

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 838**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/EP2012/058792**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156317**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12721507 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2706982**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéuticas intranasales que comprenden naloxona**

30 Prioridad:

**13.05.2011 EP 11166076**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.04.2018**

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)  
2, avenue Charles de Gaulle  
1653 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**STRANG, JOHN;  
OKSCHE, ALEXANDER;  
HARRIS, STEPHEN;  
SMITH, KEVIN y  
MOTTIER, LUCIE HELENE JEANNE**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 661 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación farmacéuticas intranasales que comprenden naloxona

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl o entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl. disueltos en un fluido de aplicación a un volumen de  $\leq 250 \mu\text{l}$ . Preferiblemente, la forma de dosificación es para uso en el tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opioides, como se reivindica en la reivindicación 5.

## Antecedentes de la invención

El abuso de opioides, en particular la inyección intravenosa de opioides como la heroína, por parte de drogadictos se asocia con frecuencia con una sobredosificación de la droga que se puede deber a una pérdida de tolerancia a los opioides (por ejemplo, cuando los drogodependientes son encarcelados o siguen una terapia de sustitución / desintoxicación), un cálculo erróneo de la cantidad de droga consumida, una forma más concentrada de la droga o el deseo del drogodependiente de "colocarse" a pesar de la tolerancia a la droga desarrollada con el tiempo. Se ha estimado que la tasa de sobredosificación en adictos es de entre un 19 % y un 30 % (Darke S y colegas "The ratio of non-lethal to lethal heroin overdose"; Addiction, agosto 2003; 98(8): 1169-71).

Dichos incidentes de sobredosificación pueden conducir a la muerte del adicto (llamada "sobredosis letal"). La tasa de mortalidad anual de los adictos como consecuencia de una sobredosificación de heroína es del 0,8 % (Hall y colegas; "How many dependent heroin users are there in Australia?" Med J Aust., 20 Nov. 2000; 173(10):528-31, 2000). Se ha estimado que la relación entre sobredosificación no letal y letal es de entre 23,8 a 1 y 37,5 a 1 (Darke y colegas, véase reseña anterior). Por lo tanto, la sobredosificación no letal representa un número considerable de eventos entre los drogadictos, especialmente en drogadictos que abusan de la droga por vía parenteral, es decir, por inyección, que requiere un tratamiento instantáneo adecuado por parte del personal sanitario de urgencias.

Se sabe que la naloxona, un antagonista de los opioides, contrarresta las acciones de los opioides y se usa en situaciones de emergencia por sobredosificación de opioides y en la desintoxicación rápida de opioides.

Dado que el inicio de la acción de la naloxona utilizada en dichos casos debe ser tan rápido como sea posible, el personal sanitario de urgencias administra hasta ahora la naloxona al sujeto con sobredosis principalmente por vía intravenosa o intramuscular.

Debido a un alto metabolismo de primer paso, las formas de dosificación orales que comprenden naloxona muestran una baja biodisponibilidad y, por lo tanto, parecen no ser adecuadas para tales fines.

La administración de naloxona por inyección en el torrente sanguíneo o en el músculo requiere, ante todo, de personal médico capacitado (para inyección intravenosa) o un cuidador capacitado (para inyección intramuscular). En segundo lugar, dependiendo de la constitución del adicto y del período de abuso de drogas intravenosas, puede ser particularmente difícil conseguir acceso a una vena del cuerpo del adicto para administrar la naloxona por vía intravenosa.

Claramente, existe un riesgo de exposición a patógenos transmitidos por la sangre para el personal médico o el cuidador capacitado, dado que una gran población de drogadictos padece enfermedades inducidas por patógenos transmitidos por la sangre tales como VIH, hepatitis B y C y similares, ya que el pinchazo accidental con la aguja es una seria preocupación de seguridad. Se han estimado que, en el año 2000, se produjeron 385 000 lesiones causadas por agujas únicamente en EE.UU. (Wilburn, "Needlestick and sharps injury prevention", Online J Issues Nurs, 30 Sep. 2004; 9(3):5).

Además, debido a la semivida de eliminación relativamente corta de la naloxona administrada por vía intravenosa, existe la necesidad de volver a administrar la naloxona, en algunos casos incluso varias veces, a través de esta vía.

Se han realizado estudios sobre la administración intranasal de naloxona para tratar a adictos con sobredosis. Sin embargo, su resultado es bastante controvertido. Por lo tanto, Loimer y colegas informaron que la administración nasal de naloxona es tan efectiva como la vía intravenosa en adictos a los opioides (véase Loimer N. y colegas, "Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts"; The International Journal of Addictions, 29(6), 819-827, 1994). Dowling y colegas, por otro lado, informaron que la naloxona administrada por vía intranasal muestra una biodisponibilidad relativa de un 4 % solamente y concluyeron que la absorción intranasal es rápida pero no mantiene concentraciones medibles durante más de

una hora (Dowling y colegas, "Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers", Ther Drug Monit, vol. 30, nº 4, Agosto 2008).

El documento WO 82/03768 titulado "Novel method of administering narcotic antagonists and analgesics and novel dosage forms containing same", entre otros, divulga un estudio en ratas para examinar la biodisponibilidad de la naloxona, administrada por vía nasal, en comparación con la biodisponibilidad cuando se administra por vía oral e intravenosa. Se concluye que la absorción de naloxona por vía nasal sería tan efectiva como a través de la vía intravenosa.

El documento WO 00/62757 titulado "Composition containing opioid antagonists and spray dispenser", entre otros, se refiere a un aplicador de aerosol para administrar un antagonista seleccionado entre naloxona y/o naltrexona. El ejemplo 1 de este documento divulga una composición líquida acuosa pulverizable para un aplicador nasal, en la que el clorhidrato de naloxona está presente en la composición líquida y empaquetado en un dispensador, dando un volumen por pulverización de 50 µl que es equivalente a una dosis unitaria de 400 µg por pulverización.

El documento CN 1575795 titulado "Naloxone nasal cavity spraying agent of hydrochloric acid", entre otros, se refiere a una dosis única de naloxona HCl y un agente de pulverización de la cavidad nasal de dosificación múltiple, en el que una reivindicación dependiente se refiere al intervalo de 0,1 a 10 mg de naloxona HCl.

La publicación de Debra Kerr y colegas "Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose" Addiction, 104, 2067-2074 (2009) concluye que la naloxona intranasal concentrada revirtió la sobredosis de heroína con éxito en un 82 % de los pacientes, administrando un volumen de 500 µl por fosa nasal. La revisión de Debra Kerr y colegas, "Intranasal naloxone for the treatment of suspected heroin overdose" Addiction, 103, 379-386 (2008) resume la bibliografía sobre la efectividad, seguridad y utilidad de la naloxona intranasal para el tratamiento de la sobredosis de heroína y, entre otros, se refiere a una publicación científica de los datos obtenidos en ratas por el inventor del documento WO 82/03768 discutido arriba.

A pesar de la divulgación anterior, existe una necesidad general de una forma de dosificación de naloxona que pueda ser administrada fácilmente a drogadictos que sufren sobredosis por sujetos sin formación médica, por ejemplo, por miembros de la familia u otros cuidadores, en la que se administre la cantidad de naloxona mínimamente requerida.

Además, incluso si es administrada por personal sanitario, dicha forma de dosificación debería i) minimizar el riesgo de exposición a patógenos transmitidos por la sangre y ii) reducir el tiempo de administración, ya que no es necesario identificar venas en las que se pueda realizar la inyección ni desvestir al sujeto para la inyección intramuscular. Además, dichas formas de dosificación deben mostrar un inicio de acción rápido e, idealmente, mantener un efecto de neutralización durante un período de varias horas.

#### **Objetos y sumario de la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona, como se reivindica en la reivindicación independiente 1.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar dicha forma de dosificación para su uso en el tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opioides, como se reivindica en la reivindicación independiente 5.

De este modo, la presente invención se refiere en un aspecto a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl o entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl.

En un modo de realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma disuelta en un fluido de aplicación, en la que se administra por vía intranasal una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las fosas nasales, y en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal es  $\leq 250$  µl.

En otro modo de realización preferente, el volumen del fluido de aplicación es  $\leq 200$  µl.

En aún otro modo de realización preferente, el volumen del fluido de aplicación está dentro de un intervalo de

200 µl a 35 µl, preferiblemente de 200 µl a 50 µl, más preferiblemente de 200 µl a 100 µl y lo más preferiblemente de 150 µl a 100 µl. Dicho intervalo también puede ser un intervalo de 250 µl a 35 µl o de 250 µl a 75 µl o de 200 µl a 75 µl. Particularmente preferente es un volumen de 200 µl o 150 µl o 100 µl o 50 µl. Para algunos casos, también se puede usar un volumen de 75 µl.

Preferiblemente, la unidad de dosificación de la forma de dosificación intranasal como se reivindica en el presente documento se administra en una única fosa nasal. Por lo tanto, preferiblemente, la cantidad antes mencionada de naloxona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se proporciona mediante administración en una fosa nasal.

Debido a la presencia de dos fosas nasales, un paso de aplicación como se define a continuación puede estar compuesto por la administración consecutiva de dos unidades de dosificación, cada una en una de las dos fosas nasales. Los siguientes modos de realización preferentes se refieren a dicha etapa de aplicación, es decir, la administración consecutiva en las dos fosas nasales. Dicha etapa de aplicación mediante la administración consecutiva en dos fosas nasales da como resultado la administración intranasal de una cantidad de naloxona de entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl.

En otro modo de realización preferente más relacionado con todos los modos de realización anteriores, el fluido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua, una solución acuosa que comprende opcionalmente un disolvente farmacéutico, una solución acuosa que comprende un disolvente y codisolvente farmacéuticos y una solución salina acuosa. Preferiblemente, la solución salina acuosa es una solución de NaCl, más preferiblemente NaCl en agua purificada a una concentración de aproximadamente 1,0 % (peso/volumen) y lo más preferiblemente NaCl en agua purificada a una concentración de aproximadamente 0,9 % (peso/volumen). Preferiblemente, el valor de pH del fluido de aplicación corresponde a un  $\text{pH} \leq$  aproximadamente 6,0, preferiblemente a un  $\text{pH} \leq$  aproximadamente 5,8, más preferiblemente a un  $\text{pH} \leq$  aproximadamente 5,6 y lo más preferiblemente a un  $\text{pH} \leq$  aproximadamente 5,5.

En otro modo de realización preferente, la forma de dosificación comprende al menos dos unidades de dosificación, preferiblemente al menos tres unidades de dosificación, más preferiblemente al menos cuatro unidades de dosificación y lo más preferiblemente al menos cinco unidades de dosificación. La forma de dosificación también puede comprender solo una unidad de dosificación, o exactamente dos, tres, cuatro o cinco unidades de dosificación. En general, la forma de dosificación puede comprender la cantidad mencionada anteriormente o la mitad de dicha cantidad disuelta en un fluido de aplicación en una unidad de dosificación, en la que la cantidad depende de si dicha cantidad total se proporciona mediante administración en una fosa nasal o mediante administración en las dos fosas nasales. Por lo tanto, si dicha cantidad se administra en una fosa nasal, la forma de dosificación comprende preferiblemente dicha cantidad total disuelta en un fluido de aplicación en una unidad de dosificación. Si dicha cantidad se administra en las dos fosas nasales, la forma de dosificación comprende preferiblemente la mitad de dicha cantidad total disuelta en un fluido de aplicación en una unidad de dosificación.

Dicha unidad de dosificación comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl si una sola etapa de aplicación comprende la administración en las dos fosas nasales. Pueden ser particularmente preferentes 0,65 mg, 0,70 mg, 0,75 mg o 0,80 mg.

