mg de clorhidrato de naloxona dihidratado. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el paciente es un paciente por sobredosis de opiáceos. En algunas modalidades, el paciente no respira. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es seleccionado a partir de naltrexona, metilnaltrexona y nalmefeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es bromuro de metilnaltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de nalmefeno. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento. En algunas modalidades, el síntoma por sobredosis de opioides es seleccionado a partir de: depresión respiratoria, depresión respiratoria postoperatoria por

opioides, nivel alterado de conciencia, pupilas mióticas, depresión cardiovascular, hipoxemia, lesión pulmonar aguda, neumonía por aspiración, sedación, e hipotensión. En algunas modalidades, el síntoma sobredosis con opiáceos es depresión respiratoria inducida por opioides. En algunas modalidades, la

5 depresión respiratoria es causada por el uso ilícito de opiáceos o por un mal uso accidental de opioides durante terapia médica con opioides. En algunas modalidades, la depresión respiratoria es inducida por los opioides seleccionados de: narcóticos naturales y sintéticos, propoxifeno, metadona, nalbufina, pentazocina y butorfanol. En algunas modalidades, la depresión respiratoria es

10 inducida por un opioide seleccionado de codeína, morfina, metadona, fentanilo, clorhidrato de oxycodona, bitartrato de hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, meperidina, propoxifeno, opio, heroína, tramadol, tapentadol.

Diversos trastornos, como atracones, bulimia, por comer en exceso inducido por estímulo, desarrollo porque los comportamientos son reforzados

11 tantas veces y tan bien por el sistema opioidérgico que la persona ya no puede controlar el comportamiento. Así, los trastornos alimentarios se asemejan al alcoholismo y adicción a los opiáceos. Por consiguiente, también se proporcionan dispositivos, kits y formulaciones farmacéuticas para y métodos de tratamiento de un trastorno alimentario seleccionados de atracones, bulimia y comer en exceso

12 inducido por estímulo, que comprende administrarle nasalmente a un paciente en necesidad de eso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de opioides, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de 2 mg a 12 mg. En algunas modalidades, la cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4 mg de clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, la

13 cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a aproximadamente 4,4 mg de

clorhidrato de naloxona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es el único compuesto farmacéuticamente activo en dicha composición farmacéutica. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es seleccionado a partir de naltrexona, metilnaltrexona y nalmefeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de naltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es bromuro de metilnaltrexona. En algunas modalidades, el antagonista de opioides es clorhidrato de nalmefeno. En algunas modalidades, la administración por vía nasal se logra utilizando un dispositivo como se describe en este documento.

10 También se proporcionan modalidades en las que cualquier modalidad anterior a los párrafos anteriores [188] - [0240] puede ser combinada con una cualquiera o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente. También estipula son usos en el tratamiento de las indicaciones o uno o más síntomas mismos según lo establecido en el presente y usos en la fabricación de los medicamentos para el tratamiento de las indicaciones o uno o más de los mismos síntomas como equivalente en el ámbito de aplicación a cualquier modalidad en los párrafos [0188]-[0240] y [0248], o cualquier combinación que no sea mutuamente excluyente. Los métodos y las aplicaciones pueden emplear cualquiera de los dispositivos en la página web, por ejemplo, en los párrafos [087] – [0153], o cualquier combinación que no sea mutuamente excluyente, o ninguna de las formulaciones farmacéuticas en la página web, por ejemplo, en los párrafos [0159] – [0185], o cualquier combinación de los mismos no se excluyan mutuamente.

g

Ocupación del receptor

También son dispositivos para el uso en el tratamiento de sobredosis de opiáceos y sus síntomas y métodos para usar los dispositivos, que proporcionan un alto nivel de ocupación de receptores opiáceos del cerebro, que puede ser determinado, por ejemplo, por emisión de positrones (PET). PET la tomografía computarizada por emisión de un solo fotón (SPECT) son técnicas que pueden dar información sobre la relación entre destino ocupación fármaco eficacia y, de la imagen siempre un radioligando conveniente esté disponible antes. Aunque SPECT tiene ciertas ventajas (*por ejemplo*, una larga vida media de los radionúclidos), la resolución espacial y temporal, así como el etiquetado posibilidades de esta técnica son limitadas.

PET consiste en la administración a un sujeto de un trazador de radionucleidos emisores de positrones seguido por la detección de los eventos de emisión (aniquilación) de positrones en el cuerpo. El trazador de radionúclidos es típicamente compuesto de una molécula dirigida por haber incorporado en ella uno o más tipos de radionúclidos emisores de positrones. Los radionúclidos emisores de positrones son ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{52}Fe , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{74}As , ^{82}Rb , ^{89}Zr , ^{122}I , y ^{124}I . Los radionucleidos no metálicos pueden ser covalentes a la molécula objetivo por reacciones conocidas del estado de la técnica. Cuando el radionúclido es un emisor de positrones metálico, se entiende que el etiquetado puede requerir el uso de un agente quelante. Estos agentes quelantes son conocidos desde el estado de la técnica.

El emisor de positrones marcado compuesto se administra directamente, *por ejemplo*, IV o indirectamente, *por ejemplo*, adentro, en el sistema vascular del sujeto, de donde pasa a través de la barrera hematoencefálica. Una vez que el

trazador ha tenido tiempo suficiente para asociar con el objetivo de interés, el individuo se coloca dentro de un dispositivo de exploración compuesto por anillo de detectores de centelleo. Un positrón emitido viaja a través del tejido de la persona a corta distancia (dependiendo del isótopo), hasta que interactúa con un electrón. La interacción aniquila el electrón y el positrón, produciendo un par de fotones que se mueven en direcciones aproximadamente opuestas. Estos se detectan al alcanzar un aparato de centelleo en el dispositivo de exploración. Los fotones que no llegan en pares son ignorados. Entonces se genera una imagen de la parte del cerebro de la persona a la que se ha distribuido el compuesto.

Estudios PET son útiles para comparar la entrega nasal de naloxona usando los dispositivos y a las dosis descritas, a las dosis nasales típicas de naloxona (como 1-2 mg), a la entrega de la naloxona usando otros dispositivos nasales (como MAD™) y por otras vías de administración IM o IV oral o naloxona naltrexona o nalmefeno. Pueden hacer más comparaciones entre administración nasal en las posiciones verticales con respecto a recostarse o supinas. Medidas útiles que pueden determinarse en este tipo de estudios son el tiempo de ocupación de los receptores opioides del paciente, por ejemplo, los receptores del μ -opioides en el centro respiratorio en el bulbo raquídeo o inicio de acción vida media del cerebro y el atascamiento del receptor.

El [¹¹C]Carfentanilo (CFN) es un agonista del μ -opioide utilizado *en vivo* estudios PET de receptores μ -opioides. Uno de estos estudios participan voluntarios masculinos sanos asignados en la matrícula para recibir naltrexona o un agonista inverso de la novela del receptor del μ -opioide (GSK1521498) (Rabiner *et al.*, *diferenciación farmacológica de los antagonistas de los receptores opiáceos por la proyección de imagen molecular y funcional de la activación de cerebral*

relacionada con la recompensa de destino ocupación y alimento en los seres humanos. *Molecular Psychiatry* (2011) 16, 826-835). Cada participante experimentó hasta tres [¹¹C]-carfentanil PET exploraciones y dos exámenes de fMRI: uno [¹¹C]-carfentanil exploración del animal doméstico y un fMRI escaneo al inicio (antes de la dosificación) y hasta dos exploraciones del animal doméstico y una fMRI exploración tras la administración oral de una dosis única de GSK1521498 o naltrexona. Las dosis administradas de GSK1521498 o naltrexona fueron elegidos adaptativa para optimizar la valoración de la relación dosis-ocupación para cada fármaco en base a datos obtenidos de los exámenes anteriores en el estudio. El rango de la dosis administrada fue de 0.4-100 mg de GSK1521498 y 2-50 mg de naltrexona. Las dosis máximas administradas fueran iguales a la máxima dosis tolerada de GSK1521498 determinada en el estudio primero en humanos y la dosis estándar de la clínica de la naltrexona, utilizada para la dependencia de alcohol. Los tiempos y dosis de los dos post dosis [¹¹C]-carfentanil PET exploraciones fueron elegidas adaptativo de cada sujeto a optimizar la estimación de la relación entre concentración plasmática y la ocupación del receptor. Después de la dosis los análisis [¹¹C]-carfentanil PET se adquirieron 3-36 h tras la administración de GSK1521498 y 3-88 h tras la administración de naltrexona. Exploraciones fMRI posteriores a dosis fueron adquiridas dentro de 60 minutos de la primera dosis de la exploración PET. Se recolectaron muestras de sangre venosa a intervalos regulares a lo largo de las sesiones de análisis. Alto rendimiento cromatografía de líquidos/masas espectrometría/espectrometría de masas se utilizó para estimar las concentraciones plasmáticas de GSK1521498, la naltrexona y el principal metabolito de la naltrexona, 6-β-naltrexol. Concentración plasmática de fármacos

comienzo en cada exploración PET utilizado para modelar la relación entre concentraciones del fármaco y la ocupación del receptor μ -opioide. El carfentanil(metil 1-(2-feniletil)-4-(fenil(propanoil)amino)-4-piperidinecarboxilato 3S, 5S; de Advanced Biochemical Compounds, Radeberg, Alemania), un agonista selectivo potente de los receptores μ -opiáceos, fue etiquetado con carbono-11 mediante una modificación de un método previamente descrito con un semi-automatizado Modular laboratorio multifuncional sintético módulo (Eckert & Ziegler, Berlín, Alemania). El producto final fue reformulado en solución salina 0.9% estéril que contiene ~10% ethanol (v/v) y control de calidad satisfacen criterios de actividad específica y pureza antes de ser inyectado por vía intravenosa como un bolo lento en ~ 30 s. PET-TAC se realizó en modo tridimensional usando un Siemens Biograph 6 Hi-Rez PET-CT para el grupo de naltrexona y un Siemens Biograph 6 TruePoint PET-CT para el grupo de GSK1521498 (Siemens Healthcare Erlangen, Alemania). Una TC de baja dosis fue adquirida para la corrección de atenuación ante la administración del radiotrazador. Datos dinámicos PET fueron adquiridos durante 90 minutos después de inyección de [^{11}C]-carfentanilo, agrupada en 26 marcos (duraciones: 8 x 15 s, 3 s x 60, 5 x 2 min, min 5 x 5 y 5 x 10 min), reconstruido usando binning-Fourier y un algoritmo de retroproyección filtrada de dos dimensiones y luego alisado con un filtro gaussiano bidimensional (5 mm máximo medio de ancho). Imágenes PET dinámicos registrados volumen de MRI anatómico T1-weighted de cada participante y corregidos para el movimiento principal utilizando el software de SPM5 (Wellcome Trust Centre para Neuroimaging). Regiones previamente seleccionadas de intereses fueron definidas bilateralmente en el volumen anatómico T1-ponderado utilizando un atlas interno y aplicadas a los datos PET

dinámicos para generar curvas de tiempo-actividad regionales. La [¹¹C]-carfentanil - unión específica se cuantificó como obligatorio potencial en relación con el compartimento no desplazable (BP_{ND})

5
$$BP_{ND} = \frac{f_{ND} B_{avail}}{K_D}$$

donde f_{ND} es la fracción libre de radioligando en el cerebro, K_D es la afinidad del [¹¹C]-carfentanil, y B_{ava} es la densidad de los receptores μ-opioides disponibles. Regional [¹¹C]-carfentanil BP_{ND} se estimó mediante un modelo de tejido de referencia con la corteza occipital como la región de referencia.