Preferiblemente, dicha unidad de dosificación comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl si una sola etapa de aplicación comprende la administración en una fosa nasal. Pueden ser particularmente preferentes 1,30 mg, 1,35 mg, 1,40 mg, 1,45 mg, 1,50 mg, 1,55 mg o 1,60 mg.

Una forma de dosificación puede comprender una única unidad de dosificación solamente y, por lo tanto, puede ser de un solo uso si dicha cantidad se administra en una fosa nasal. Si dicha cantidad se administra en las dos fosas nasales, la forma de dosificación puede comprender dos unidades de dosificación y aún puede ser para un solo uso. Sin embargo, dicha forma de dosificación también puede comprender al menos dos unidades de dosificación, preferiblemente al menos tres unidades de dosificación, más preferiblemente al menos cuatro unidades de dosificación y lo más preferiblemente al menos cinco unidades de dosificación y, por lo tanto, puede ser para múltiples usos.

En otro modo de realización preferente más, la forma de dosificación se selecciona del grupo de formas de dosificación que comprende un pulverizador nasal (que también se puede denominar dispositivo de pulverización), una forma de dosificación mucoadhesiva nasal y un dispositivo de atomización para mucosa (MAD). Una pulverización nasal puede ser particularmente preferente para la presente invención. Dicha pulverización nasal puede ser particularmente un dispositivo de pulverización impulsado por jeringa o un dispositivo de pulverización impulsado por bomba.

Preferiblemente, la forma de dosificación comprende naloxona como el único agente farmacéuticamente activo. Por lo tanto, en la forma de dosificación no puede estar comprendido ningún otro agente farmacéuticamente activo tal como, por ejemplo, epinefrina.

En otro modo de realización preferente más, la forma de dosificación proporciona una alta biodisponibilidad del agente activo naloxona en humanos, preferiblemente para una biodisponibilidad de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 40 %, más preferiblemente de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 35 %, como se determina con respecto a una referencia de administración intravenosa de naloxona con una biodisponibilidad establecida en un 100 %.

En otro modo de realización preferente más, la forma de dosificación proporciona un inicio de acción rápido del agente activo naloxona en humanos, es decir, un  $t_{máx.}$  bajo, preferiblemente un inicio de acción rápido en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 18 minutos tras la administración, preferiblemente en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 minutos tras la administración, más preferiblemente en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos tras la administración y lo más preferiblemente en aproximadamente 6 minutos tras la administración.

En otro modo de realización preferente más, la forma de dosificación proporciona una semivida en plasma prolongada del agente activo naloxona en humanos, es decir, un patrón de eliminación lento, preferiblemente una semivida en plasma de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 9 horas tras la administración, más preferiblemente una semivida en plasma de aproximadamente 2,5 horas a aproximadamente 9 horas tras la administración y lo más preferiblemente una semivida en plasma de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 9 horas tras la administración. La semivida en plasma del agente activo naloxona en humanos también puede ser de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1.5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas o aproximadamente 9 horas tras la administración de la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opioides, como se reivindica en la reivindicación 5.

Por lo tanto, en dicho aspecto, la forma de dosificación mencionada anteriormente que incluye todos los modos de realización preferentes mencionados anteriormente es para uso en el tratamiento como se menciona anteriormente.

En este segundo aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma disuelta en un fluido de aplicación para uso en el tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opioides enumerados en la reivindicación 5, en la que se administra intranasalmente una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales, y en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal es  $\leq$  aproximadamente 250  $\mu$ l, preferiblemente  $\leq$  aproximadamente 200  $\mu$ l.

La sobredosificación de opioides se puede deber al uso indebido de heroína, buprenorfina, metadona, fentanilo, oxicodona, morfina e hidromorfona. Por lo tanto, la sobredosificación de opioides puede estar causada por el uso ilícito de opioides. Sin embargo, la sobredosificación de opioides también puede estar causada por un uso indebido accidental de opioides durante la terapia con opioides.

El síntoma de sobredosificación de opioides se selecciona del grupo que consiste en depresión respiratoria, depresión respiratoria postoperatoria por opioides opcional, nivel de conciencia alterado, pupilas mióticas, hipoxemia, lesión pulmonar aguda y neumonía por aspiración.

En otro modo de realización preferente, la forma de dosificación se vuelve a aplicar durante un período de ajuste inicial de la dosis para proporcionar una cantidad eficaz de naloxona. La cantidad mencionada anteriormente se puede volver a administrar durante un período de ajuste inicial de la dosis para proporcionar una cantidad eficaz de naloxona cuando se usa para tratar la indicación descrita anteriormente. Preferiblemente, dicho período de ajuste inicial de la dosis es un período de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos comenzando con la primera etapa de aplicación. Puede ser preferente volver a aplicar la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces o incluso seis veces para proporcionar una cantidad de naloxona eficaz en el tratamiento de la indicación descrita anteriormente.

En otro modo de realización preferente, la forma de dosificación de acuerdo con la presente invención se combina con una forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Puede ser preferente que dicha forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa comprenda naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en cantidades que

varían de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 2 mg.

### Breve descripción de las figuras

- 5 La figura 1 representa las fases del estudio descrito en el ejemplo 1, con:
- SD: fármaco del estudio de acuerdo con el código de secuencia aleatoria
- 10 P1-P4: períodos 1-4 idénticos con una sola dosis del fármaco del estudio de acuerdo con el código de secuencia aleatoria, seguido de un lavado  $\geq 14$  días (períodos 1, 2 y 3 solamente).
- La figura 2 muestra los parámetros farmacocinéticos del estudio descrito en el ejemplo 1.
- 15 La figura 3 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 36 horas.
- 20 La figura 4 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 25 La figura 5 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 36 horas.
- 30 La figura 6 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 35 La figura 7 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel o WinNonlin para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, Excel solamente), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 40 La figura 8 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel o WinNonlin para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, Excel solamente), 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 45 La figura 9 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [en la que, en comparación con la figura 3, se excluyó un sujeto aislado], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 36 horas.
- 50 La figura 10 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [en la que, en comparación con la figura 4, se excluyó un sujeto aislado], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 55 La figura 11 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [en la que, en comparación con la figura 5, se excluyó un sujeto aislado], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 36 horas.
- 60 La figura 12 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV) [en la que, en comparación con la figura 6, se excluyó un sujeto aislado], 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas.
- 65 La figura 13 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN, así como 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, usando Excel [en la que, en comparación con la figura 7, se excluyó un sujeto aislado]) durante un período de 4 horas.
- La figura 14 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de

naloxona aplicada por vía IN, así como 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, usando Excel [en la que, en comparación con la figura 8, se excluyó un sujeto aislado]) durante un período de 4 horas.

La figura 15 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 8 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel o WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas, así como para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, utilizando Excel [en la que, en comparación con la figura 7, se excluyó un sujeto aislado]).

La figura 16 muestra las curvas estimadas (basadas en los datos del ejemplo 1: 16 mg de naloxona HCl aplicada por vía intranasal) usando Excel o WinNonlin para 1,2 mg de naloxona aplicada por vía intranasal (IN) y 1,6 mg de naloxona aplicada por vía IN durante un período de 4 horas, así como para 0,4 mg de naloxona aplicada por vía intravenosa (IV, utilizando Excel [en la que, en comparación con la figura 8, se excluyó un sujeto aislado]).

### Descripción detallada de la invención

La presente invención reside parcialmente en el hallazgo sorprendente de que una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma disuelta en un fluido de aplicación a un volumen de 250  $\mu$ l muestra una biodisponibilidad significativa, un inicio de acción rápido y un patrón de eliminación relativamente lento.

Para su uso en la sobredosificación de opioides, dicha forma de dosificación intranasal puede, por tanto, incluir en una unidad de dosificación una cantidad de naloxona eficaz para contrarrestar los efectos del opioide, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación segura y fácil de usar con los parámetros farmacocinéticos expuestos anteriormente, a saber, una biodisponibilidad significativa, un inicio de acción rápido y un patrón de eliminación relativamente lento.

Antes de describir con más detalle algunos de los modos de realización de la presente invención, se introducen las siguientes definiciones.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular de "un" y "una" también incluyen los plurales correspondientes a menos que el contexto dicte claramente de otro modo.

En el contexto de la presente invención, el término "aproximadamente" indica un intervalo de precisión que un experto en la técnica entenderá para garantizar aún el efecto técnico del rasgo en cuestión. El término típicamente indica una desviación del valor numérico indicado de  $\pm 10\%$  y preferiblemente de  $\pm 5\%$ .

Se ha de entender que el término "que comprende" no es limitante. Para los propósitos de la presente invención, el término "que consiste en" se considera un modo de realización preferente del término "que comprende". Si a continuación en el presente documento se define un grupo para comprender al menos un determinado número de modos de realización, esto también pretende englobar un grupo que, preferiblemente, consiste únicamente en dichos modos de realización.

"Naloxona" como se menciona en el presente documento es un antagonista de narcóticos disponible comercialmente, que está indicado para el bloqueo de opioides administrados exógenamente. Actúa en todos los sitios receptores de opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ). Después de la administración oral, la naloxona se absorbe rápidamente (en 5-30 minutos), pero tiene una biodisponibilidad oral muy baja de  $< 3\%$  debido a un extenso metabolismo de primer paso. En dosis orales bajas, la naloxona no se vuelve sistémicamente disponible, sino que actúa principalmente sobre los receptores opioides locales del tubo gastrointestinal. En casos de sobredosis de opioides, la naloxona revierte los efectos de los opioides de los que se ha abusado, y por lo tanto, se usa para tratar la sobredosificación.

El término "una sal farmacéuticamente aceptable" de la naloxona se refiere, por ejemplo, a la sal de clorhidrato, la sal de sulfato, la sal de bisulfato, la sal de tartrato, la sal de nitrato, la sal de citrato, la sal de bitartrato, la sal de fosfato, la sal de malato, la sal de maleato, la sal de bromohidrato, la sal de yodhidrato, la sal de fumerato, la sal de succinato y similares. La naloxona también puede estar presente como sales de adición de base, como la sal metálica de los metales alcalinos, incluido el litio, el sodio y el potasio. Una sal preferente es la sal de clorhidrato de la naloxona.

El término "forma de dosificación intranasal", como se usa en el presente documento, se define como una forma de dosificación farmacéutica que libera el agente activo dentro de la nariz. Después de la liberación, el agente activo es transportado posteriormente a la circulación sistémica a través de la mucosa nasal. Típicamente, una unidad de dosificación específica o un volumen dosificado se aplica a partir de la forma de dosificación intranasal en una fosa nasal por cada etapa de administración. Con el fin de proporcionar la unidad de dosificación completa o el volumen dosificado completo, puede ser necesario llevar a cabo al menos una etapa de cebado de la forma de dosificación intranasal antes de la administración. En el caso de una pulverización nasal, esto significa, por ejemplo, que la pulverización nasal se bombea fuera de la nariz por lo menos una vez hasta que la

bomba de la pulverización se llena por completo con el volumen medido que se aplicará.

El término "unidad de dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad específica del agente activo que se administra en una sola etapa de administración en una sola fosa nasal. Como se establece a continuación, dicha cantidad puede ser, por ejemplo, 0,6 mg de naloxona HCl por fosa nasal en la etapa inicial de tratamiento de una sobredosificación de opioides. Preferiblemente, dicha cantidad puede ser equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl en una unidad de dosificación si la cantidad total se proporciona mediante administración en una fosa nasal solamente en una única etapa de aplicación. De forma alternativa, dicha cantidad puede ser equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl en una unidad de dosificación si la cantidad total se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales en una única etapa de aplicación. Dado que la naloxona o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se disuelve en un fluido de aplicación hasta una concentración final específica, la cantidad administrada por cada etapa de administración corresponde a un volumen específico a administrar. En la presente invención, dicho volumen es preferiblemente  $\leq 200 \mu\text{l}$ .

La forma de dosificación intranasal de la presente invención puede ser, por ejemplo, una pulverización nasal. Está claro para el experto en la materia que una pulverización nasal, en la mayoría de los casos, no solo comprenderá un volumen final de  $\leq 200 \mu\text{l}$ . Por el contrario, dicha pulverización nasal puede comprender, por ejemplo, 1,5 ml, en la que se administra un volumen de, por ejemplo, 100  $\mu\text{l}$  por etapa de administración, es decir, como un volumen dosificado por aplicación. Como se establece anteriormente, el cebado del pulverizador puede ser necesario antes de la aplicación.

El experto en la materia es consciente de que, debido a la existencia de dos fosas nasales, las formas de dosificación intranasales se pueden administrar en una pauta posológica dividida en dos etapas consecutivas, a saber, una primera etapa de administración de la mitad de la cantidad del agente activo a administrar en una fosa nasal, seguido de la administración de la otra mitad en la otra fosa nasal. Esta forma de administración "dividida" es preferente para la presente invención, ya que se pueden usar volúmenes más pequeños por fosa nasal.

En un modo de realización particularmente preferente, la presente invención se refiere así a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que se administra por vía intranasal una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales, y en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal es  $\leq 250 \mu\text{l}$ . Por lo tanto, se puede administrar una cantidad equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl por fosa nasal, llegando a la cantidad total anterior.

Sin embargo, el agente activo también se puede administrar en una sola etapa de administración en una fosa nasal. Usando un volumen idéntico por fosa nasal como para la administración dividida en dos fosas nasales, es obvio para el experto en la materia que la concentración del agente activo en el fluido de administración necesita ser el doble de la concentración necesaria para proporcionar la misma cantidad del agente activo.

En otro modo de realización particularmente preferente, la presente invención se refiere así a una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que se administra por vía intranasal una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal, y en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal es  $\leq 250 \mu\text{l}$ . Por lo tanto, la cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl se puede administrar en una sola fosa nasal.

En general, una forma de dosificación farmacéutica comprende un agente activo en una cantidad específica con el fin de lograr un efecto específico. Por lo tanto, un agente activo puede estar comprendido, por ejemplo, en una cantidad de 10 mg en una tableta, es decir, una forma de dosificación oral. Al administrar dicha tableta a un paciente en una etapa de aplicación, se proporciona la cantidad eficaz de 10 mg al cuerpo del paciente. Como ya se discutió anteriormente, la situación difiere para una administración intranasal de un agente activo debido a la presencia de dos fosas nasales. A este respecto, se debe entender que la cantidad final de un agente activo administrado por vía intranasal es siempre la cantidad terapéuticamente activa, independientemente de si el régimen de administración comprende una única etapa de administración en una sola fosa nasal o dos etapas consecutivas de administración en las dos fosas nasales. Ambas formas, ya sea la etapa de administración única o las dos etapas de administración consecutivas, se denominan aquí "una etapa de aplicación" en el sentido de proporcionar la cantidad terapéuticamente deseada de agente activo, por ejemplo, una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl.

El término "fluido de aplicación", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una solución que comprende el agente activo en un estado disuelto. Sin embargo, el "fluido de aplicación" como se usa en el presente documento, también se puede referir a una suspensión que comprende al menos parte del agente activo (y opcionalmente ingredientes adicionales) en una fase sólida dispersa en una fase fluida. Cuando

se hace referencia a una suspensión, el término "disuelto" se usa así en el sentido de "disperso". Como se menciona a continuación, la formulación utilizada también puede ser una formulación en gel o tipo gel. En consecuencia, el término "fluido de aplicación" también se refiere a fases en gel o tipo gel.

- 5 El término "biodisponibilidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la extensión de un agente activo en la circulación sistémica y la velocidad a la que un agente activo entra en la circulación sistémica. La biodisponibilidad de un agente activo con respecto a diferentes formas de dosificación se puede evaluar, entre otros, comparando el valor de ABCt (véase a continuación) proporcionado por una forma de dosificación que se vaya a analizar (por ejemplo, una forma de dosificación intranasal) con el valor de ABCt proporcionado por una forma de dosificación intravenosa. Por lo tanto, la biodisponibilidad expresada en % se puede calcular dividiendo el valor de ABCt de la forma de dosificación que se vaya a analizar por el valor de ABCt de la forma de dosificación intravenosa, y multiplicando por un factor de 100.

15 El "valor de C<sub>máx</sub>." indica la concentración máxima en plasma sanguíneo del agente activo naloxona.

El "valor de t<sub>máx</sub>." indica el punto temporal al que se alcanza el valor de C<sub>máx</sub>. En otras palabras, t<sub>máx</sub>. es el punto temporal de la concentración plasmática máxima observada.

20 El valor de "ABC (área bajo la curva)" corresponde al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. El valor de ABC es proporcional a la cantidad de agente activo naloxona absorbida en la circulación sanguínea en total y, por lo tanto, es una medida de la biodisponibilidad.

25 El "valor de ABCt" es el valor para el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta la última concentración medible. Los valores de ABCt se suelen calcular utilizando el método trapezoidal lineal.

"LambdaZ", que es la constante de la tasa de fase terminal, se estima utilizando los puntos determinados para estar en la fase semilogarítmica terminal.

30 "t<sub>1/2</sub>", también denominado "t<sub>1/2z</sub>", que es la semivida aparente de la fase terminal, se determina comúnmente a partir de la relación entre ln2 y LambdaZ.

35 Las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo entre el último punto medido y el infinito se pueden calcular a partir de la relación entre la concentración plasmática final observada (C<sub>last</sub>) y LambdaZ. Esto se agrega luego al ABCt para producir "ABC<sub>inf</sub>", que es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito.

40 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que una forma de dosificación farmacéutica intranasal, como se describe en el presente documento, presenta una aparición temprana en la circulación sistémica indicada por un t<sub>máx</sub>. bajo, combinado con una semivida en plasma relativamente larga de la naloxona en la circulación sistémica. Además, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención también muestran una biodisponibilidad razonablemente alta, en el intervalo de entre aproximadamente un 25 % y aproximadamente un 35 %.

45 Sin limitarse a ninguna una teoría científica, los inventores asumen en la actualidad que dichos efectos notables de un t<sub>máx</sub>. temprano y/o una semivida de eliminación relativamente larga (es decir, una acción sostenida de la naloxona) y/o una biodisponibilidad bastante alta se podrían deber a una absorción rápida de la cantidad total de naloxona por parte de la membrana mucosa nasal que muestra una alta vascularización. Para lograr este efecto, parece ser esencial administrar la naloxona en un volumen pequeño, de tal manera que se evite la pérdida debida a la deglución (que correspondería a la administración oral con una baja biodisponibilidad, véase más arriba), el goteo en las fosas nasales y similares. Se deben usar pequeños volúmenes por debajo de 0,25 ml de fluido de aplicación para la administración. En general, los volúmenes pueden estar en el intervalo de 50 µl a 250 µl, de 60 µl a 200 µl, de 70 µl a 150 µl o de 80 µl a 120 µl.

55 La presente invención se debe ver en el contexto de la asistencia médica inmediata en situaciones de emergencia, concretamente en el caso de una sobredosificación de opioides. En la mayoría de los casos, la sobredosificación se debe a un abuso intravenoso de opioides y puede provocar la pérdida de conocimiento de la persona que ha abusado de los opioides. Con la presente invención a mano, se puede administrar naloxona para contrarrestar la sobredosificación del opioide de una manera segura y eficiente, a saber, mediante administración intranasal.

65 Además, la naloxona puede ser administrada por un miembro de la familia, un amigo o un cuidador del adicto a los opioides de inmediato cuando se enfrente a la situación de sobredosis. Por lo tanto, el tratamiento se puede iniciar incluso antes de la llegada del personal sanitario de urgencias, lo que reduce claramente el riesgo de un desenlace fatal de la sobredosificación o de secuelas importantes debidas a la sobredosificación. En dicho escenario, los miembros de la familia, amigos u otros cuidadores deberían recibir una forma de dosificación

intranasal de acuerdo con la presente invención cuando vivan con un sujeto en el que exista la posibilidad de una sobredosificación de opioides.

Dado que la naloxona necesita estar presente en la circulación sistémica de la persona que ha abusado de los opioides en una concentración suficiente para contrarrestar el efecto del opioide, se debe proporcionar una cantidad eficaz de naloxona en una etapa de aplicación. Sin embargo, dependiendo de la persona que ha abusado de los opioides y la gravedad de la sobredosificación, esta cantidad eficaz varía y, por lo tanto, puede ser necesario llevar a cabo un ajuste de la dosis mediante etapas de aplicación repetidas en un período de tiempo relativamente corto hasta alcanzar la cantidad eficaz.

Típicamente, la cantidad eficaz de naloxona se puede determinar evaluando la frecuencia respiratoria del sujeto, en la que un aumento en la frecuencia respiratoria indica el efecto de neutralización de la naloxona. Si dicho aumento no fuera detectable aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración de la primera dosis de naloxona, se debe administrar una segunda dosis, seguido de nuevo por una evaluación de la frecuencia respiratoria del sujeto. Si se requieren dos o varias etapas de aplicación para alcanzar la dosis eficaz de naloxona, esto se conoce típicamente como "ajuste de dosis". En el presente caso, dichas etapas de ajuste de dosis se llevan a cabo habitualmente durante los primeros 15 a 20 minutos.

Una cantidad inicial típica particularmente preferente para una administración intravenosa de naloxona corresponde a aproximadamente 0,4 mg IV cuando se trata una sobredosis de opioides y/o un síntoma de la misma (véase también el ejemplo 2 de la presente solicitud). Con el presente hallazgo sorprendente (por ejemplo, con respecto a la biodisponibilidad intranasal de la naloxona), una cantidad inicial de naloxona administrada por vía intranasal para uso en el tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opioides enumerados en la reivindicación 5 corresponde, por tanto, a una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl (en el que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o en el que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales). Las cantidades de naloxona equivalentes a 1,3 mg de naloxona HCl, 1,4 mg de naloxona HCl, 1,5 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl pueden ser particularmente preferentes como cantidades iniciales típicas.

Otro punto de partida típico para una cantidad eficaz puede ser una cantidad equivalente a 1,6 mg de naloxona HCl administrada por vía intranasal en una etapa de aplicación.

Por lo tanto, se puede administrar un volumen de 200 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en una única fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. De forma alternativa, se puede administrar un volumen de 100 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la primer fosa nasal, seguido de la administración de otros 100 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 8 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la segunda fosa nasal.

De forma alternativa, se puede administrar un volumen de 150 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 10,7 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en una única fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. De forma alternativa, se puede administrar un volumen de 75 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 10,7 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la primer fosa nasal, seguido de la administración de otros 75 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 10,7 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la segunda fosa nasal.

De forma más alternativa, se puede administrar un volumen de 100 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en una única fosa nasal con el fin de proporcionar una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. De forma alternativa, se puede administrar un volumen de 50 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la primer fosa nasal, seguido de la administración de otros 50 µl de fluido de aplicación que comprende naloxona a una concentración equivalente a 16 mg de naloxona HCl por ml de fluido de administración en la segunda fosa nasal.

Se debe entender que la segunda etapa de administración mencionada anteriormente, es decir, la administración consecutiva en la segunda fosa nasal, no se considera en la presente invención como una administración repetida para fines de ajuste de dosis. Por el contrario, como se describe anteriormente, la administración en la primera fosa nasal y la administración en la segunda fosa nasal se consideran como una etapa de aplicación.

En general, puede ser preferente administrar la naloxona en una etapa de aplicación que comprende dos etapas de administración consecutivas, cada una de las cuales comprende 100 µl de fluido de aplicación, en las dos fosas nasales.