10 Medicamentos relacionados con la ocupación del receptor del μ-opioid se cuantificó como una reducción del [¹¹C]-carfentanil.

$$Occupancy_{Drug} = \frac{BP_{ND}^{Baseline} - BP_{ND}^{Drug}}{BP_{ND}^{Baseline}}$$

11 La constante de afinidad para cada fármaco en el receptor del μ-opioid (concentración efectiva 50 (CE₅₀)) se estimó ajustando la concentración del plasma medida al comienzo de la exploración PET, C^P_{fármaco}, a la ocupación estimada:

$$Occupancy_{Drug} = \frac{C_{Drug}^P}{C_{Drug}^P + EC_{50}}$$

€ También se ha divulgado el uso de un positrón no tomográfica sensible detectar el sistema para medir la curva de respuesta a la dosis de naloxona en cerebro humano. La [¹¹C] diprenorfina fue administrada a voluntarios normales en cantidades de trazador y 30 min más tarde, varios dosis bolo de naloxona se administra por vía intravenosa (1.5-160 μg/kg) y cambian [¹¹C] diprenorfina enlace
 G monitorizados durante los próximos 30 minutos aproximadamente 13 μg/kg de

naloxona (aproximadamente 1 mg en un hombre de 80 kg) fue requerida para producir una ocupación estimada de receptor del 50%, consistente con la dosis clínica de naloxona utilizada para revertir la sobredosis de opiáceos (mg 0.4-1.2 mg). Melichar *et al.*, *Naloxone displacement at opioid receptor sites measured in vivo in the human brain*. Eur J Pharmacol. 17 de enero de 2003;459(2-3):217-9).

El dispositivo según la reivindicación 28, en donde el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 90%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 95%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 99%. En algunas modalidades, el suministro de dicha cantidad terapéuticamente efectiva a dicho paciente, proporciona ocupación en T_{max} de dicho antagonista de opioides en los receptores opioides en el centro de control respiratorio de dicho paciente, en más que aproximadamente 100%.

También se proporcionan modalidades en las que cualquier modalidad anterior a los párrafos anteriores [0159] - [0185] puede ser combinada con una cualquiera o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

g

Ejemplos

Ejemplo 1: Farmacocinética y seguridad de naloxona por vía intranasal en humanos (Estudio 1)

Se realizó un ensayo clínico para que los principales objetivos fueron
5 determinar la farmacocinética (PK) de 2 dosis intranasal (IN) (2 mg y 4 mg) de
naloxona en comparación con una dosis de 0.4 mg de naloxona administrada por
vía intramuscular (IM) e identificar un apropiado en dosis que podrían alcanzar la
exposición sistémica comparable a una dosis parenteral. Los objetivos
secundarios fueron determinar la seguridad de naloxona, específicamente con
10 respecto a la nasal, irritación (eritema, edema y erosión).

Metodología: Esto fue una internación a etiqueta abierta, aleatoria,
período 3, 3-tratamiento, secuencia 6, estudio cruzado implicando 14 voluntarios
sanos. Los sujetos fueron asignados a una de las 6 secuencias con 2 sujetos en
cada secuencia (2 secuencias con 3 sujetos). Cada sujeto recibió 3 dosis de
11 naloxona, una dosis única de 2 mg IN (un spray de 0.1 ml de solución 10 mg/ml
en cada fosa nasal), una dosis única de 4 mg de IN (2 pulverizaciones de 0.1 ml
por pulverización de una solución 10 mg/ml en cada fosa nasal) y una dosis de
solo 0.4 mg IM, en los 3 periodos de dosificación (Tabla 1). Los sujetos se alojaron
en un centro de hospitalización durante 11 días hasta completar todo el estudio de
G€ sujetos y fueron dados de alta al día siguiente después de la dosis pasada. Los
sujetos regresaron para una visita de seguimiento final, 3 a -5 días después de
darse de baja. Después de obtener el consentimiento informado, se revisaron
temas de elegibilidad para participar en el estudio incluyendo historia clínica,
examen físico, química clínica, marcadores de coagulación, hematología,
G serología de enfermedades infecciosas, análisis de orina, toxicológico de drogas y

alcohol de orina, signos vitales y ECG. En el día después de la admisión a la clínica, los sujetos fueron administrados con fármaco del estudio en orden aleatorio con un período de lavado de 4 días entre dosis hasta que todos los 5 tratamientos fueron administrados. Se extrajo sangre para naloxona PK antes de la dosificación y aproximadamente 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 y 720 minutos después del comienzo del estudio de administración de medicamentos en tubos con heparina sódica. En los días de administración de fármacos del estudio, fue realizado un ECG de 12 derivaciones aproximadamente 60 minutos antes de la dosificación y en aproximadamente 60 y 480 minutos post dosis. Los signos vitales fueron cuantificados pre-dosis y aproximadamente 30, 60, 120 y 480 minutos post-dosis. En días de dosificación, el orden de las evaluaciones fueron ECG, signos vitales, luego la recolección de sangre PK se programó a la misma hora nominal. Los ECG y signos vitales fueron recogidos en el plazo de 10 minutos antes de la hora nominal de recolecciones de sangre. En la selección, admisión, alta y seguimiento, se verificaron ECG y signos vitales una vez al día. También se verificaron los signos vitales una vez en el día después de la administración de naloxona. Las mediciones del laboratorio clínico se repitieron después de extraer la última sangre PK antes del alta clínica. Los eventos adversos fueron evaluados mediante espontáneos informes por temas, por el examen de la mucosa nasal, mediante la medición de parámetros de laboratorio clínico, ECG y signos vitales.

Principales criterios de inclusión y exclusión: Adultos voluntarios sanos con un índice de masa corporal (IMC) de 18 a 30 kg/m².

Medicamento investigado, dosis y modo de administración: La naloxona administrada IN fue en una dosis de 2 mg (1 chorro en cada fosa nasal entregada

0.1 ml de 10 mg/ml de naloxona) y 4 mg (2 arroja a chorros en cada fosa nasal entregada 0.2 ml/fosa nasal 10 mg/ml de naloxona, usando dos dispositivos). Se administró naloxona IN con un dispositivo de dosis única Aptar al sujeto en una posición completamente supina.

5 Duración del tratamiento: Cada dosis IN e IM fue administrado una vez en cada sujeto en secuencia aleatoria.

Terapia de referencia, dosis y modo de administración: La naloxona fue administrada IM en una dosis de 0.4 mg en 1.0 ml con una aguja de 23 g como una sola inyección en el glúteo.

10 Evaluación PK Se extrajo sangre para naloxona PK antes de la dosificación y aproximadamente 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 y 720 minutos después del comienzo del estudio de administración de medicamentos en tubos con heparina sódica. Se determinaron parámetros de PK no compartimentales incluyendo C_{max} , T_{max} , AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$, λ_z , y la evidente
11 depuración (CL/F). Se determinaron valores de $t_{1/2}$ de la caída log-lineal en las concentraciones plasmáticas de 2 a 6 u 8 h.

Evaluación de riesgos: La frecuencia cardíaca, presión arterial y respiración tasa fue grabada antes de naloxona dosificación y en aproximadamente 30, 60, 120 y 480 min después de la dosificación. Estos signos
G€ vitales y la temperatura se midieron también en proyección, entrada de la clínica, un día después de cada dosis y en el seguimiento. Un ECG de 12 derivaciones se obtuvo antes y aproximadamente 480 y 60 min después de cada dosis de naloxona, así como durante el examen de admisión de clínica y seguimiento. Los ECG y signos vitales fueron recogidos en el plazo de 10 minutos antes de la hora
G nominal de recolecciones de sangre. Los AE se registraron desde el inicio de la

administración del fármaco del estudio hasta salida de la clínica. Las AE se registran en relación con cada sesión de dosificación para tratar de establecer una relación entre la AE y el tipo de dosis de naloxona administrada. Se realizó un examen de las fosas nasales al día-1 para establecer elegibilidad y en dosis previas, 5 min, 30 min, 60 min, 4 h y 24 h después de la administración de naloxona para evaluar las pruebas de irritación de la mucosa nasal. Las mediciones de laboratorio clínico se realizaron antes de la primera administración del fármaco y en el día de salida de la clínica.

Análisis estadístico de los parámetros PK: Las C_{max} , T_{max} y el AUC de naloxona IN a 2 y 4 mg fueron comparados con los de naloxona a 0.4 mg IM. Dentro de un marco de varianza ANOVA, fueron realizadas comparaciones parámetros PK In-transformadas (C_{max} y AUC) intranasal con respecto a tratamientos con naloxona IM. El intervalo de confianza de 90% para el cociente (IN/IM) de los parámetros de medios geométricos mínimos cuadrados de las AUC y la $C_{máx}$ fueron construidos. Estos CIs 90% fueron obtenido por exponenciación de los intervalos de confianza de 90% para la diferencia entre los mínimos de la cuadrados significa basado en una escala ln. Además, dosis ajustado los valores de AUC y $C_{máx}$ basado en una dosis de mg fueron de 0.4 calculado (Tablas 4-7). La medida relativa de absorción (biodisponibilidad relativa, F_{rel}) del intranasal (en comparación con IM) se estimó de la AUC con corrección de dosis.

Análisis estadístico de efectos secundarios: Las AE se codifican utilizando la versión más reciente del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Los términos preferidos se agrupan por sistema, órgano y designación de la clase (SOC). Las AE se presentan como un listado incluyendo la fecha de inicio, fecha tope, gravedad, relación, resultado y duración.