Si la dosis inicial es insuficiente como dosis eficaz de naloxona, puede ser necesaria otra etapa de aplicación. En este caso, se lleva a cabo un ajuste de dosis hasta la cantidad eficaz (véase reseña anterior). Por lo tanto, se puede administrar una segunda dosis, en la que dicha segunda dosis preferiblemente corresponde a la primera

5 dosis inicial administrada, es decir, puede ser equivalente a 1,6 mg de naloxona HCl. En un modo de realización preferente, dicha segunda dosis puede corresponder a una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl (en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales).

10 Al igual que la primera dosis, la administración de la segunda dosis puede comprender una única etapa de administración solamente, es decir, en una fosa nasal, o puede comprender dos etapas de administración consecutivas en las dos fosas nasales para proporcionar una etapa de aplicación.

En algunos casos, puede ser necesario aplicar una tercera dosis o incluso una cuarta o quinta dosis de naloxona

15 en etapas de aplicación separadas para lograr el efecto deseado.

Se debe entender que todas las etapas de aplicación mencionadas anteriormente se deben ver como etapas llevadas a cabo durante la fase de tratamiento inicial, típicamente en los primeros aproximadamente 15 a aproximadamente 30 minutos. Como ya se mencionó anteriormente, los inventores han encontrado

20 sorprendentemente que la presente invención logra un patrón de eliminación lento. Por lo tanto, una administración repetida de naloxona puede no ser necesaria.

Sin embargo, en algunos casos de sobredosificación, puede ser necesario volver a administrar la naloxona por vía intranasal o por una vía diferente para mantener el efecto de neutralización. Dicha nueva administración

25 puede ser necesaria, por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5 o 6 horas después de la primera administración (en la que la primera administración puede incluir varias etapas de aplicación durante el ajuste inicial de dosis).

Cuando se vuelva a administrar la naloxona por vía intranasal, se pueden usar las mismas dosis y volúmenes indicados anteriormente. Por lo tanto, dicha dosis de la nueva administración corresponde preferiblemente a la

30 primera dosis administrada.

En otro modo de realización preferente, al menos una de las formas de dosificación farmacéuticas intranasales como se describe en el presente documento se combina con una forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona. Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica intranasal se puede

35 administrar antes o después de la administración de la forma de dosificación intramuscular y/o intravenosa que comprende naloxona. Dicha administración combinada puede ser necesaria dependiendo del estado del sujeto a tratar y normalmente será evaluada por personal médico capacitado. Cuando se combina la presente administración intranasal con una administración intramuscular y/o intravenosa, puede ser preferente que se administren aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 2 mg de naloxona por vía intramuscular y/o

40 intravenosa.

Como se puede deducir de la sección de ejemplos de la presente invención, una forma de dosificación intranasal que comprende naloxona disuelta en un pequeño volumen proporciona un  $t_{\text{máx}}$  bajo, una alta biodisponibilidad y una semivida de eliminación relativamente larga.

45 En comparación con las formas de dosificación orales que comprenden naloxona, la biodisponibilidad exhibida por la forma de dosificación intranasal de la presente invención parece ser mayor en un factor de al menos aproximadamente 10. Además, el  $t_{\text{máx}}$  parece ser menor en comparación con el  $t_{\text{máx}}$  de una forma de dosificación oral.

50 En comparación con la naloxona administrada por vía intravenosa, en la que la biodisponibilidad se establece como un 100 % (y se usa como referencia), la biodisponibilidad de una forma de dosificación de la presente invención parece ser razonablemente alta. La naloxona administrada por vía intravenosa muestra un rápido inicio de acción en aproximadamente 1 a 2 minutos, que parece ser solo ligeramente más rápido que el inicio de

55 acción conseguido mediante una forma de dosificación de la presente invención.

Tal como se confirma en el estudio descrito en la sección de ejemplos de la presente invención, la naloxona administrada por vía intravenosa muestra una semivida de eliminación de aproximadamente 60 a 90 minutos. Dicha semivida de eliminación más bien corta de la naloxona administrada por vía intravenosa requiere una

60 administración repetida o una infusión continua para evitar la recurrencia de los síntomas de la sobredosificación de opioides, como por ejemplo la depresión respiratoria.

Claramente, esta nueva administración intravenosa o infusión continua lleva acompañada inconvenientes tales como la necesidad de personal médico cualificado con el repetido riesgo de lesión por pinchazo de aguja o como

65 la necesidad de que dicho personal monitorice la infusión continua. Esto se puede subsanar mediante la forma de dosificación de la presente invención, ya que las formas de dosificación intranasales de la presente invención

muestran una semivida de eliminación de aproximadamente varias horas.

Por lo tanto, las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención parecen ser particularmente adecuadas para administrarse en caso de una sobredosificación de opioides con el fin de revertir los síntomas de la sobredosificación tales como, por ejemplo, la depresión respiratoria.

Preferiblemente, la forma de dosificación intranasal es una pulverización nasal, una forma de dosificación mucoadhesiva nasal o un dispositivo de atomización para mucosa, siendo todas ellas fácilmente administrables no solo por personal médico capacitado sino también por un sujeto sin formación médica. Para la presente indicación, es preferente que la forma de dosificación intranasal corresponda a un dispositivo capaz de funcionar en una posición supina, así como en posición vertical; siendo dichos dispositivos claramente preferentes en la presente invención (véase también el dispositivo mencionado anteriormente).

La formulación que se usa en la forma de dosificación intranasal puede ser una solución, una suspensión o una formulación nasal en gel o tipo gel. Las formulaciones en gel o tipo gel se pueden usar particularmente si se pretende una liberación sostenida adicional de naloxona.

Los excipientes farmacéuticos típicos usados en formulaciones intranasales son conocidos por el experto en la materia y se pueden usar para las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Esto incluye un potenciador de absorción / permeabilidad, así como aglutinantes, vehículos y similares que son conocidos por el experto en la materia. El experto en la materia es además consciente de que se pueden usar en la formulación otros reactivos típicos tales como un agente de tonicidad, un tampón, un disolvente, un codisolvente, un agente de viscosidad o un agente gelificante.

Es particularmente preferente el uso de un pulverizador nasal.

De forma alternativa, se pueden usar 0,8 mg de naloxona HCl en un fluido de aplicación a un volumen de 100  $\mu$ l por unidad de dosificación del pulverizador nasal. Una etapa de aplicación que comprende dos administraciones consecutivas en las dos fosas nasales daría como resultado la provisión de una cantidad de 1,6 mg de naloxona HCl. El pulverizador nasal puede comprender, en total, al menos 600  $\mu$ l, que parece ser suficiente para al menos cinco unidades de dosificación y el volumen residual necesario, por ejemplo, para el cebado. Claramente, la nueva aplicación para un ajuste inicial de la dosis o para la aplicación en etapas posteriores debería ser posible usando dicho pulverizador.

En general, en la pulverización nasal se pueden usar particularmente los siguientes volúmenes por unidad de dosificación de acuerdo con la presente invención: aproximadamente 25  $\mu$ l, aproximadamente 50  $\mu$ l, aproximadamente 70  $\mu$ l, aproximadamente 90  $\mu$ l, aproximadamente 100  $\mu$ l, aproximadamente 120  $\mu$ l, aproximadamente 130  $\mu$ l o aproximadamente 140  $\mu$ l.

Los parámetros que describen la curva en plasma sanguíneo se pueden obtener en ensayos clínicos, primero mediante administración intranasal única del agente activo naloxona a un número de personas de prueba. Luego se promedian los valores en plasma sanguíneo de las personas de prueba individuales, por ejemplo, se obtiene un valor medio de ABC, Cmáx. y tmáx. En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos tales como ABC, Cmáx. y tmáx. se refieren a los valores medios. Además, en el contexto de la presente invención, los parámetros *in vivo* tales como los valores de ABC, Cmáx. y tmáx., se refieren a parámetros o valores obtenidos después de la administración de una dosis única a pacientes humanos y/o sujetos humanos sanos.

Si se miden parámetros farmacocinéticos tales como los valores medios de tmáx., Cmáx. y ABC para sujetos humanos sanos, típicamente se obtienen midiendo el desarrollo de los valores en plasma sanguíneo a lo largo del tiempo en una población de prueba de aproximadamente 10 a 25 sujetos humanos sanos. Los organismos reguladores, como la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) o la Agencia para el Control de Alimentos y Medicamentos (FDA) norteamericana aceptarán normalmente los datos obtenidos de, por ejemplo, 20 o 24 personas de prueba. Preferiblemente, los parámetros obtenidos se refieren a estudios de administración de dosis única.

El término sujeto humano "sano" en este contexto se refiere a un varón o mujer típico, de origen habitualmente caucásico, con valores promedio en cuanto a altura, peso y parámetros fisiológicos tales como presión arterial, etc. Los sujetos humanos sanos para los fines de la presente invención se seleccionan de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión basados en y de acuerdo con las recomendaciones de la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH). Para los propósitos de la presente invención, los sujetos sanos se pueden identificar de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión como se describe en la sección de ejemplos.

## Ejemplos

Ejemplos de modos de realización de la presente invención se detallan a continuación.

#### EJEMPLO 1:

A continuación se exponen los resultados de un estudio aleatorizado de un solo centro, abierto en voluntarios sanos para determinar las biodisponibilidades intranasales y sublinguales de la naloxona que no están relacionadas con la cantidad reivindicada en un estudio cruzado de cuatro vías.

#### RESUMEN DEL ESTUDIO

*Objetivos:* Evaluar la biodisponibilidad absoluta de 8 mg y 16 mg de naloxona administrada por vía intranasal y de 16 mg de naloxona administrada por vía sublingual en comparación con 1 mg de naloxona administrada por vía intravenosa a sujetos sanos.

*Metodología:* Un estudio cruzado de 4 vías, aleatorizado, abierto, de un solo centro, que usa 8 mg y 16 mg de naloxona administrada por vía intranasal, 16 mg de naloxona administrada por vía sublingual y 1 mg de naloxona administrada por vía intravenosa. Se utilizó un diseño Williams de 4 secuencias.

*Número de sujetos:* Planificado: 12 sujetos; Análisis completo de parámetros farmacocinéticos: 12 sujetos; Población de seguridad: 12 sujetos; Completado: 10 sujetos; Interrumpido: 2 sujetos [debido a su propia elección].

*Indicación y criterios para la inclusión:* Los sujetos eran varones y/o mujeres de  $\geq 18$  y  $\leq 55$  años que gozaban de buena salud según lo determinado por la ausencia de hallazgos clínicamente significativos en la anamnesis, el examen físico (incluida la cavidad nasofaríngea y la cavidad oral), electrocardiogramas (ECG) y determinaciones de análisis clínicos.

*Tratamiento de prueba, dosis y modo de administración:*

1: Se administraron 8 mg y 16 mg de naloxona como 400  $\mu$ l por vía intranasal (200  $\mu$ l en cada fosa nasal). Esto correspondía a aproximadamente 0,11 mg/kg de peso corporal (para 8 mg) y 0,22 mg/kg de peso corporal (para 16 mg).

La administración fue la siguiente:

La bomba del pulverizador nasal se cebó quitando la tapa y presionando hacia abajo. Esto se repite al menos 6 veces o hasta que aparece una pulverización fina; el cebado se realiza justo antes de la dosificación.

El sujeto está de pie o en posición vertical y debe sonarse suavemente la nariz para despejar las fosas nasales. El sujeto debe inclinar la cabeza un poco hacia adelante y cerrar suavemente una fosa nasal presionando el exterior de la nariz con un dedo sobre la fosa nasal para cerrarla.

El dispositivo se inserta en la fosa nasal abierta y se realiza la pulverización 2 veces en la fosa nasal. El sujeto debe inspirar suavemente a través de la fosa nasal, el dispositivo se retira y las etapas se repiten para la otra fosa nasal.

2: Se administraron 16 mg de naloxona por vía sublingual en un 1 ml de solución, que se retuvo debajo de la lengua durante 5 minutos.

El polvo de clorhidrato de naloxona se obtuvo de Mallenckrodt Chemical (lote nº E09611). Las soluciones se prepararon en solución de cloruro sódico al 0,9 % (pH ajustado a 5,6).

*Tratamiento de referencia, dosis y modo de administración:* Se administró 1 mg de naloxona por vía intravenosa como un bolo de 1 ml durante un período de 30 segundos.

El clorhidrato de naloxona 1 mg/ml en viales de 10 ml se obtuvo de Bristol-Meyers Squibb Holdings Pharma, Ltd, EE.UU.

*Duración del tratamiento y estudio:* El período de selección se produjo dentro de los 14 días anteriores a la administración de la dosis en el período 1. Hubo 4 tratamientos abiertos de dosis única, con un mínimo de 14 días de reposo farmacológico entre cada tratamiento. Los sujetos se sometieron a una evaluación médica de fin de estudio después de que las evaluaciones para la cuarta dosis se completaran el Día 45 o en el momento de la interrupción temprana del estudio (véase la figura 1).

*Programa de tratamiento:* Dosis única del fármaco del estudio en cada uno de los 4 períodos de estudio; cada

dosis del fármaco del estudio seguido por un período de reposo farmacológico de al menos 14 días (períodos 1, 2 y 3 solamente).

*Criterios para la evaluación:*

**Poblaciones de análisis:** La población inscrita se definió como cualquier sujeto que firmó un formulario de consentimiento informado. La población de seguridad se definió como cualquier sujeto que recibió algún tratamiento del estudio y que se sometió a al menos una evaluación de seguridad posterior. La población de análisis completo de parámetros farmacocinéticos se definió como aquellos sujetos que recibieron un tratamiento del estudio y que tenían al menos un parámetro FC válido posterior.

**Farmacocinética / tiempos de muestreo de sangre:** El muestreo de sangre para evaluar la farmacocinética se realizó en los siguientes puntos temporales con relación a cada dosis: punto temporal 0 (justo antes de la dosificación), 1, 2, 4, 10, 30 y 40 minutos y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 y 24 horas.

**Parámetros farmacocinéticos:** Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales para naloxona y 6 $\beta$ -naloxol ABCt, ABCinf, Cmáx., tmáx., LambdaZ y t1/2z se obtuvieron utilizando métodos no compartimentales mediante un programa de análisis farmacocinético validado.

**Seguridad:** La seguridad se evaluó usando los eventos adversos, los resultados de análisis clínicos, signos vitales y ECG.

**Métodos bioanalíticos:** Las concentraciones plasmáticas de naloxona y 6 $\beta$ -naloxol se cuantificaron mediante la metodología LC-MS/MS utilizando un ensayo previamente validado. Adicionalmente, las muestras de plasma de los sujetos se analizaron (mediante métodos BPL y/o no BPL) para otros metabolitos de naloxona relevantes.

**Métodos estadísticos:** Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos se resumieron descriptivamente (se determinaron n, media, DE, media geométrica cuando fue apropiado para ABCt, ABCinf y Cmáx., SE (solo para las concentraciones), mediana, mínimo y máximo) para cada analito para cada tratamiento. Se calcularon las biodisponibilidades absolutas de los tratamientos intranasal y sublingual.

DETALLES DEL ESTUDIO

**Diseño del estudio:** El estudio fue un estudio cruzado, aleatorizado, abierto, de dosis única, de 4 periodos y 4 tratamientos en sujetos adultos sanos de sexo masculino y femenino con el fin de evaluar la farmacocinética de dos dosis de naloxona administradas por vía nasal y una dosis de naloxona administrada por vía sublingual en comparación con la naloxona administrada por vía intravenosa. Los sujetos recibieron uno de los 4 tratamientos de acuerdo con un código aleatorio, con un período de reposo farmacológico de al menos 14 días entre cada dosificación. Los sujetos fueron seleccionados durante los 14 días previos al primer día de dosificación. Los sujetos elegibles se registraron en la unidad de estudio la noche antes de la administración en cada período de estudio. A los sujetos se les administró el fármaco del estudio a la mañana siguiente, después de un ayuno nocturno. Se tomaron muestras de sangre para un análisis farmacocinético durante las 36 horas posteriores a la administración del fármaco del estudio en cada período de estudio, y los sujetos fueron dados de alta después de la muestra de sangre de 24 horas. Los sujetos regresaron a la unidad de estudio para proporcionar la muestra de sangre para análisis FC de 36 horas. A lo largo del estudio, se monitorizaron los signos vitales y se registraron los eventos adversos (EA). Los sujetos se sometieron a procedimientos de fin de estudio, similares a los del proceso de selección, durante su visita final ambulatoria o en el momento de la terminación / interrupción anticipada del estudio.

*Criterios de inclusión para la población de estudio:*

- Hombres y mujeres de cualquier grupo étnico.

- Edades  $\geq 18$  y  $\leq 55$  años, ambos inclusive.

- IMC dentro del intervalo de 18-32 kg/m<sup>2</sup>, ambos inclusive, y dentro del intervalo de peso de 50-100 kg, ambos inclusive.

- Las mujeres no deben encontrarse en periodo de lactancia, no deben estar embarazadas y deben proporcionar una prueba de embarazo en suero negativa en el momento de la selección y una prueba de embarazo en orina negativa dentro de las 24 horas anteriores a recibir cada dosis del fármaco del estudio. Las mujeres en edad fértil deben aceptar usar un anticonceptivo hormonal, un anticonceptivo de barrera con adición de espermicida o un dispositivo intrauterino. Las mujeres posmenopáusicas deben haber sido postmenopáusicas durante  $> 1$  año y tener un nivel sérico de FSH elevado compatible con el estado posmenopáusico.

- En general, deben disfrutar de buena salud, evidenciada por la ausencia de hallazgos significativamente

anormales en la anamnesis, el examen físico, las los análisis clínicos, los signos vitales y los ECG.

- Proporcionar consentimiento informado por escrito. Si los criterios de HIPAA no están incorporados en el formulario de consentimiento, se debe firmar un apéndice por separado al formulario de consentimiento informado.

- Dispuestos y capaces de seguir todas las reglas del protocolo, incluido el regreso para visitas ambulatorias.

*Criterios de exclusión para la población de estudio:*

- Cualquier historial de hipersensibilidad a la naloxona o compuestos relacionados.

- Sujetos que cumplen los criterios de American Academy of Pain Medicine, American Pain Society y American Society of Addiction Medicine para la adicción: "caracterizado por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: control deficiente sobre el uso de drogas, uso compulsivo, uso continuo a pesar del daño y necesidad imperiosa", aunque para este estudio no se incluye la dependencia del tabaco.

- Puntuación OOWSL4 > 4 dentro de la 1 hora previa a la dosificación.

- Historial o cualquier afección actual que pueda interferir con la absorción, la distribución, el metabolismo y/o la excreción del fármaco.

- Afecciones de la nariz que puedan interferir con la absorción intranasal del fármaco, incluyendo cualquier tipo de rinitis, pólipos, obstrucción completa o parcial de cualquier etiología (por ejemplo, desviación significativa del tabique nasal, traumatismo o cirugía reciente), hemorragia activa o antecedentes recientes de sangrado nasal recurrente, o cualquier ulceración.

- Cualquier objeto extraño (incluidas las joyas) en las cavidades nasales u orales o cualquier perforación en cualquiera de las cavidades o a través del tabique o la lengua (incluidos los piercings para las joyas).

- Mucosa anormal en el examen del espéculo nasal, que incluye:

mucosa atrófica, perforaciones, pólipos múltiples, conducto nasal completamente obstruido en ambos lados, hemangioma.

- Afecciones de la boca que pueden interferir con la absorción intraoral (sublingual) del fármaco, incluido cualquier tipo de ulceración, infección o trauma o cirugía reciente. Limpieza dental de rutina dentro de las dos semanas anteriores o limpieza dental planificada durante el estudio.

- Mala higiene bucal, incluida la gingivitis.

- Mucosa oral anormal en el examen, que incluye:

mucosa atrófica, tumores malignos o benignos (incluidos fibromas y hemangiomas) o quistes, lesiones bullosas (por ejemplo, pénfigo o eritema multiforme), glositis, úlceras aftosas, liquen plano, leucoplasia, infecciones [bacterianas, micóticas, víricas (por ejemplo, herpéticas)]

Cualquier uso de productos intranasales (con receta, sin receta, o cualquier otra cosa administrada por vía intranasal) dentro de las 4 semanas anteriores a la administración.

- Uso de cualquier fármaco con receta (excepto el tratamiento de reposición hormonal (TRH) para mujeres posmenopáusicas o medicamentos anticonceptivos) dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis o durante el transcurso del estudio. Se pueden hacer excepciones caso por caso para fármacos con una semivida corta (por ejemplo, tetraciclina) y/o interacciones medicamentosas no conocidas significativas (por ejemplo, finasterida).

- Uso de cualquier fármaco sin receta, incluidas las vitaminas y los suplementos herbales o minerales, durante los 7 días anteriores o 2 días posteriores a cualquier dosificación. Se pueden hacer excepciones caso por caso para medicamentos con una corta semivida.

- Participación en un estudio clínico de fármacos durante los 30 días anteriores a la dosis inicial de este estudio.

- Cualquier enfermedad importante dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis.

- Donación de sangre o productos sanguíneos dentro de los 30 días previos a la administración del fármaco del estudio o en cualquier momento durante el estudio.

- Negarse a abstenerse de comer al menos 10 horas antes y 4 horas después de la administración del fármaco del estudio o negarse a abstenerse de tomar bebidas que contengan cafeína o xantina durante todo el periodo de confinamiento.

5

- Ingesta de alcohol que supere el equivalente a > 21 unidades/semana (aprox. 340 gr de cerveza = aprox. 115 gr de vino = aprox. 40 gr de licor = 1 unidad).

10

- Consumo de bebidas alcohólicas dentro de las 48 horas posteriores a la administración del fármaco del estudio.

- Antecedentes de tabaquismo dentro de los 45 días posteriores a la administración del fármaco del estudio (debe tener una cotinina urinaria negativa durante la selección).

15

- Resultados positivos durante la selección en la detección de drogas en orina, alcohol en la sangre o serología, incluidos anti-HBc y anti-VHC.

- El investigador cree que el sujeto no es adecuado por algún motivo que no esté específicamente establecido en los criterios de exclusión.

20

*Método de administración:* A los sujetos se les administró la medicación del estudio por las mañanas de cada día de dosificación. Los sujetos fueron tratados tras un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Después de la dosificación, los sujetos permanecieron sentados durante un mínimo de 4 horas. Las dosis intranasales se administraron a través de un dispositivo de pulverización nasal de dosis medida. Se administraron 200 µl por fosa nasal para un volumen total de 400 µl. Para cada administración intranasal, la cabeza se inclinó ligeramente hacia adelante. Los sujetos recibieron instrucciones de abstenerse de sonarse la nariz o estornudar después de la administración. Los sujetos que recibieron la dosis intranasal documentaron cualquier estornudo que ocurriera dentro de los 5 minutos posteriores a la administración en los documentos fuente.

25

30

La dosis sublingual de naloxona se administró haciendo que el sujeto retuviera la solución (0,4 ml) debajo de la lengua durante 5 minutos, después de lo cual la boca se enjuagó a fondo con agua y el residuo de enjuague expectorado se descartó. Los sujetos estaban de pie o sentados. Los sujetos recibieron indicaciones de no tragar nada del enjuague. También de abstenerse beber agua durante 1 hora después del enjuague. La naloxona intravenosa se administró en un bolo de 30 segundos mientras el sujeto está sentado.