Resultados de farmacocinética: La dosis media para la dosis de naloxona 2 mg IN fue de 1.71 mg (rango mg 1.50 a 1.80 mg) y de 4 mg en dosis de naloxona es 3.40 mg (rango de 2.93 mg a mg 3.65). Esto fue 84-85% de la dosis objetivo. El % del coeficiente de variación general (% CV) de la dosis administrada en todos los 42 dispositivos fue 6.9% (Tabla 9). El tiempo de preparación de las dosis IN tomó menos de un tercio del tiempo para preparar la inyección IM (70 segundos para la inyección IM y a 20 segundos en administración) (Tabla 8). Tiempo para preparar la inyección IM no incluye cargar la jeringa. Desde el uno de los propósitos del estudio era determinar si pico concentraciones plasmáticas de naloxona ($C_{m\acute{a}x}$) y AUC después de 2 mg y en 4 mg administraciones era equivalente a o mayor que IM 0.4 mg dosificación, los valores AUC y $C_{m\acute{a}x}$ fueron comparados sin considerar la diferencia de dosis entre tratamientos. El $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y el AUC_{0-∞} para la dosis IN de 2 mg y 4 mg IN fueron significativamente superiores a las de la dosis IM de 0.4 mg ($p < 0.001$). Los medios cuadrados menos geométricos para $C_{m\acute{a}x}$ fueron 2.18 ng/ml, ng/ml 3.96 y 0.754 ng/ml de 2 mg y en 4 mg IM 0.4 mg, respectivamente. Los medios cuadrados menos geométricos para $C_{m\acute{a}x}$ fueron 2.18 ng/ml, ng/ml 3.96 y 0.754 ng/ml de 2 mg y en 4 mg IM 0.4 mg, respectivamente. Los mínimos cuadrados geométricos significa relaciones en 2 mg/IM 0.4 mg fueron 290% para el $C_{m\acute{a}x}$ y 239% para AUC_{0-∞}. Los mínimos cuadrados geométricos significa relaciones en 4 mg/IM 0.4 mg fueron 525% para el $C_{m\acute{a}x}$ y 394% para AUC_{0-∞}. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las vías y dosis con respecto a la $T_{m\acute{a}x}$, lo que sugiere efectos pico ocurriría a la misma hora para todos los tratamientos. Sin embargo, los valores $T_{m\acute{a}x}$ promedio de tendencia inferior para la ruta IN con respecto a IM e IN 4 mg con respecto a 2 mg. (Ver Tabla 2). Al comparar el grado de absorción sistémica de

para IM dosis, las estimaciones de F_{rel} de F fueron 55.7% y 46.3% para los de 2 mg y 4 mg, respectivamente. Ver Tabla 3.

Resultados de seguridad: No hay eritema, edema, erosión u otro signo se observa en la cavidad nasal antes o después alguna en la administración de naloxona en 2 y 4 mg en ambos orificios nasales. Un sujeto experimentó leve transitoria (durante 3 min) faríngeo dolor coincidente con la aplicación de la dosis de 2 mg IN. Este dolor se resolvió espontáneamente. Además, los signos vitales, ECG y parámetros clínicos del laboratorio no revelaron cambios clínicamente significativos después de la administración de naloxona. No hubo evidencia de prolongación QTcF.

Tabla 1

Orden de las dosis de naloxona y vía de administración para cada sujeto

| # | Identificación del sujeto | Secuencia # | Sesión de dosificación #1 Día 1 | Sesión de dosificación #2 Día 5 | Sesión de dosificación #3 Día 9 |
|---|---------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 102 | 5 | 4 mg IN | 2 mg IN | 0.4 mg IM |
| 2 | 107 | 6 | 0.4 mg IM | 4 mg IN | 2 mg IN |
| 3 | 112 | 1 | 2 mg IN | 4 mg IN | 0.4 mg IM |
| 4 | 117 | 3 | 0.4 mg IM | 2 mg IN | 4 mg IN |
| 5 | 120 | 1 | 2 mg IN | 4 mg IN | 0.4 mg IM |
| 6 | 123 | 2 | 4 mg IN | 0.4 mg IM | 2 mg IN |
| 7 | 127 | 3 | 0.4 mg IM | 2 mg IN | 4 mg IN |
| 8 | 128 | 5 | 4 mg IN | 2 mg IN | 0.4 mg IM |

5

| # | Identificación del sujeto | Secuencia # | Sesión de dosificación #1 Día 1 | Sesión de dosificación #2 Día 5 | Sesión de dosificación #3 Día 9 |
|----|---------------------------|-------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 9 | 133 | 2 | 4 mg IN | 0.4 mg IM | 2 mg IN |
| 10 | 113 | 4 | 2 mg IN | 0.4 mg IM | 4 mg IN |
| 11 | 114 | 1 | 2 mg IN | 4 mg IN | 0.4 mg IM |
| 12 | 119 | 6 | 0.4 mg IM | 4 mg IN | 2 mg IN |
| 13 | 125 | 4 | 2 mg IN | 0.4 mg IM | 4 mg IN |
| 14 | 135 | 5 | 4 mg IN | 2 mg IN | 0.4 mg IM |

10

Tabla 2

Resumen de los parámetros farmacocinéticos luego de administrar naloxona como 0.4 mg intramuscular (IM), 2 mg intranasal (IN) y 4 mg IN

11

| Parámetro | 0.4 mg IM | | 2 mg IN | | 4 mg IN | |
|------------------------------|-----------|------|---------|-------|---------|------|
| | Media | %CV | Media | %CV | Media | %CV |
| Dosis (mg) | 0.400 | - | 1.714 | 5.7 | 3.403 | 5.7 |
| C _{max} (ng/ml) | 0.765 | 27.6 | 2.32 | 41.2 | 4.55 | 63.7 |
| T _{max} (min) | 20.34 | 36.1 | 19.98 | 31.0 | 18.42 | 33.6 |
| AUC _{0-t} (ng·h/ml) | 1.38 | 19.9 | 3.41 | 29.5 | 5.63 | 27.6 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/ml) | 1.42 | 19.2 | 3.44 | 29.3 | 5.68 | 27.6 |
| λ _z (1/h) | 0.593 | 16.6 | 0.588 | 0.572 | 8.0 | 10.2 |
| t _{1/2} (h) | 1.21 | 20.1 | 1.19 | 8.3 | 1.22 | 10.2 |

€

g

Tabla 3

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de naloxona luego de administrar naloxona a 0.4 mg intramuscular (IM), 2 mg intranasal (IN) y 4 mg IN con dosis normalizada a 0.4 mg

5

| Parámetro | 0.4 mg IM | | 2 mg IN | | 4 mg IN | |
|------------------------------|-----------|------|---------|-------|---------|------|
| | Media | %CV | Media | %CV | Media | %CV |
| AUC _{0-t/D} ng·h/ml | 1.38 | 19.9 | 0.796 | 28.7 | 0.667 | 29.4 |
| AUC _{0-t/D} ng·h/ml | 1.42 | 19.2 | 28.5 | 0.674 | 0.804 | 29.3 |
| F _{rel} | | | 0.571 | 24.5 | 0.475 | 25.3 |

10

Tabla 4

Comparación estadística de media geométrica de los mínimos cuadrados (GLSM, por sus siglas en inglés) de los parámetros farmacocinéticos para naloxona vía IN a una dosis de 2 mg a IM naloxona con respecto a una dosis de 0.4 mg sin ajuste de dosis

11

€

g

| Parámetro | GLSM 2 mg IN | GLSM 0.4 mg IM | Relación GLSM IM/IN% | 90% CI de relación | valor p |
|------------------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------|---------|
| C _{max} (ng/ml) | 2.18 | 0.754 | 290 | 237 - 353 | < 0.001 |
| T _{max} (h) 1.000 | 0.333 | 0.308 | - | - | - |
| AUC _{0-t} (ng·h/ml) | 3.28 | 1.35 | 243 | 219 - 270 | < 0.001 |
| AUC _{0-∞} (ng·h/ml) | 3.32 | 1.39 | 239 | 215 - 264 | < 0.001 |
| t _{1/2} (h) | 1.18 | 1.19 | 102 | 94.0 - 111 | 0.6507 |

Tabla 5

Comparación estadística de media geométrica de los mínimos cuadrados (GLSM, por sus siglas en inglés) de los parámetros farmacocinéticos para naloxona vía IN a una dosis de 4 mg a IM naloxona con respecto a una dosis de 0.4 mg sin ajuste de dosis

| Parámetro | GLSM 4 mg IN | GLSM 0.4 mg IM | Relación GLSM IM/IN% | 90% CI de relación | valor p |
|----------------------------|--------------|----------------|----------------------|--------------------|---------|
| C_{max} (ng/ml) | 3.96 | 0.754 | 525 | 431 - 640 | < 0.001 |
| T_{max} (h) 1.000 | 0.292 | 0.308 | 0.418 | | |
| AUC_{0-t} (ng·h/ml) | 5.41 | 1.35 | 401 | 361 - 445 | < 0.001 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml) | 5.47 | 1.39 | 394 | 355 - 436 | < 0.001 |
| $t_{1/2}$ (h) | 1.22 | 1.19 | 102 | 94.0 - 111 | 0.651 |

Tabla 6

Comparación estadística de media geométrica de los mínimos cuadrados (GLSM, por sus siglas en inglés) de los parámetros farmacocinéticos para naloxona vía IN a una dosis de 4 mg a IM naloxona con respecto a una dosis de 0.4 mg con ajuste de dosis a 0.4 mg

5

| Parámetro | GLSM 2 mg IN | GLSM 0.4 mg IM | Relación GLSM IM/IN% | 90% CI de relación | valor p |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|---------|
| C _{max/D} (ng/ml) | 0.510 | 0.755 | 67.6 | 55.3 - 82,7 | 0.0028 |
| T _{max} (h) | 0.333 | 0.308 | - | - | 1.000 |
| AUC _{0-t/D} (ng·h/ml) | 0.767 | 1.35 | 56.8 | 50.8 - 63,4 | < 0.001 |
| AUC _{0-∞/D} (ng·h/ml) | 0.775 | 1.39 | 55.7 | 50.0 - 62,1 | < 0.001 |
| t _{1/2} (h) | 1.18 | 1.19 | 99.3 | 91.3 - 108 | 0.8963 |

10

Tabla 7

Comparación estadística de media geométrica de los mínimos cuadrados (GLSM, por sus siglas en inglés) de los parámetros farmacocinéticos para naloxona vía IN a una dosis de 4 mg a IM naloxona con respecto a una dosis de 0.4 mg con ajuste de dosis a 0.4 mg

11

€

| Parámetro | GLSM 4 mg IN | GLSM 0.4 mg IM | Relación GLSM IM/IN% | 90% CI de relación | valor p |
|--------------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|---------|
| C _{max/D} (ng/ml) | 0.466 | 0.755 | 61.7 | 50.5 - 75,5 | < 0.001 |
| T _{max} (h) | 0.292 | 0.308 | - | - | 0.418 |
| AUC _{0-t/D} (ng·h/ml) | 0.637 | 1.35 | 47.2 | 42.2 - 52,7 | < 0.001 |
| AUC _{0-∞/D} (ng·h/ml) | 0.644 | 1.39 | 46.3 | 41.5 - 51,6 | < 0.001 |
| t _{1/2} (h) | 1.22 | 1.19 | 102 | 94.0 - 111 | 0.651 |