35

## RESULTADOS

40

*Seguridad:* La incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) fue similar en todos los grupos de tratamiento: 8 mg de naloxona intranasal [3 EAET]; 16 mg de naloxona intranasal [5 EAET]; 16 mg de naloxona sublingual [1 EAET]; 1 mg de naloxona intravenosa [4 EAET]. Los EAET más comunes ocurrieron en la categoría SOC (órganos y sistemas) de trastornos gastrointestinales y trastornos del sistema nervioso. Los EAET de trastornos gastrointestinales se observaron en los grupos de 16 mg intranasales, 1 mg intravenoso y 16 mg sublinguales, mientras que se observaron EAET del sistema nervioso en los grupos de 8 mg y 16 mg intranasales y 1 mg intravenoso solamente.

45

No hubo muertes, eventos adversos graves ni otros eventos adversos significativos. Un sujeto registró un valor alto de triglicéridos marcadamente anormal (8,355 mmol/l) el día 44 del estudio. Sin embargo, el sujeto había registrado un valor de triglicéridos por encima del intervalo normal (4,189 mmol/l) el día -9, antes de recibir el fármaco del estudio.

50

Otro sujeto informó de un valor bajo de potasio marcadamente anormal (3,3 mmol/l), un valor alto de SGPT marcadamente anormal (371 U/l) y un valor alto de bilirrubina total marcadamente anormal (39,33 umol/l) el día 44 del estudio. Los valores de potasio, SGPT y bilirrubina total de este sujeto fueron normales antes de que el sujeto recibiera el fármaco del estudio. Estos hallazgos analíticos se observaron durante la evaluación analítica de rutina y el investigador no informó de ellos como eventos adversos sospechosos. Por lo tanto, no se proporcionó una evaluación de causalidad. Debido a la relación oportuna con la administración del fármaco investigado, el patrocinador calificó el evento como "posiblemente" relacionado de acuerdo con el algoritmo de la OMS.

55

60

No se produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG.

65

Tres sujetos tuvieron cambios marcadamente anormales en la frecuencia del pulso y un sujeto tuvo un cambio marcadamente anormal en la tensión arterial. Se informó de EAET de síncope vasovagal en 3 sujetos después de la aplicación intranasal de naloxona (2 sujetos: un sujeto después de 8 mg y un sujeto después de 16 mg) y administración en bolo intravenoso (1 mg) (1 sujeto). No se observó una tendencia general de cambios anormales en los signos vitales en este estudio.

La terapia concomitante se administró a 6 sujetos por 10 EAET. Tres de estos 10 EAET fueron síncope vasovagales y los sujetos se colocaron en posición supina para recuperarse. No se administró ninguna medicación adicional a estos sujetos. Un sujeto recibió medicación adicional para el dolor de cabeza en dos ocasiones. Se administró medicación adicional para eventos únicos de eliminación de hemorroides, urticaria, reflujo gastroesofágico, náuseas e infección de las vías urinarias.

*Farmacocinética:* Después de la administración intranasal de naloxona se observó una aparición muy temprana del fármaco en la circulación sistémica, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas en tan solo 6 minutos (mediana de 18 minutos) después de la dosificación. Se registraron unas biodisponibilidades absolutas medias del 32 % y del 27 % a partir de las dosis de 8 mg y 16 mg, respectivamente, al dividir el ABC de la naloxona intranasal por el ABC de la naloxona de referencia intravenosa y multiplicar por un 100 %. En contraste con la semivida de eliminación rápida asociada a la referencia intravenosa (< 1 h), se registraron semividas de varias horas a partir de las dosis intranasales de 8 mg y 16 mg, respectivamente. Estos datos indican un nivel sustancial de absorción de la naloxona por vía intranasal, junto con un patrón de eliminación razonablemente lento. En contraste, la biodisponibilidad absoluta media de la naloxona cuando se administró por vía sublingual fue aproximadamente de un 2 % versus la referencia intravenosa. Esto es comparable al valor previamente registrado tras la administración oral.

Los parámetros farmacocinéticos medios para la naloxona se representan en la figura 2.

#### EJEMPLO 2 (cantidad de 1,2 mg de naloxona HCl no reivindicada):

Basándose en los datos obtenidos en el ejemplo 1, se realizaron las siguientes predicciones de las cantidades de naloxona administradas por vía intravenosa o intranasal.

Un punto de partida típico para una administración intravenosa de naloxona está en el intervalo de aproximadamente 0,4 mg (IV). Basándose en los valores de ABC para 1 mg de naloxona IV, 8 mg de naloxona IN y 16 mg de naloxona IN del ejemplo 1, se puede estimar que el intervalo de dosis-proporcionalidad para 1 mg IV está en el intervalo de 3 mg a 4 mg para la naloxona IN. Para 0,4 mg de naloxona IV, esto da como resultado cantidades iniciales típicas de naloxona administrada por vía intranasal que varían entre 1,2 mg y 1,6 mg.

Basándose en los datos originales del estudio del ejemplo 1 sobre 8 mg de naloxona o 16 mg de naloxona administrados por vía intranasal (IN) y sobre 1 mg de naloxona administrada por vía intravenosa (IV), se predijeron las concentraciones plasmáticas para las siguientes cantidades: 0,4 mg de naloxona IV, 1,2 mg de naloxona IN y 1,6 mg de naloxona IN.

Utilizando un primer método (Excel), los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt basados en los datos originales para la administración de 8 mg de naloxona IN y de 1 mg de naloxona IV se calcularon mediante el análisis no compartimental de los perfiles medios que se habían ajustado a las dosis propuestas con los siguientes resultados:

|           | $C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml) | ABCt (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|----------------|
| 1,2 mg IN | 1535,2                    | 3159,6         |
| 1,6 mg IN | 2046,9                    | 4212,8         |
| 0,4 mg IV | 4735,2                    | 4578,9         |

Las curvas correspondientes se representan en la figura 3 (para el período de tiempo total de 36 h) y en la figura 4 (para un período de tiempo de 4 h).

Utilizando Excel, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt basados en los datos originales para la administración de 16 mg de naloxona IN y de 1 mg de naloxona IV se calcularon mediante el análisis no compartimental de los perfiles medios que se habían ajustado a las dosis propuestas con los siguientes resultados:

|           | $C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml) | ABCt (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|----------------|
| 1,2 mg IN | 1052,5                    | 2585,0         |
| 1,6 mg IN | 1403,4                    | 3446,7         |
| 0,4 mg IV | 4735,2                    | 4578,9         |

Las curvas correspondientes se representan en la figura 5 (para el período de tiempo total de 36 h) y en la figura

6 (para un período de tiempo de 4 h).

Usando un segundo método (WinNonlin Modeling), los datos originales para la administración de 8 mg de naloxona IN se ajustaron mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido de simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo. Los valores correspondientes de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt son los siguientes (para el período de tiempo total de 36 h):

|           | $C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml) | ABCt (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|----------------|
| 1,2 mg IN | 1599,5                    | 2876,2         |
| 1,6 mg IN | 2132,6                    | 3835,0         |

Las curvas correspondientes se representan en la figura 7 durante un período de tiempo de 4 h, junto con las concentraciones previstas utilizando Excel (véase más arriba).

Usando WinNonlin, los datos originales para la administración de 16 mg de naloxona IN se ajustaron también mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido de simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo. Los valores correspondientes de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt son los siguientes (para el período de tiempo total de 36 h):

|           | $C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml) | ABCt (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|----------------|
| 1,2 mg IN | 893,5                     | 2163,1         |
| 1,6 mg IN | 1191,3                    | 2884,1         |

Las curvas correspondientes se representan en la figura 8 durante un período de tiempo de 4 h, junto con las concentraciones previstas utilizando Excel (véase más arriba).

Como se puede derivar particularmente de la figura 7, los niveles plasmáticos de naloxona administrada IN predichos para cantidades de 1,2 mg y 1,6 mg, respectivamente, muestran un aumento más suave con una meseta más larga en comparación con la administración IV de 0,4 mg. Sin embargo, la pendiente inicial de las curvas de administración IN también es bastante pronunciada. Además, las curvas de administración IN muestran una disminución bastante suave después de  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con la curva de administración IV.

#### EJEMPLO 3 (cantidad de 1,2 mg de naloxona HCl no reivindicada):

Como es evidente particularmente en las figuras 4, 6, 7 y 8, la curva de concentración plasmática predicha para una cantidad de 0,4 mg de naloxona IV muestra dos picos, en los que el primer pico después de unos minutos va seguido de un segundo pico correspondiente a  $C_{m\acute{a}x}$ .

Debido a este perfil intravenoso bastante inusual, se decidió excluir a un sujeto aislado que aparentemente era responsable del "perfil IV de doble pico" al predecir la curva de concentración plasmática para una cantidad de 0,4 mg de naloxona administrada por vía intravenosa. Los cálculos usando Excel y WinNonlin para 1,2 mg de naloxona IN y 1,6 mg de naloxona IN corresponden a los datos como se muestra en el ejemplo 2.

Utilizando Excel, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt basados en los datos de 1 mg de naloxona IV excluyendo el sujeto aislado se calcularon mediante un análisis no compartimental de los perfiles medios que se habían ajustado a la dosis de 0,4 mg IV con los siguientes resultados (representados nuevamente con los valores de administración IN basados en los datos de 8 mg IN):

|           | $C_{m\acute{a}x}$ (pg/ml) | ABCt (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|----------------|
| 1,2 mg IN | 1535,2                    | 3159,6         |
| 1,6 mg IN | 2046,9                    | 4212,8         |
| 0,4 mg IV | 2881,7                    | 3812,2         |

Las curvas correspondientes se representan en la figura 9 (para el período de tiempo total de 36 h) y en la figura 10 (para un período de tiempo de 4 h).

En la siguiente tabla se muestran los valores calculados de  $C_{m\acute{a}x}$  y ABCt basados en los datos de 1 mg de

naloxona IV excluyendo el sujeto aislado en comparación con los valores de  $C_{\text{máx.}}$  y  $ABCt$  calculados para 1,2 mg IN y 1,6 mg IN en base a los datos de 16 mg IN:

|           | $C_{\text{máx.}}$ (pg/ml) | $ABCt$ (pg.h/ml) |
|-----------|---------------------------|------------------|
| 1,2 mg IN | 1052,5                    | 2585,0           |
| 1,6 mg IN | 1403,4                    | 3446,7           |
| 0,4 mg IV | 2881,7                    | 3812,2           |

- 5 Las curvas correspondientes se representan en la figura 11 (para el período de tiempo total de 36 h) y en la figura 12 (para un período de tiempo de 4 h).

10 Como ya se describió en el ejemplo 2, los datos originales para la administración de 8 mg de naloxona IN se ajustaron también mediante un modelo farmacocinético compartimental seguido de simulaciones de las concentraciones basadas en el modelo (WinNonlin Modeling). Las curvas correspondientes, junto con la curva de 0,4 mg IV excluyendo el sujeto aislado (basado en Excel) se representan en la figura 13 para un período de tiempo de 4 h. La figura 14 muestra las curvas correspondientes para el modelado basado en los datos de 16 mg de naloxona IN junto con la curva de 0,4 mg IV excluyendo el sujeto aislado (basado en Excel).

- 15 Finalmente, las figuras 15 y 16 resumen los datos del ejemplo 3 descritos anteriormente para un período de 4 h.