Tabla 8

g

Tiempo para preparar las dosis IM e IN para su administración

5

| | Tempo (segundos) | | |
|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Dosis IM | Dosis IN de 2 mg | Dosis IN de 4 mg |
| N | 14 | 14 | 14 |
| Media | 70 | 19 | 23 |
| SD | 10 | 4 | 3 |
| Median | 73 | 19 | 23 |
| Mínimo | 50 | 15 | 18 |
| Máximo | 82 | 30 | 28 |

10

Tabla 9

Estimación de dosis IN administrada (mg)

11

| | Dosis de 2 mg | Dosis de 4 mg | | | Todos los dispositivos |
|--------|----------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|-------------------------------|
| | Total | Primer dispositivo | Segundo dispositivo | Total | Total |
| N | 14 | 14 | 14 | 14 | 42 |
| Media | 1.697 | 1.682 | 1.687 | 3.369 | 1.689 |
| SD | 0.097 | 0.156 | 0.092 | 0.193 | 0.116 |
| %CV | 5.7 | 9.3 | 5.4 | 5.7 | 6.9 |
| Median | 1.708 | 1.711 | 1.704 | 3.410 | 1.710 |
| Mínimo | 1.481 | 1.315 | 1.506 | 2.898 | 1.315 |
| Máximo | 1.838 | 1.824 | 1.803 | 3.616 | 1.838 |

€

g

Ejemplo 2: Farmacocinética y seguridad de naloxona por vía intranasal en humanos (Estudio 2)

Se realizó un segundo estudio para determinar la farmacocinética (PK) y la biodisponibilidad de naloxona administrada por vía intranasal, en comparación con naloxona intramuscularmente inyectada.

Objetivos. Específicamente, el estudio tiene varios objetivos. El primero fue determinar la farmacocinética (es decir, el C_{max} , T_{max} , AUC_{0-inf} y AUC_{0-t}) de intranasal 4 dosis: 2 mg, 4 mg (2 fosas nasales), 4 mg (1 fosa nasal), y (2 fosas nasales) – de 8 mg de naloxona en comparación con una dosis de 0.4 mg de naloxona administradas IM e identificar un apropiado en dosis que podrían alcanzar la exposición sistémica comparable a una dosis parenteral. El segundo fue determinar la farmacocinética de dos diferentes concentraciones (20 mg/ml y 40 mg/ml) de naloxona. El tercero fue determinar la seguridad de naloxona, como eventos adversos, signos vitales, cambios de laboratorio clínico, específicamente con respecto a nasal, irritación (eritema, edema y erosión).

Diseño. El estudio fue un estudio con internación de etiqueta abierta, aleatorizado, de 5 períodos, 5-tratamientos, 5 secuencias, cruzado con aproximadamente 30 voluntarios sanos, aleatorios para tener al menos 24 sujetos que completen todas las administraciones del fármaco de estudio y recolecciones para las evaluaciones de PK en sangre. Los sujetos fueron asignados a una de las 5 secuencias y hubo 6 sujetos en cada uno. Cada sujeto recibió 5 tratamientos de naloxona durante 5 periodos de dosificación: un solo 2 mg en dosis (un aerosol 0.1 ml de una solución de 20 mg/ml en una fosa nasal), una dosis de IN 4 mg (un aerosol 0.1 ml de una solución de 20 mg/ml en cada fosa nasal), una dosis única de 4 mg de IN (un aerosol 0.1 ml de una solución de 40 mg/ml en una fosa nasal) ,

un solo 8 mg en dosis (un aerosol 0.1 ml de una solución de 40 mg/ml en cada fosa nasal) y una dosis de solo 0.4 mg IM. Los sujetos se alojaron en un centro de hospitalización durante 18 días hasta completar todo el estudio de sujetos y fueron dados de alta al día siguiente después de la dosis pasada. Los sujetos regresaron para una visita de seguimiento final, 3 a 5 días después de darse de baja.

Después de obtener el consentimiento informado, se revisaron temas de elegibilidad para participar en el estudio incluyendo historia clínica, examen físico, química clínica, marcadores de coagulación, hematología, serología de enfermedades infecciosas, análisis de orina, toxicológico de drogas y alcohol de orina, signos vitales y ECG.

Los criterios de inclusión fueron: hombres o mujeres de 18 a 55 años de edad, ambos inclusive; consentimiento de informado escrita; IMC entre 18 y 30 kg/m², ambos inclusive; acceso venoso adecuado; no enfermedades concurrentes clínicamente significativas; acuerdo para usar un método confiable de la doble barrera de control de la natalidad desde el inicio de la investigación hasta una semana después de completar el estudio (los anticonceptivos orales están prohibidos); y acuerdo de no ingerir alcohol, bebidas que contengan xantina > 500 mg/día, o toronja/pomelo jugo, o participar en un ejercicio extenuante 72 horas antes de la admisión a través del último sorteo de sangre del estudio.

Los criterios de exclusión fueron: cualesquier condiciones incluidas anatomía nasal anormal, síntomas nasales (es decir, bloqueada o que moquea de la nariz, pólipos nasales, etc.) o tener un producto en la cavidad nasal antes de la administración de drogas; tomar medicamentos recetados o de venta libre, suplementos dietarios, productos herbarios, vitaminas o uso reciente de los analgésicos opiáceos para el alivio del dolor (dentro de 14 días del último uso de

cualquiera de estos productos); prueba de drogas de orina positivas para alcohol, opiáceos, cocaína, anfetamina, metanfetamina, benzodiazepinas, tetrahidrocannabinol (THC), barbitúricos o metadona en proyección o admisión; opioide anterior o actual, alcohol u otra dependencia de las drogas (excluyendo nicotina y cafeína), basado en la historia clínica; consume más de 20 cigarrillos por día en promedio, en el mes antes de la proyección, o sería incapaz de abstenerse de fumar (o uso de cualquier sustancia que contiene la nicotina) para al menos una hora antes y 2 horas después de dosis de naloxona; en ECG de 12 derivaciones estándar, un intervalo QTcF > 440 mseg en hombres y > 450 mseg para las hembras; enfermedad médica aguda o crónica significativa en el juicio del investigador; un probable necesidad de medicación de tratamiento concomitante durante el estudio; donado o recibido sangre o experimentó aféresis de plaquetas o plasma dentro de los 60 días antes del día antes del comienzo del estudio; mujer que está embarazada, dando pecho o planea quedar embarazada durante el período de estudio o dentro de una semana después de naloxona

Se obtuvo naloxona inyectable IM fabricada por Hospira de un distribuidor autorizado en una concentración de 0.4 mg/ml y se administró IM en una dosis de 0.4 mg en 1.0 ml con una aguja 23-g como una sola inyección en el glúteo. Se obtuvo naloxona para administración de Lightlake Therapeutics, Inc., Londres, Reino Unido en dos concentraciones de 20 mg/ml y 40 mg/ml y fue dado en dosis de 2 mg (un aerosol 0.1 ml de la formulación de 20 mg/ml en una fosa nasal), 4 mg (dos sprays de 0.1 ml de la formulación de 20 mg/ml en dos fosas nasales), (un aerosol 0.1 ml de la formulación de 40 mg/ml en una fosa nasal) de 4 mg y 8 mg (dos aerosoles de 0.1 ml de la formulación de 40 mg/ml en dos fosas nasales). Se administró naloxona IN con un dispositivo de dosis única Aptar al sujeto en una

posición completamente supina. Los sujetos fueron instruidos a no respirar por la nariz cuando se administraron la dosis de naloxona IN.

En el día después de la admisión a la clínica, los sujetos fueron administrados con fármaco del estudio en orden aleatorio con un período de lavado de 4 días entre dosis hasta que todos los 5 tratamientos fueron administrados. Se extrajo sangre para naloxona PK antes de la dosificación y aproximadamente 2.5, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 y 720 minutos después del comienzo del estudio de administración de medicamentos en tubos con heparina sódica. En los días de administración de fármacos del estudio, fue realizado un ECG de 12 derivaciones aproximadamente 60 minutos antes de la dosificación y en aproximadamente 60 y 480 minutos post dosis. Los signos vitales fueron cuantificados pre-dosis y aproximadamente 30, 60, 120 y 480 minutos post-dosis. En días de dosificación, el orden de las evaluaciones fueron ECG, signos vitales, luego la recolección de sangre PK se programó a la misma hora nominal. El tiempo objetivo de la recolección de sangre PK es considerado el más importante, y si la recolección tarda más de ± 1 minuto de la hora programada para los primeros 60 minutos de recolecciones o de más de ± 5 minutos de los puntos de la hora programada, esto era considerado como una desviación del protocolo. Los ECG y signos vitales fueron recogidos en el plazo de 10 minutos antes de la hora nominal de recolecciones de sangre. En la selección, admisión, alta y seguimiento, se verificaron ECG y signos vitales una vez al día. También se verificaron los signos vitales una vez en el día después de la administración de naloxona. Las mediciones del laboratorio clínico se repitieron después de extraer la última sangre PK antes del alta clínica. Los eventos adversos fueron evaluados mediante espontáneos informes por temas, por el

examen de la mucosa nasal, mediante la medición de parámetros de laboratorio clínico, ECG y signos vitales.

Los resultados se muestran a continuación en la tabla 9, que establece la media de 28 sujetos sanos (y SD, en paréntesis) las concentraciones plasmáticas de naloxona después de una administración intranasal y una inyección intramuscular, y en las **Figuras 3 y 4**.

Tabla 9

| Tiempo (min) | Una aspersión – 2 mg 20 mg/ml IN | | Dos aspersiones – 4 mg 20 mg/ml IN | | Una aspersión – 4 mg 40 mg/ml IN | | Dos aspersiones – 8 mg 40 mg/ml IN | | 0.4 mg IM | |
|--------------|----------------------------------|---------|------------------------------------|---------|----------------------------------|---------|------------------------------------|---------|-----------|---------|
| | 0 | 0.000 | (0.000) | 0.000 | (0.000) | 0.000 | (0.000) | 0.000 | (0.000) | 0.000 |
| 2.5 | 0.175 | (0.219) | 0.725 | (0.856) | 0.280 | (0.423) | 0.880 | (1.21) | 0.081 | (0.135) |
| 5 | 0.882 | (0.758) | 2.68 | (2.65) | 1.50 | (1.76) | 3.73 | (4.02) | 0.305 | (0.336) |
| 10 | 2.11 | (1.33) | 4.60 | (2.59) | 3.24 | (2.21) | 7.61 | (5.28) | 0.566 | (0.318) |
| 15 | 2.74 | (1.07) | 5.56 | (2.20) | 4.00 | (2.24) | 8.02 | (3.60) | 0.678 | (0.312) |
| 20 | 2.89 | (1.14) | 5.82 | (1.74) | 4.57 | (2.30) | 8.06 | (2.56) | 0.747 | (0.271) |
| 30 | 2.52 | (0.810) | 5.15 | (1.70) | 4.50 | (1.93) | 7.89 | (1.95) | 0.750 | (0.190) |
| 45 | 2.17 | (0.636) | 4.33 | (1.16) | 4.03 | (1.57) | 6.84 | (1.69) | 0.689 | (0.171) |
| 60 | 1.88 | (0.574) | 3.69 | (0.887) | 3.35 | (1.17) | 5.86 | (1.40) | 0.610 | (0.143) |
| 120 | 0.823 | (0.335) | 1.63 | (0.626) | 1.57 | (0.773) | 2.86 | (0.927) | 0.354 | (0.107) |
| 180 | 0.390 | (0.146) | 0.800 | (0.253) | 0.771 | (0.412) | 1.42 | (0.487) | 0.227 | (0.082) |
| 240 | 0.215 | (0.100) | 0.452 | (0.225) | 0.412 | (0.215) | 0.791 | (0.275) | 0.135 | (0.058) |
| 300 | 0.117 | (0.051) | 0.243 | (0.123) | 0.246 | (0.143) | 0.431 | (0.166) | 0.074 | (0.047) |
| 360 | 0.068 | (0.030) | 0.139 | (0.067) | 0.146 | (0.081) | 0.257 | (0.104) | 0.040 | (0.022) |

| | | | | | | | | | | |
|-----|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| 480 | 0.031 | (0.014) | 0.068 | (0.033) | 0.065 | (0.038) | 0.122 | (0.052) | 0.013 | (0.015) |
| 720 | 0.009 | (0.009) | 0.027 | (0.013) | 0.026 | (0.019) | 0.053 | (0.025) | 0.001 | (0.003) |

5 Para el análisis farmacocinético, se separa el plasma de la sangre entera y se almacena congelado a ≤ -20 ° C hasta su valoración. Las concentraciones plasmáticas de naloxona se determinaron por cromatografía de líquidos con espectrometría de masas en tándem. También pueden determinarse las concentraciones plasmáticas conjugadas de naloxona. Se determinaron parámetros de PK no compartimentales incluyendo C_{max} , T_{max} , AUC_{0-inf} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$, λ_z , y la evidente depuración (CL/F). Parámetros farmacocinéticos (C_{max} , T_{max} y AUC) para de naloxona fueron comparados con los de naloxona IM. T_{max} fue desde el momento de administración (rociando en la cavidad nasal o inyección IM). Los valores ajustados de la dosis para las AUC y $C_{máxima}$ se calcularon entonces y el grado relativo de absorción intranasal (en comparación con IM) fue estimado a partir de las AUC con corrección de dosis. Dentro de un marco de varianza ANOVA, fueron realizadas comparaciones parámetros PK In-transformadas (C_{max} y AUC) intranasal con respecto a tratamientos con naloxona IM. El intervalo de confianza de 90% para el cociente (IN/IM) de los parámetros de medios geométricos mínimos cuadrados de las AUC y la $C_{máx}$ fueron construidos para la comparación de cada tratamiento con naloxona vía IM. Estos CIs 90% fueron obtenido por exponenciación de los intervalos de confianza de 90% para la diferencia entre los mínimos de la cuadrados significa basado en una escala ln.

G Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 10, que establece la media de parámetros de plasma PK de 28 sujetos sanos (y %CV, entre paréntesis) de naloxona después de única administración intranasal y una

inyección intramuscular, y en la Tabla 11, que establece los mismos parámetros de PK, se dividieron entre las 12 mujeres y 16 hombres sanos.

5

10

Tabla 10

| | Una aspersión – 2 mg 20 mg/ml IN | Dos aspersiones – 4 mg 20 mg/ml IN | Una aspersión – 4 mg 40 mg/ml IN | Dos aspersiones – 8 mg 40 mg/ml IN | 0.4 mg IM | |
|----|---|---|---|---|----------------------|----------------------|
| 5 | C_{max} (ng/ml) | 3.11 (36.3) | 6.63 (34.2) | 5.34 (44.1) | 10.3 (38.8) | 0.906 (31.5) |
| | C_{max} por mg (ng/ml) | 1.56 (36.3) | 1.66 (34.2) | 1.34 (44.1) | 1.29 (38.8) | 2.26 (31.5) |
| 10 | T_{max} (h) ^a (mediana, intervalo) | 0.33 (0.25, 1.00) | 0.33 (0.08, 0.50) | 0.50 (0.17, 1.00) | 0.33 (0.17, 1.00) | 0.42 (0.08, 2.00) |
| | AUC_t (ng·ml/h) | 4.81 (30.3) | 9.82 (27.3) | 8.78 (37.4) | 15.9 (23.6) | 1.79 (23.5) |
| | AUC_{inf} (ng·ml/h) | 4.86 (30.1) | 9.91 (27.1) | 8.87 (37.2) | 16.1 (23.3) | 1.83 (23.0) |
| | AUC_{inf} por mg (ng·ml/h) | 2.43 (30.1) | 2.48 (27.1) | 2.22 (37.2) | 2.01 (23.3) | 4.57 (23.0) |
| 11 | Lambda z (hr ⁻¹) ^b | 0.3685 | 0.2973 | 0.3182 | 0.3217 | 0.5534 |
| | Semivida (h) ^b | 1.70 | 2.09 | 2.00 | 1.91 | 1.19 |
| | AUC % extrapolado | 1.09 (41.9) | 1.01 (53.9) | 1.06 (52.5) | 1.04 (78.1) | 2.32 (54.1) |
| | CL/F (L/h) | 441 (24.5) | 426 (22.3) | 502 (31.2) | 521 (21.7) | 230 (22.4) |
| € | BA relativa (%) vs. IM | 53.8 (22.2) | 55.3 (22.2) | 49.2 (30.6) | 45.3 (25.1) | 100 |

g

Tabla 11

| Parámetro (unidades) | Una de 20 mg/ml IN | | Dos de 20 mg/ml IN | | Una de 40 mg/ml IN | | Dos de 40 mg/ml IN | | 0.4 mg IM | |
|--|-----------------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|-----------|--------|
| | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre |
| 5 C _{max} (ng/ml) | 2.79 | 3.35 | 6.62 | 6.64 | 5.12 | 5.51 | 9.52 | 10.9 | 1.06 | 0.792 |
| 10 C _{max} por mg (ng/ml) | 1.39 | 1.68 | 1.66 | 1.66 | 1.28 | 1.38 | 1.19 | 1.36 | 2.64 | 1.98 |
| T _{max} (h) ^a | 0.33 | 0.33 | 0.33 | 0.25 | 0.50 | 0.50 | 0.29 | 0.42 | 0.33 | 0.50 |
| AUC _t (ng·ml/h) | 4.73 | 4.87 | 9.81 | 9.82 | 7.98 | 9.38 | 14.8 | 16.8 | 1.83 | 1.75 |
| 10 AUC _{inf} (ng·ml/h) | 4.78 | 4.93 | 9.91 | 9.92 | 8.06 | 9.48 | 15.0 | 16.9 | 1.88 | 1.79 |
| AUC _{inf} por mg (ng·ml/h) | 2.39 | 2.46 | 2.48 | 2.48 | 2.01 | 2.37 | 1.87 | 2.12 | 4.69 | 4.47 |
| Lambda z (hr ⁻¹) ^b | 0.3978 | 0.3492 | 0.2796 | 0.3122 | 0.2946 | 0.3386 | 0.2994 | 0.3407 | 0.6140 | 0.5152 |
| 11 Semivida (h) ^b | 1.58 | 1.80 | 2.18 | 2.03 | 2.12 | 1.93 | 1.90 | 1.91 | 1.08 | 1.28 |
| AUC % extrapolado | 0.971 | 1.19 | 0.986 | 1.02 | 0.970 | 1.12 | 1.12 | 0.992 | 2.31 | 2.32 |
| CL/F (L/h) | 449 | 434 | 419 | 431 | 555 | 462 | 558 | 494 | 222 | 236 |

En las tablas anteriores, la notación "a" indica la mediana (intervalo) se da a conocer, y la notación "b" indica que se da a conocer la media armónica.

Análisis exploratorios adicionales podrían incluir:

- 1) CI de 90% para dosis corregidas las AUC y la C_{máx} entre el tratamiento de la formulación de 20 mg/ml y 40 mg/ml formulación para ambas una sola administración y administración de dos dosis (una vez en cada fosa nasal) para propósito de linealidad de dosis;

2) 90% CI ajustada para la dosis de proporciones geométricas de un aerosol 0.1 ml (en una fosa nasal) vs un dos sprays de 0.1 ml (una pulverización en cada fosa nasal) de una formulación de 20 mg/ml; y

5 3) 90% CI ajustada para la dosis de proporciones geométricas de un aerosol 0.1 ml (en una fosa nasal) vs dos aspersiones de 0.1 ml (una pulverización en cada fosa nasal) de una formulación de 40 mg/ml; y

Las AE se codifican utilizando la versión más reciente del diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA) de términos y agrupados por sistema, órgano, designación de clase (SOC). Se proporcionarán resúmenes
10 separados durante los 5 períodos de estudio: tras la administración de cada dosis de droga del estudio hasta el momento de la próxima dosis de administración del fármaco o en la clínica de estudio. Lista de cada AE individual incluyendo fecha de inicio, fecha de finalización, gravedad, relación, resultado y duración. Los resultados se indican a continuación en las Tablas 12 y 13. La Tabla 12 muestra
11 los eventos relacionados con , irritación, eritema, edema nasal, y otros y total, observados en el grupo tratado por vía nasal. La irritación nasal no parece estar positivamente relacionada con la dosis de naloxona administrada.

GE

G

Tabla 12

| Tratamiento | Eritema | Edema | Otros | Total |
|----------------------------------|---------|-------|-------|-------|
| 2 mg (20 mg/ml, una aspersion) | 4 | 2 | 1 | 7 |
| 4 mg (20 mg/ml, dos aspersiones) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 4 mg (40 mg/ml, una aspersion) | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 8 mg (40 mg/ml, dos aspersiones) | 0 | 1 | 0 | 1 |

5

10

La Tabla 1e muestra los eventos adicionales relacionados con la administración, ya sea por vía nasal o intramuscular. En términos generales, no se reportaron eventos adversos.

Tabla 13

| | |
|---|---|
| Dosis IN de 0.4 mg | |
| Mareo | 1 |
| Dolor de cabeza | 1 |
| Náuseas | 1 |
| 2 mg (20 mg/ml, una aspersion) | |
| Dolor nasal | 1 |
| 8 mg (40 mg/ml, dos aspersiones) | |
| Dolor de cabeza | 1 |

11

12

Además, los signos vitales, ECG y parámetros clínicos del laboratorio no revelaron cambios clínicamente significativos después de la administración de naloxona. No hubo evidencia de prolongación QTcF.