20 Particularmente, la figura 15 muestra que los niveles plasmáticos de naloxona IN pronosticados para las cantidades de 1,2 mg y 1,6 mg, respectivamente, muestran un aumento más suave con una meseta considerablemente más larga en comparación con la administración IV de 0,4 mg. También es evidente que las curvas de administración IN muestran una disminución suave después de  $C_{\text{máx.}}$  en comparación con la curva de administración IV.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende una unidad de dosificación que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente a entre 0,65 mg de naloxona HCl y 0,8 mg de naloxona HCl o entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl. disueltos en un fluido de aplicación a un volumen de  $\leq 250 \mu\text{l}$ , preferiblemente  $\leq 200 \mu\text{l}$ .
2. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el volumen del fluido de aplicación está dentro de un intervalo de  $200 \mu\text{l}$  a  $35 \mu\text{l}$ , preferiblemente de  $200 \mu\text{l}$  a  $50 \mu\text{l}$ , más preferiblemente de  $200 \mu\text{l}$  a  $100 \mu\text{l}$ .
3. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el fluido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua y una solución salina acuosa, preferiblemente una solución acuosa de NaCl, más preferiblemente una solución acuosa de NaCl al 0,9 % (peso/volumen).
4. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación se selecciona del grupo de formas de dosificación que comprende un pulverizador nasal, una forma de dosificación mucoadhesiva nasal y un dispositivo de atomización para mucosa.
5. Una forma de dosificación farmacéutica intranasal que comprende naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma disuelta en un fluido de aplicación para uso en el tratamiento de al menos uno de los síntomas asociados a la sobredosificación de opiáceos de depresión respiratoria, nivel de conciencia alterado, pupilas mióticas, hipoxemia, lesión pulmonar aguda y neumonía por aspiración, en la que se administra por vía intranasal una cantidad equivalente a entre 1,3 mg de naloxona HCl y 1,6 mg de naloxona HCl, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o en el que dicha cantidad se proporciona mediante administración en las dos fosas nasales, y en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal es  $\leq 250 \mu\text{l}$ , preferiblemente  $\leq 200 \mu\text{l}$ .
6. Forma de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que se administra intranasalmente una cantidad de naloxona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma equivalente a 1,3 mg de naloxona HCl o 1,4 mg de naloxona HCl o 1,5 mg de naloxona HCl o 1,6 mg de naloxona HCl.
7. Forma de dosificación para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal está dentro de un intervalo de  $200 \mu\text{l}$  a  $35 \mu\text{l}$ , preferiblemente de  $200 \mu\text{l}$  a  $50 \mu\text{l}$ , más preferiblemente de  $200 \mu\text{l}$  a  $100 \mu\text{l}$ .
8. Forma de dosificación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que el volumen del fluido de aplicación por fosa nasal está dentro de un intervalo de  $150 \mu\text{l}$  a  $100 \mu\text{l}$ .
9. Forma de dosificación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal.
10. Forma de dosificación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en la que el fluido de aplicación se selecciona del grupo que comprende agua y una solución salina acuosa, preferiblemente una solución acuosa de NaCl, más preferiblemente una solución acuosa de NaCl al 0,9 % (peso/volumen).
11. Forma de dosificación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la que la forma de dosificación comprende dicha cantidad o la mitad de dicha cantidad disuelta en un fluido de aplicación en una unidad de dosificación, en la que la cantidad depende de si dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o mediante administración en las dos fosas nasales.
12. Forma de administración de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la forma de dosificación comprende una sola unidad de dosificación o dos unidades de dosificación, dependiendo de si dicha cantidad se proporciona mediante administración en una fosa nasal o mediante administración en las dos fosas nasales, y es para un solo uso o en la que la forma de dosificación comprende al menos dos unidades de dosificación, preferiblemente al menos tres unidades de dosificación, más preferiblemente al menos cuatro unidades de dosificación y lo más preferiblemente al menos cinco unidades de dosificación y es para múltiples usos.
13. Forma de dosificación para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la que la forma de dosificación se selecciona del grupo de formas de dosificación que comprende un pulverizador nasal, una forma de dosificación mucoadhesiva nasal y un dispositivo de atomización para mucosa.
14. Forma de dosificación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la depresión respiratoria es depresión respiratoria postoperatoria por opiáceos.

**Figura 1**

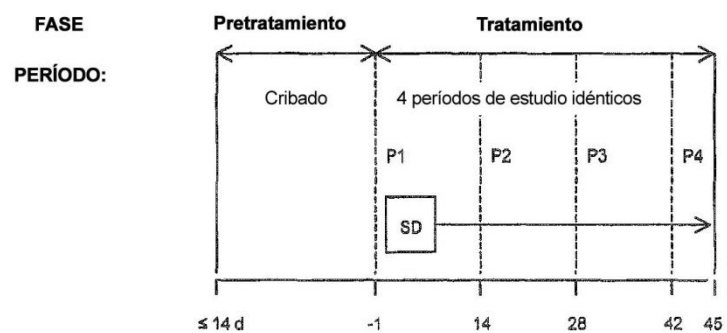


Figura 2

| Media de los parámetros farmacocinéticos para la naloxona |                                            |                                             |                                             |                                             |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                           | 8 mg de naloxona<br>intranasal<br>(N = 11) | 16 mg de naloxona<br>intranasal<br>(N = 12) | 16 mg de naloxona<br>sublingual<br>(N = 11) | 1 mg de naloxona<br>intravenosa<br>(N = 11) |
| <b>ABCT (pg*h/ml)</b>                                     |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 11                                         | 12                                          | 11                                          | 11                                          |
| Media                                                     | 20069.7                                    | 32814.8                                     | 2670.9                                      | 10464.8                                     |
| SD                                                        | 4927.13                                    | 10217.67                                    | 1779.24                                     | 7150.09                                     |
| Mediana                                                   | 19469.3                                    | 33244.3                                     | 2033.3                                      | 6639.9                                      |
| Mín., Máx.                                                | 12217, 29753                               | 20875, 58270                                | 913, 6867                                   | 5001, 26850                                 |
| Media geométrica                                          | 19535.4                                    | 31520.4                                     | 2259.3                                      | 8865.6                                      |
| <b>ABCinf (pg*h/ml)</b>                                   |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 4                                          | 4                                           | 4                                           | 3                                           |
| Media                                                     | 22040.5                                    | 42753.6                                     | 1504.9                                      | 12605.6                                     |
| SD                                                        | 4237.15                                    | 10590.72                                    | 419.97                                      | 12415.05                                    |
| Mediana                                                   | 21838.1                                    | 38670.2                                     | 1550.6                                      | 5868.2                                      |
| Mín., Máx.                                                | 17068, 27418                               | 35272, 58402                                | 958, 1960                                   | 5016, 26933                                 |
| Media geométrica                                          | 21734.3                                    | 41886.1                                     | 1456.4                                      | 9255.0                                      |
| <b>Cmáx. (pg/ml)</b>                                      |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 11                                         | 12                                          | 11                                          | 11                                          |
| Media                                                     | 12833.6                                    | 18251.0                                     | 897.1                                       | 17877.5                                     |
| SD                                                        | 4474.71                                    | 7501.83                                     | 365.22                                      | 29858.65                                    |
| Mediana                                                   | 12781.0                                    | 16948.5                                     | 934.0                                       | 4668.0                                      |
| Mín., Máx.                                                | 5791, 19192                                | 9776, 30198                                 | 378, 1587                                   | 3250, 100297                                |
| Media geométrica                                          | 12070.5                                    | 16930.4                                     | 827.9                                       | 8149.6                                      |
| <b>tmáx. (h)</b>                                          |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 11                                         | 12                                          | 11                                          | 11                                          |
| Media                                                     | 0.34                                       | 0.39                                        | 3.91                                        | 0.85                                        |
| SD                                                        | 0.171                                      | 0.230                                       | 10.645                                      | 1.563                                       |
| Mediana                                                   | 0.33                                       | 0.33                                        | 0.67                                        | 0.07                                        |
| Mín., Máx.                                                | 0.07, 0.50                                 | 0.07, 0.67                                  | 0.50, 36.00                                 | 0.03, 4.00                                  |
| <b>Lambda z (1/h)</b>                                     |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 4                                          | 4                                           | 4                                           | 3                                           |
| Media                                                     | 0.08                                       | 0.08                                        | 0.63                                        | 0.78                                        |
| SD                                                        | 0.033                                      | 0.023                                       | 0.138                                       | 0.057                                       |
| Mediana                                                   | 0.08                                       | 0.08                                        | 0.60                                        | 0.76                                        |
| Mín., Máx.                                                | 0.05, 0.13                                 | 0.06, 0.10                                  | 0.51, 0.83                                  | 0.74, 0.86                                  |
| <b>T1/2 (h)</b>                                           |                                            |                                             |                                             |                                             |
| n                                                         | 4                                          | 4                                           | 4                                           | 3                                           |
| Media                                                     | 9.48                                       | 9.09                                        | 1.13                                        | 0.89                                        |
| SD                                                        | 3.893                                      | 2.723                                       | 0.221                                       | 0.073                                       |
| Mediana                                                   | 8.86                                       | 8.62                                        | 1.16                                        | 0.91                                        |
| Mín., Máx.                                                | 5.46, 14.75                                | 6.66, 12.47                                 | 0.84, 1.37                                  | 0.80, 0.94                                  |