13

Ejemplo 3: Formulaciones y estabilidad del atomizador nasal de naloxona

La naloxona se ha formulado como un producto de jeringa precargada Luer-Jet Luer-lock y desechables y kit atomizador nasal, que comprende 1 mg/ml de clorhidrato de naloxona como agente activo, 8.35 mg/ml de NaCl como agente de isotonicidad, HCl qs para apuntar con especificidad de objetivo al pH, y agua purificada qs hasta 2.0 ml. El cloruro de benzalconio se puede añadir como un conservante y apoya la estabilidad de un producto de múltiples dosis. Estas jeringas, aunque son funcionales, pueden ser de uso torpe para el personal no capacitado, y suministran un gran volumen de solución.

A continuación se dan en la Tabla 14 los ejemplos de una formulación de 10 mg/ml.

Tabla 14

| Ingrediente | Cantidad por unidad | Función |
|-------------------------|---------------------|------------------------|
| Clorhidrato de naloxona | 10 mg/ml | Ingrediente activo |
| Cloruro de sodio | 7.4 mg/ml | Agente de isotonicidad |
| Ácido clorhídrico | q.s. al pH objetivo | Agente acidificante |
| Cloruro de benzalconio | 0.1 mg/ml | Conservantes |
| Agua purificada | q.s. | Disolvente |

Los datos en la literatura han indicado que naloxona es sensible a factores ambientales, como el aire, la luz y los colores en determinados viales, lo que puede inducir un riesgo de degradación. En consecuencia, se añadió edetato disódico a la formulación anterior.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de naloxona (10 mg/ml) se almacenaron a 25° C y a 60% humedad relativa en viales verticales de vidrio traslúcido (200µl) taponados con un émbolo negro. Los viales

estaban ya sea desnudos (Lote 1), o montados en el dispositivo de Pfeiffer BiDose (Lote 2). Además de clorhidrato de naloxona, las composiciones farmacéuticas comprenden además agua, cloruro de benzalconio y edetato disódico. Los viales se analizaron a los 0, 3, 6, 9, y 12 meses para determinar el contenido de naloxona. Es evidente a partir de los resultados del estudio, mencionado como un porcentaje de lo que indica la etiqueta en la siguiente Tabla 15 , que estas composiciones farmacéuticas son estables en almacenamiento durante al menos 9-12 meses a 25° C y 60% humedad relativa.

10

Tabla 15

| Lote | Tiempo (meses) | | | | |
|------|----------------|-------|-------|-------|------|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
| 1 | 99.3 | 100.1 | 100.8 | 101.2 | 97.9 |
| 2 | 99.5 | 102.8 | 99.4 | 98.6 | ND |

11

A continuación se dan en la Tabla 16, junto con un ejemplo de variación permitida como parte de la formulación total, los ejemplos de 20 mg/ml y una formulación de 40 mg/ml.

Tabla 16

€

| Componente | 20 mg/ml | | 40 mg/ml | | Variación del producto |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | Cantidad por ml | Cantidad por dosis unitaria (100 µl) | Cantidad por ml | Cantidad por dosis unitaria (100 µl) | |
| Clorhidrato de naloxona dihidratado | 22.0 mg (20.0 mg) | 2.2 mg (2.0 mg) | 44.0 mg (40.0 mg) | 4.4 mg (40.0 mg) | 90.0 - 110.0 |

g

| | | | | | | |
|----|--|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------|
| | (correspondiente al clorhidrato de naloxona) | | | | | |
| | Cloruro de benzalconio | 0.1 mg | 0.01 mg | 0.1 mg | 0.01 mg | 90.0 - 110.0 |
| 5 | Edetato de disodio | 2.0 mg | 0.2 mg | 2.0 mg | 0.2 mg | 80.0 - 120.0 |
| | Cloruro de sodio | 7.4 mg | 0.74 mg | 7.4 mg | 0.74 mg | |
| | Ácido clorhídrico, diluido | Ajustar a pH 4.5 | Ajustar a pH 4.5 | Ajustar a pH 4.5 | Ajustar a pH 4.5 | pH 3.5 - 5.5 |
| 10 | Agua purificada | q.s. ad 1.0 ml | q.s. ad 100 µl | q.s. ad 1.0 ml | q.s. ad 100 µl | |

El atomizador nasal de clorhidrato de naloxona anterior es una solución acuosa que puede presentarse en un vial de vidrio tipo I cerrado con un émbolo de goma de clorobutilo que a su vez está montado en un dispositivo de pulverización nasal de dosis unitaria (tal como un dispositivo UDS Aptar UnitDose líquido). La solución debe ser un líquido claro y descolorido o ligeramente amarillo. En algunas modalidades, el dispositivo es un dispensador no presurizado entregando un aerosol que contiene una dosis del ingrediente activo. En algunas modalidades, cada dosis administrada contiene 100 µl.

Las composiciones farmacéuticas con clorhidrato de naloxona (20 o 40 mg/ml) fueron probadas para la estabilidad en condiciones de temperatura ambiente, luz, temperatura ambiente/oscuridad y en a 25° C/60% RH (protegido de la luz). Se analizó para determinar pH, pureza y e impurezas en un momento inicial, 2 meses y 10 meses. Los resultados se presentan en la Tabla 17.

g

Tabla 17

| | Condiciones de almacenamiento | Intervalo de prueba (meses) | Apariencia | pH | Ensayo (% de lo indicado en la etiqueta) | Impurezas (% del área) |
|----|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----|--|------------------------|
| 5 | | Inicial | Solución traslúcida e incolora. | 4.5 | 101 | No detectadas |
| 10 | 25°C/60% RH | 2 | Sin analizar | 4.5 | Sin analizar | Sin analizar |
| | | 10 | Solución traslúcida e incolora. | 4.5 | 95 | 0.2 |
| | Temperatura ambiente/luz | 10 | Solución amarilla transparente | 4.4 | 92 | 1.3 |
| 11 | Temperatura ambiente/oscuridad | 10 | Solución traslúcida e incolora. | 4.5 | 97 | 0.3 |

Otras modalidades

Se proporciona la descripción detallada expuesta anteriormente para auxiliar a los expertos en la materia poner en práctica la descripción de este documento. Sin embargo, la descripción descrita y reivindicada en el presente documento no se limita en cuanto al alcance por las modalidades específicas descritas en la presente, porque estas modalidades sirven como ilustración de algunos aspectos de la descripción. Cualesquier modalidades equivalentes pretenden estar dentro del alcance de esta descripción. De hecho, varias modificaciones de la descripción además de las que se muestran y se describen en este documento se harán evidentes para aquellos especializados en el arte de

la descripción anterior, que no se aparten del espíritu y alcance del presente descubrimiento inventivo. También se pretende que tales modificaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

5

10

REIVINDICACIONES

5 1. Un dispositivo en combinación con una composición farmacéutica adaptado para administrarle a un paciente, por vía nasal, dicha composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que dicho dispositivo es pre-cebado, y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a una cantidad de 2 mg hasta 12 mg de clorhidrato de naloxona, y donde dicha composición farmacéutica comprende un agente de isotonicidad, un conservante, un agente estabilizador, una cantidad 10 suficiente de un ácido para conseguir un pH 3,5-5,5, y agua.

11 2. Un dispositivo en combinación con una composición farmacéutica adaptado para administrarle a un paciente, por vía nasal, dicha composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que dicho dispositivo es pre-cebado, y en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es equivalente a 2 mg hasta 12 mg de clorhidrato de naloxona, y donde dicha composición farmacéutica comprende agua, NaCl, cloruro de benzalconio, edetato disódico, y ácido clorhídrico.

12 3. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a 2 mg de clorhidrato de naloxona.

13 4. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que dicha cantidad terapéuticamente efectiva es equivalente a 4 mg de clorhidrato de naloxona.

5. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicha agua está en cantidad de forma que el volumen de dicha composición farmacéutica en dicho depósito no es mayor que 140 µl.

5 6. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizado por que el volumen de dicha composición farmacéutica en dicho depósito no es mayor que 100 µl.

7. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizado por que el volumen de dicha composición farmacéutica en dicho depósito es de 125 µl, y dicho dispositivo es capaz de emitir 100 µl de dicha composición.

8. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7, caracterizado por que
dicho agente de isotonicidad es NaCl,
dicho conservante es cloruro de benzalconio,
dicho agente estabilizador es edetato disódico, y
dicho ácido es ácido clorhídrico.

9. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según la reivindicación 2 u 8, caracterizado por que dicha composición farmacéutica comprende por cada 100 µl :

0,74 mg de NaCl;

0,01 mg de cloruro de benzalconio; y

0,2 mg de edetato disódico;

10. El dispositivo en combinación con una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho dispositivo

comprende un reservorio en que el volumen de dicha composición farmacéutica no es mayor que 140 µl, y el dispositivo está conformado para que 100µl de dicha composición farmacéutica en dicho depósito se suministra a dicho paciente en una sola descarga.

- 5 11. Una composición farmacéutica para administración intranasal, caracterizada por que comprende por cada 100 µl de solución acuosa agua y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables que es equivalente a 2 mg hasta 12 mg de clorhidrato de naloxona, y donde dicha composición farmacéutica
- 10 comprende un agente de isotonicidad, un conservante, un agente estabilizador y una cantidad suficiente de un ácido para conseguir un pH 3,5-5,5; excluyendo las siguientes combinaciones:

| | | | |
|----|-----|------------------------|-----------|
| 1í | (1) | naloxona HCl | 20 mg/mL |
| | | cloruro de sodio | 6,4 mg/mL |
| | | cloruro de benzalconio | 0,125% |
| | | edetato disódico | 10 mM |
| | | ácido cítrico | 25 mM |
| | | hipromelosa | 0,1% |
| | | sorbitol | 5% |
| G€ | (2) | naloxona HCl | 20 mg/mL |
| | | cloruro de sodio | 6,4 mg/mL |
| | | alcohol bencílico | 0,5% |
| | | edetato disódico | 10 mM |
| | | ácido cítrico | 2,0 mg/mL |
| | | citrato de sodio | 3,1 mg/mL |
| | | glicerina | 2,0% |
| | | propilenglicol | 1,0% |
| | | polisorbato 20 | 0,02% |
| G | (3) | naloxona HCl | 20 mg/mL |
| | | cloruro de sodio | 6,4 mg/mL |
| | | cloruro de benzalconio | 0,125% |
| | | edetato de disodio | 10 mM |
| | | ácido cítrico | 2,0 mg/mL |
| | | citrato de sodio | 31 mg/mL |

| | | |
|----|--------------------|-----------|
| | glicerina | 2,0% |
| | propilenglicol | 1,0% |
| | polisorbato 20 | 0,02%. |
| 5 | (4) naloxona HCl | 20 mg/mL |
| | ácido cítrico | 25mM |
| | edetato de disodio | 10mM |
| | hipromelosa | 0,1% |
| | sorbitol | 5% |
| | alcohol bencílico | 0,5% |
| 10 | (5) naloxona HCl | 20 mg/mL |
| | ácido cítrico | 2,0 mg/mL |
| | citrato de sodio | 3,1 mg/mL |
| | edetato de disodio | 10 mM |
| | glicerina | 1,0% |
| | propilenglicol | 0,5% |
| | alcohol bencílico | 0,5%. |

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada por que

dicho agente de isotonicidad es NaCl,

dicho conservante es cloruro de benzalconio,

11 dicho agente estabilizador es edetato disódico, y

dicho ácido es ácido clorhídrico.

13. Una composición farmacéutica para administración intranasal, caracterizada por que comprende por cada 100 µl de solución acuosa agua y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de opioides seleccionado de € naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables que es equivalente a 2 mg hasta 12 mg de clorhidrato de naloxona, y donde dicha composición farmacéutica comprende NaCl, cloruro de benzalconio, edetato de disodio y ácido clorhídrico.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada por que comprende por cada 100 µl:

g 0,74 mg de NaCl;

0,01 mg de cloruro de benzalconio; y

0,2 mg de edetato disódico.

15. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizada por que comprende por cada 100 µl de solución acuosa:

5 una cantidad de un antagonista de opioides seleccionado de naloxona y sus sales farmacéuticamente aceptables que es equivalente a 2 mg hasta 12 mg de clorhidrato de naloxona;

0,74 mg de NaCl;

0,01 mg de cloruro de benzalconio; y

10 0,2 mg de edetato disódico; y

una cantidad de ácido clorhídrico suficiente de un ácido para conseguir un pH 3,5-5,5.

16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada por que dicha cantidad equivalente es de 2 mg de clorhidrato
11 de naxolona.

17. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada por que dicha cantidad equivalente es de 4 mg de clorhidrato de naxolona.

18. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones
11 a 15, caracterizada por que dicha cantidad equivalente es de 2,2 mg de clorhidrato de naxolona.

19. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizada por que dicha cantidad equivalente es de 4,4 mg de clorhidrato de naxolona.

g

20. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, caracterizada por que dicha solución acuosa no es mayor que 140µl.

21. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 20, caracterizada por que dicha solución acuosa es de 100 µl.

5 22. Uso de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 21, en la fabricación de un medicamento adaptado para administración nasal para el tratamiento de sobredosis de opiáceos o un síntoma de lo mismo.

10

FIG. 1

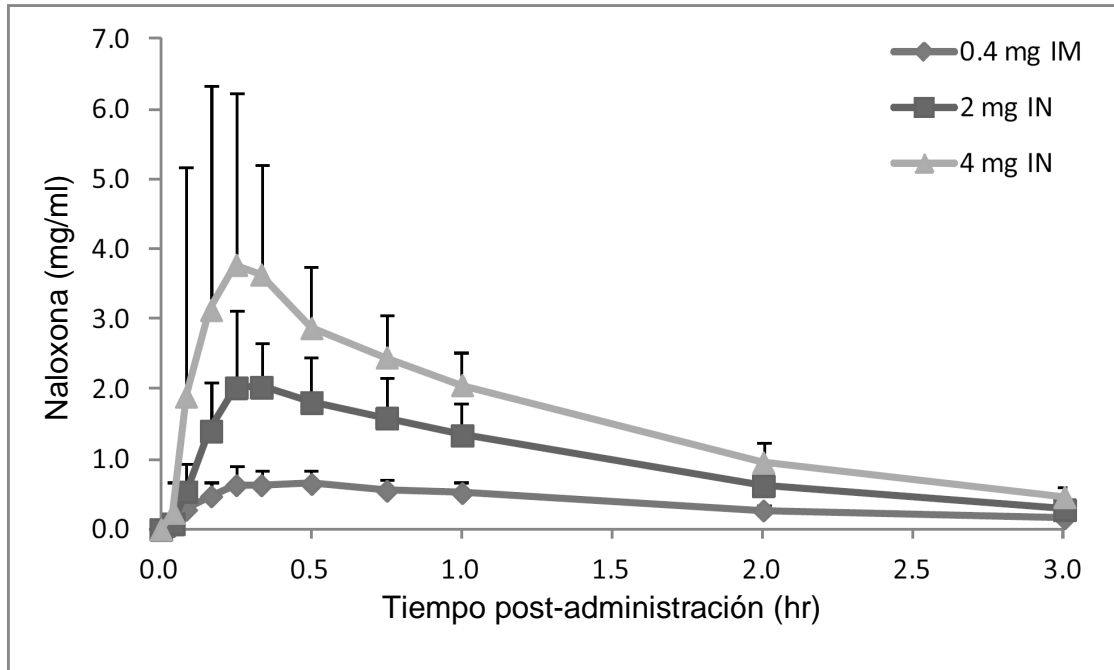


FIG. 2

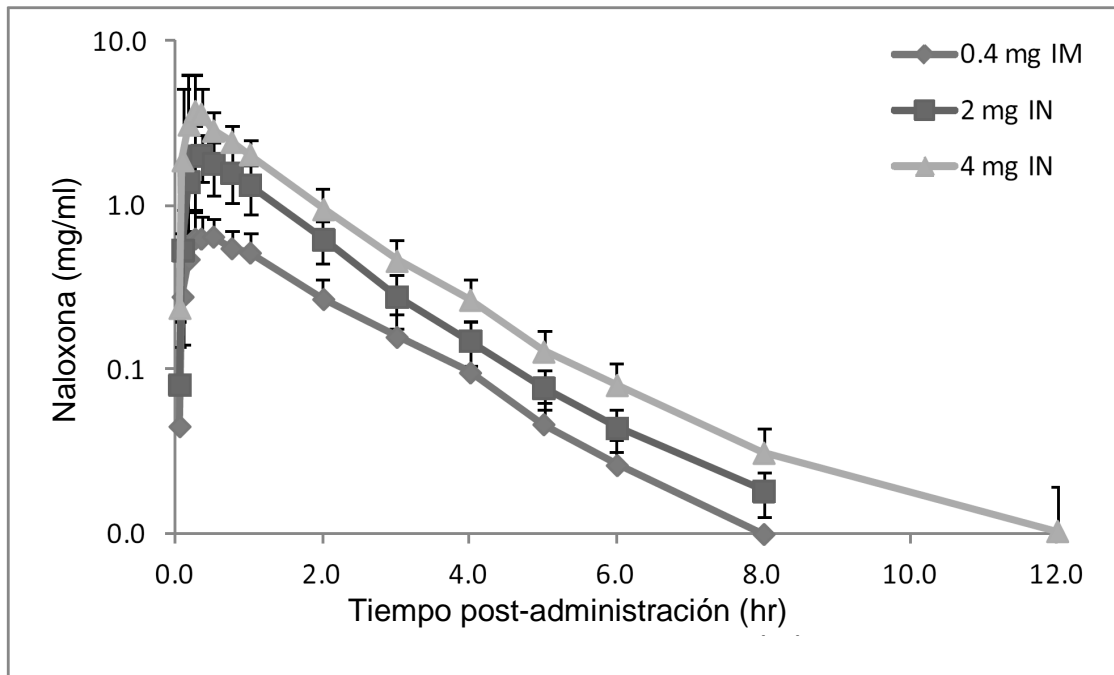


FIG. 3A

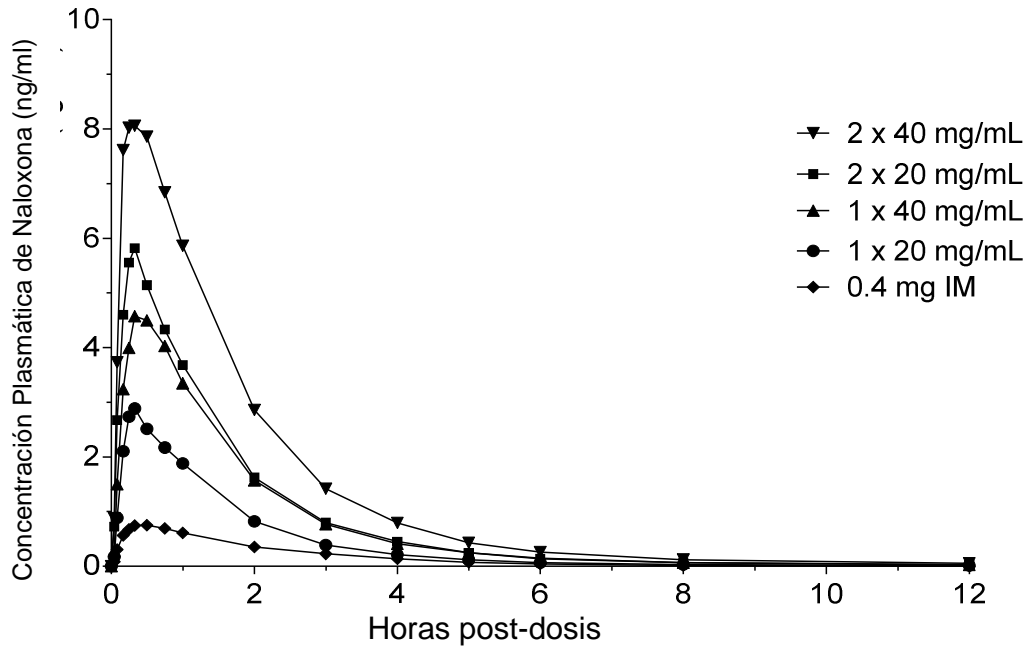


FIG. 3B

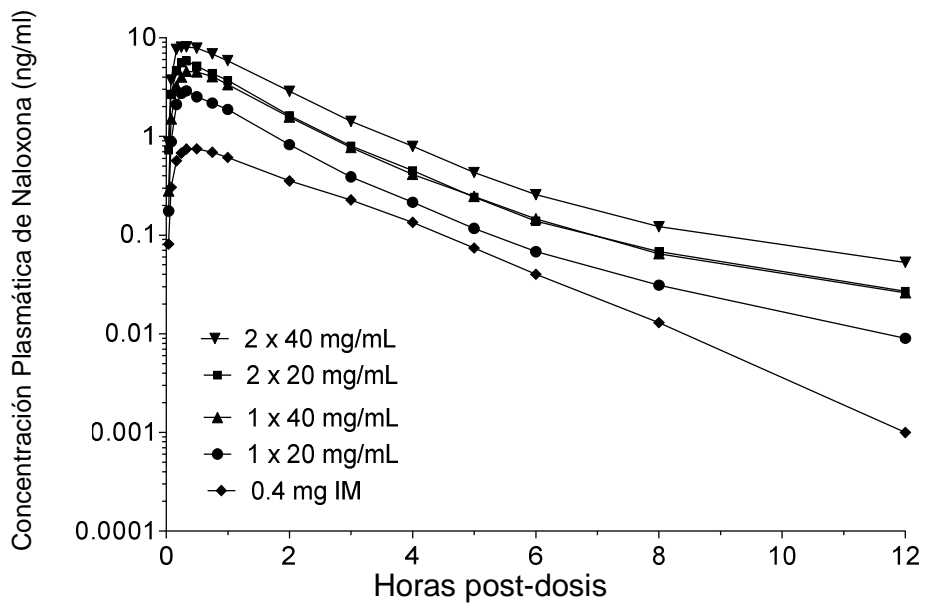


FIG. 4A

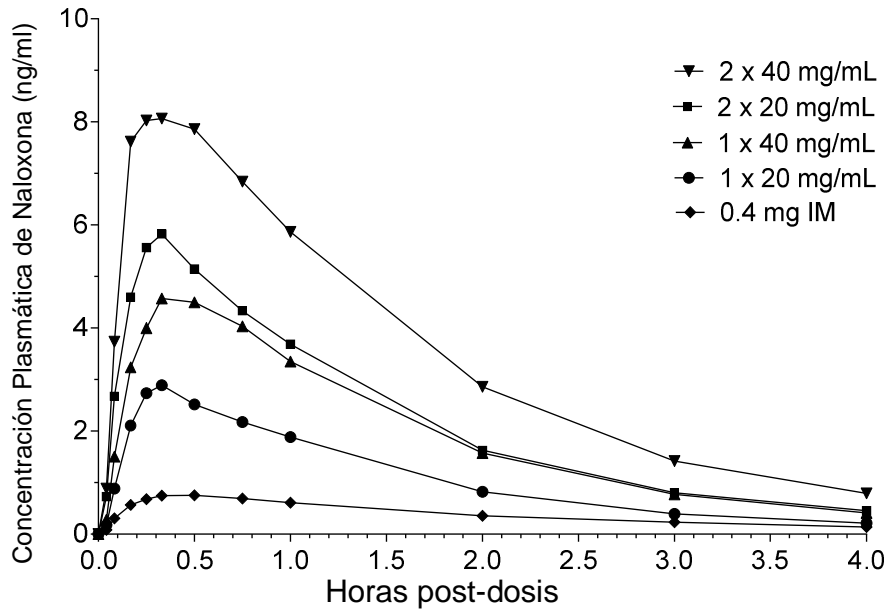


FIG. 4B

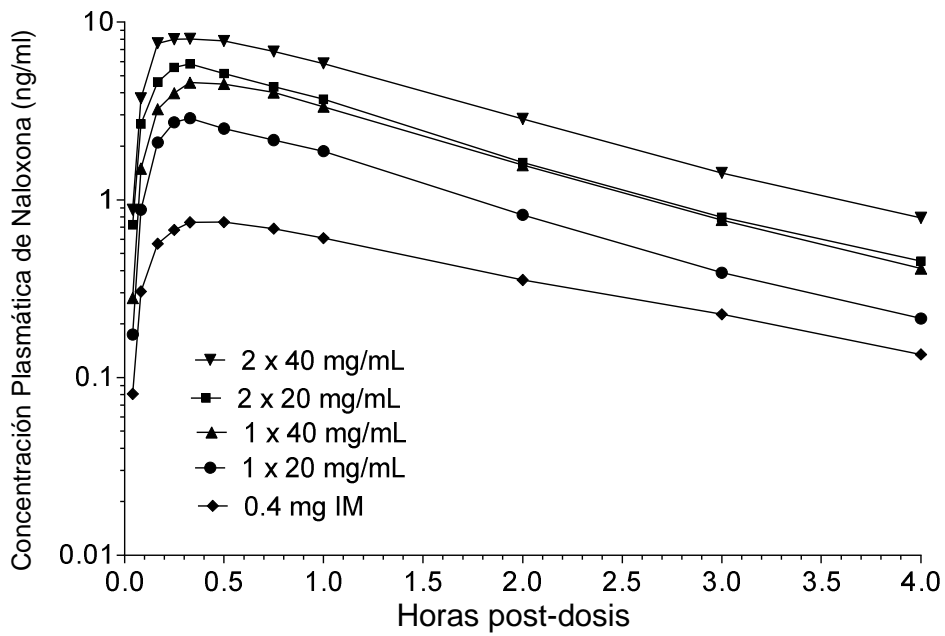


FIG. 5A

0.4 mg IM

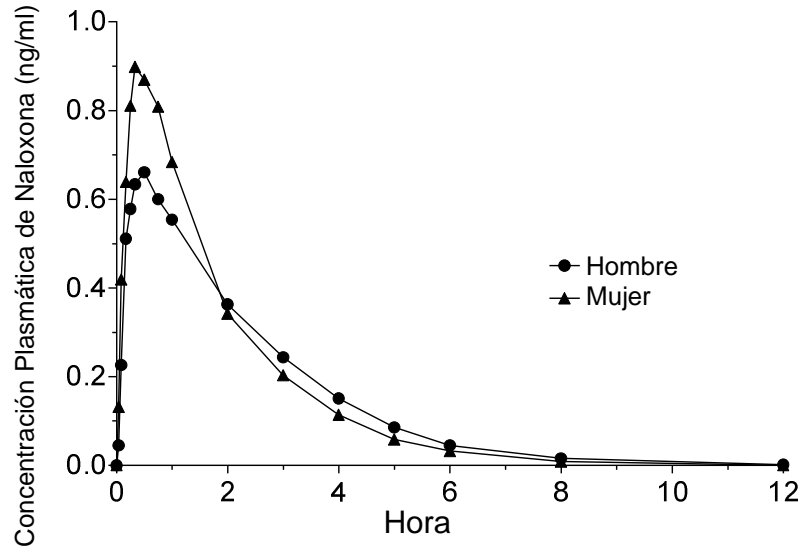


FIG. 5B

Una aspersion 20 mg/ml

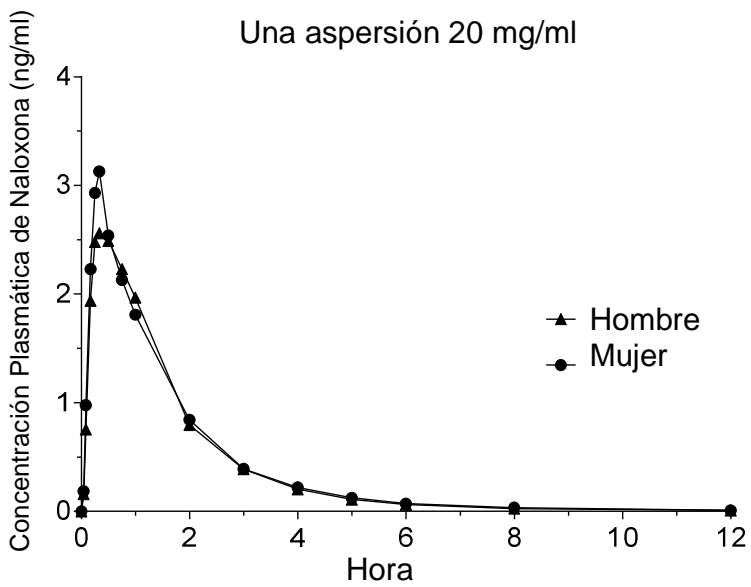


FIG. 6A

Dos aspersiones 20 mg/ml

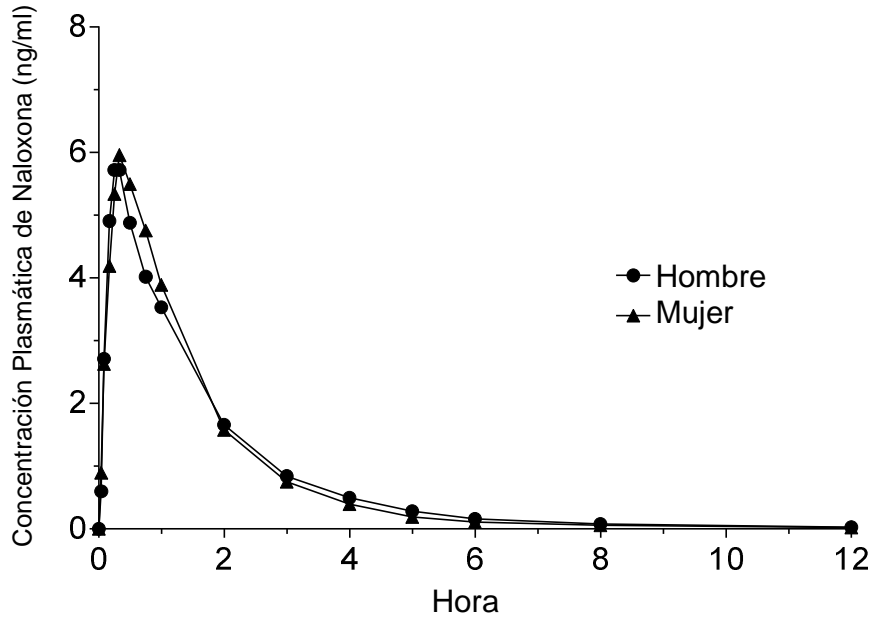


FIG. 6B

Una aspersion 40 mg/ml

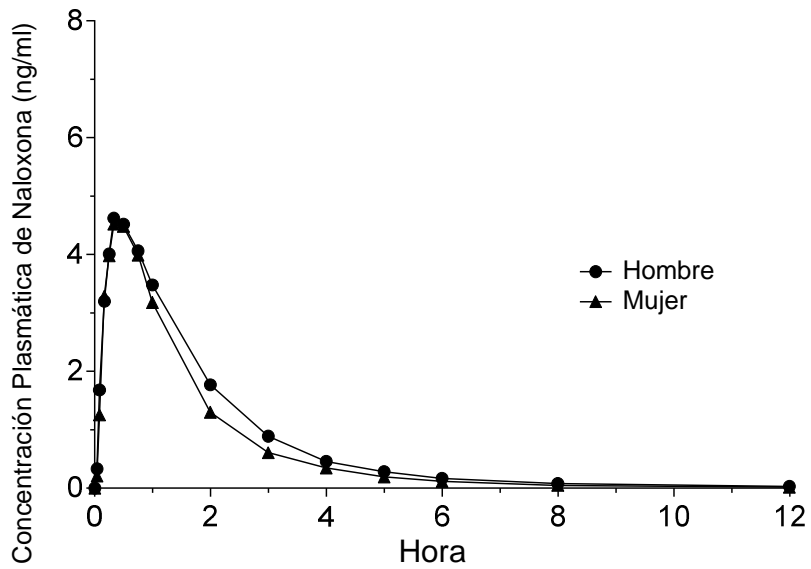


FIG. 7

Dos aspersiones 40 mg/ml