Figura 3

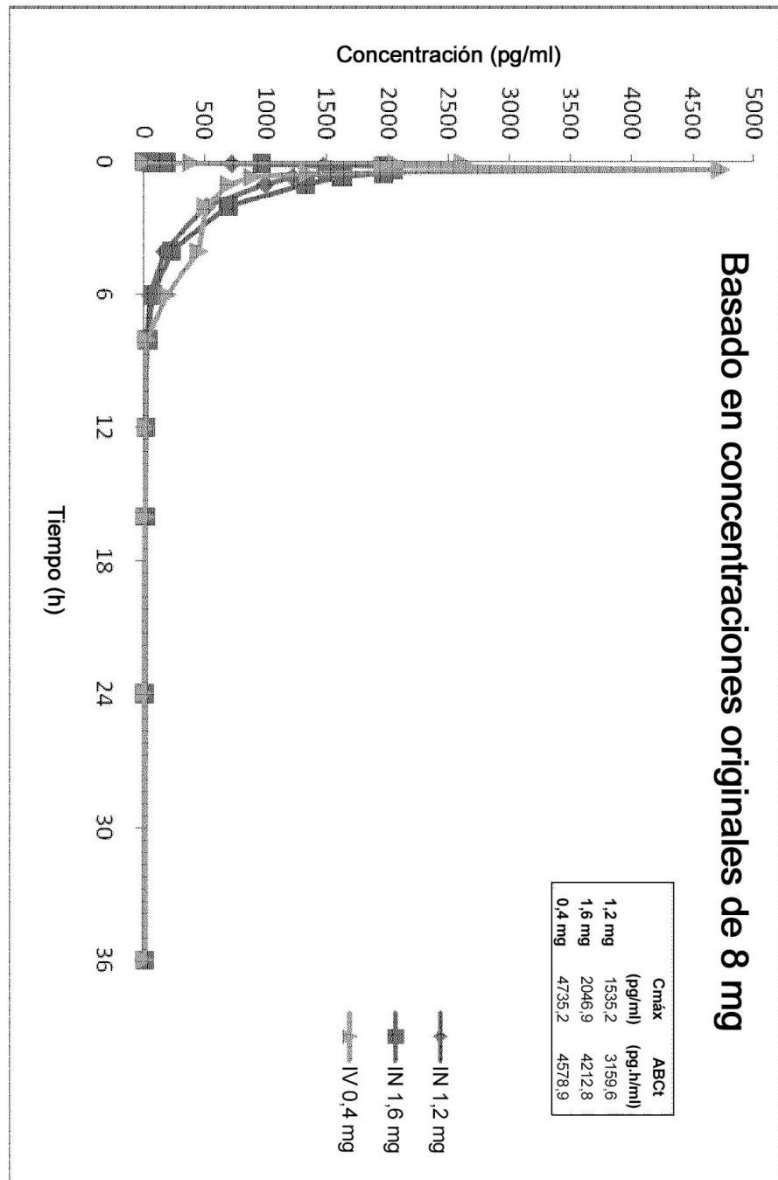


Figura 4

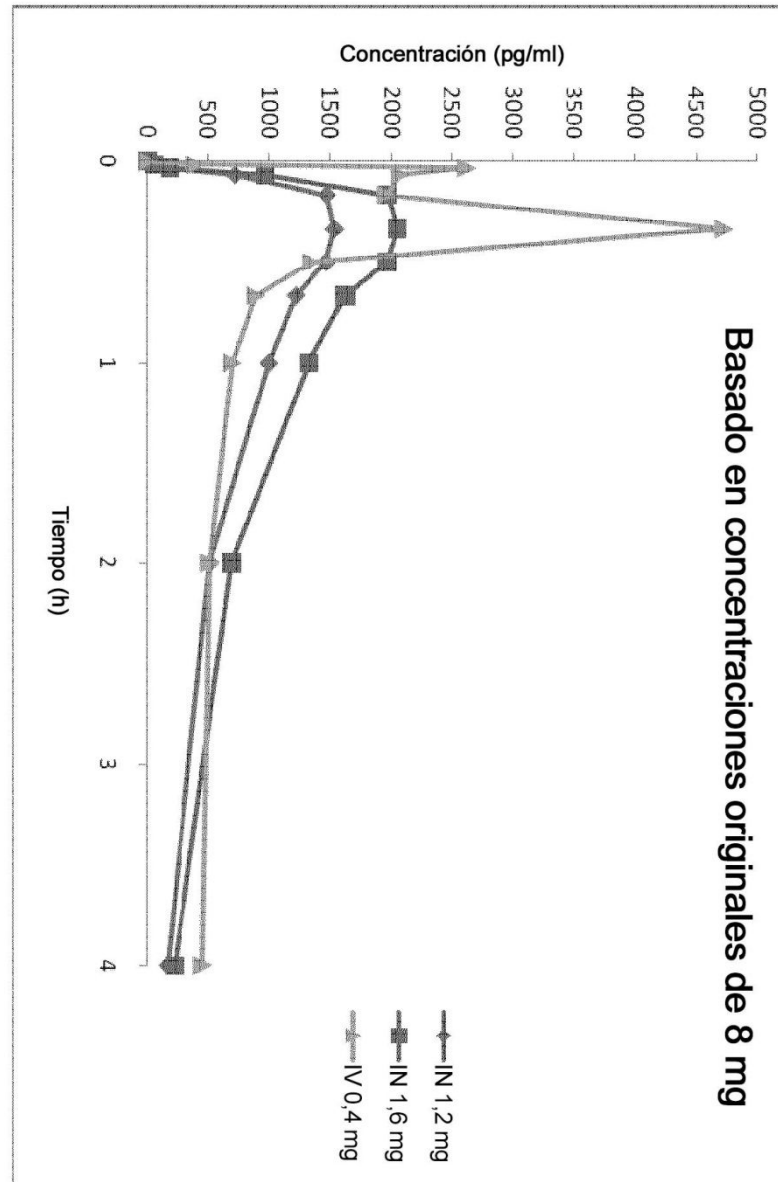
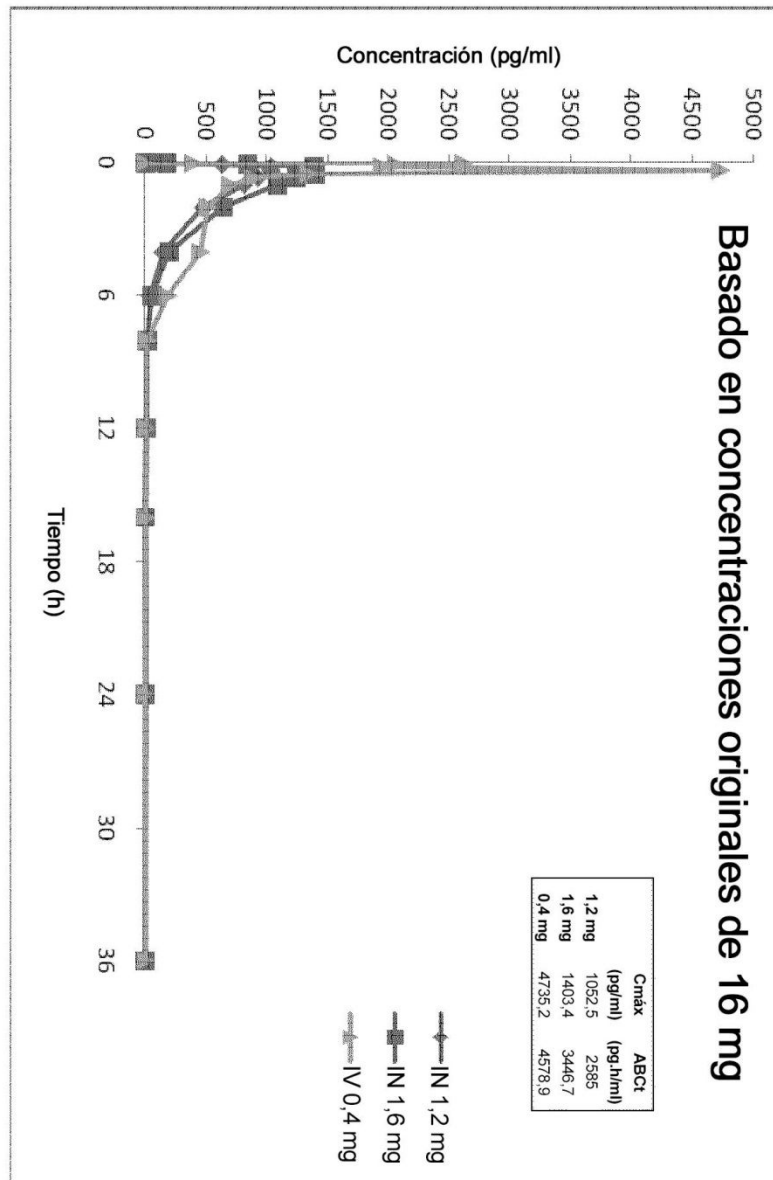


Figura 5



**Figura 6**

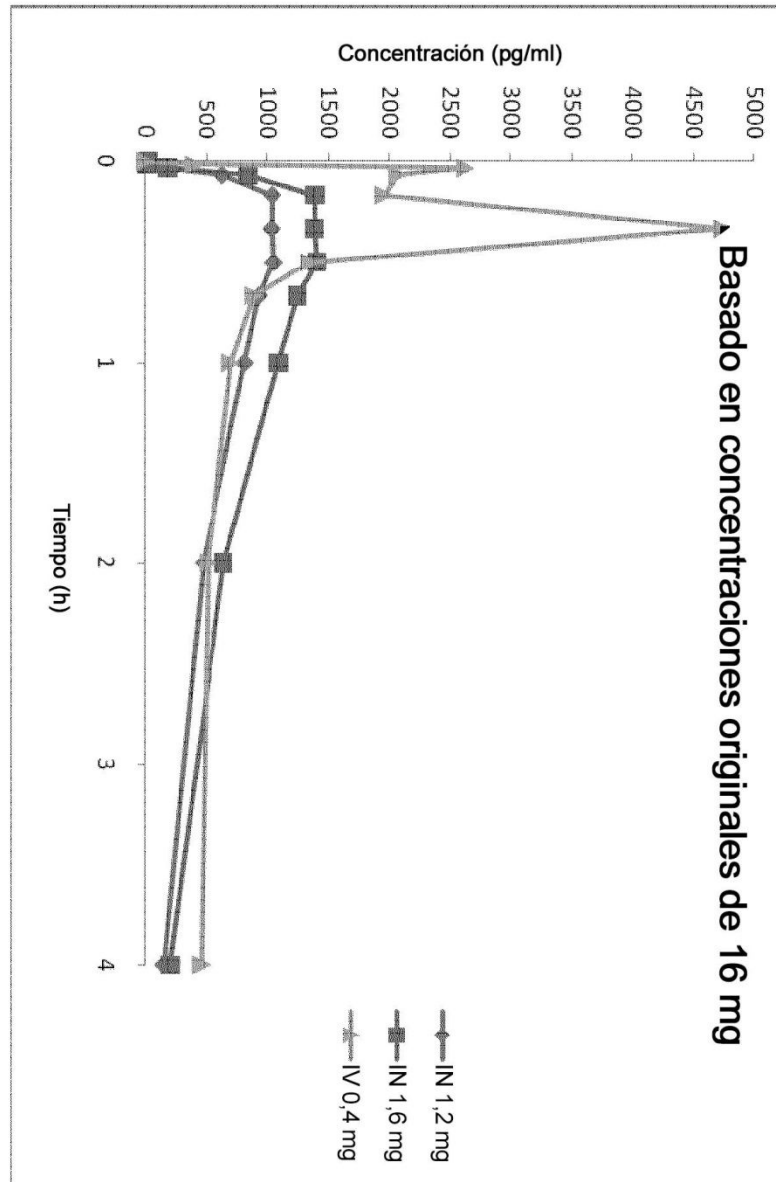


Figura 7

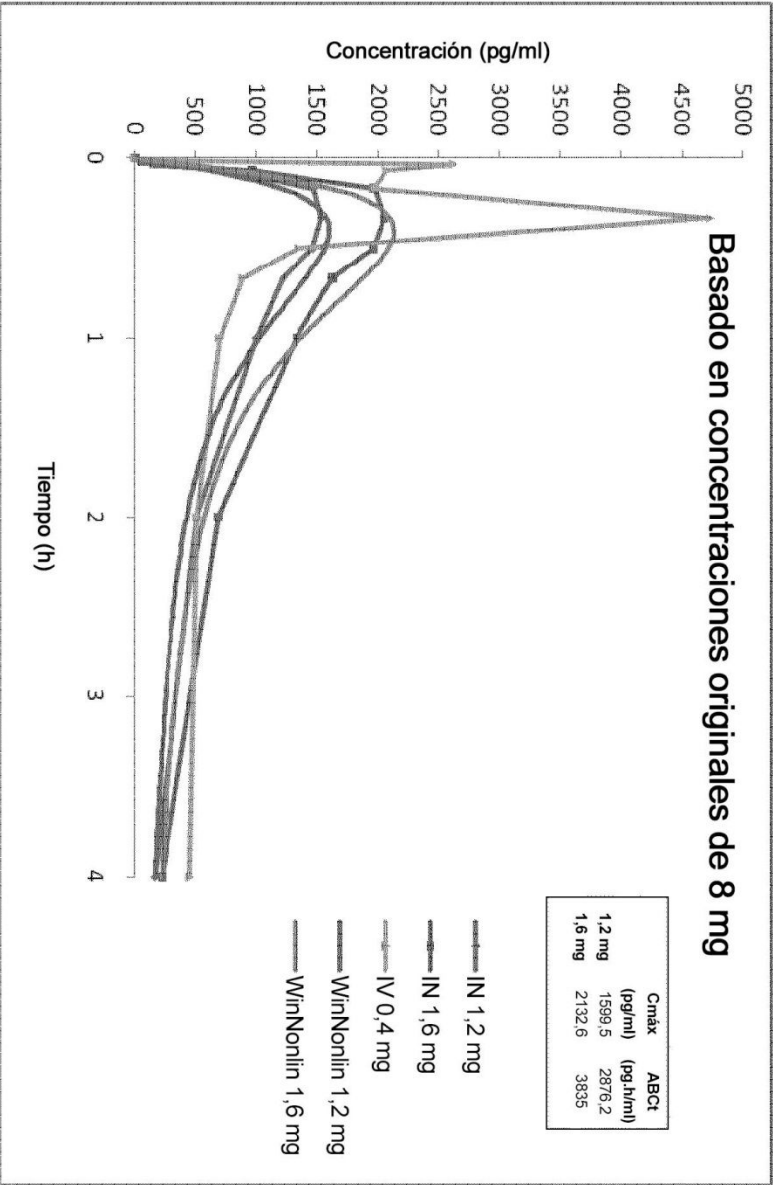


Figura 8

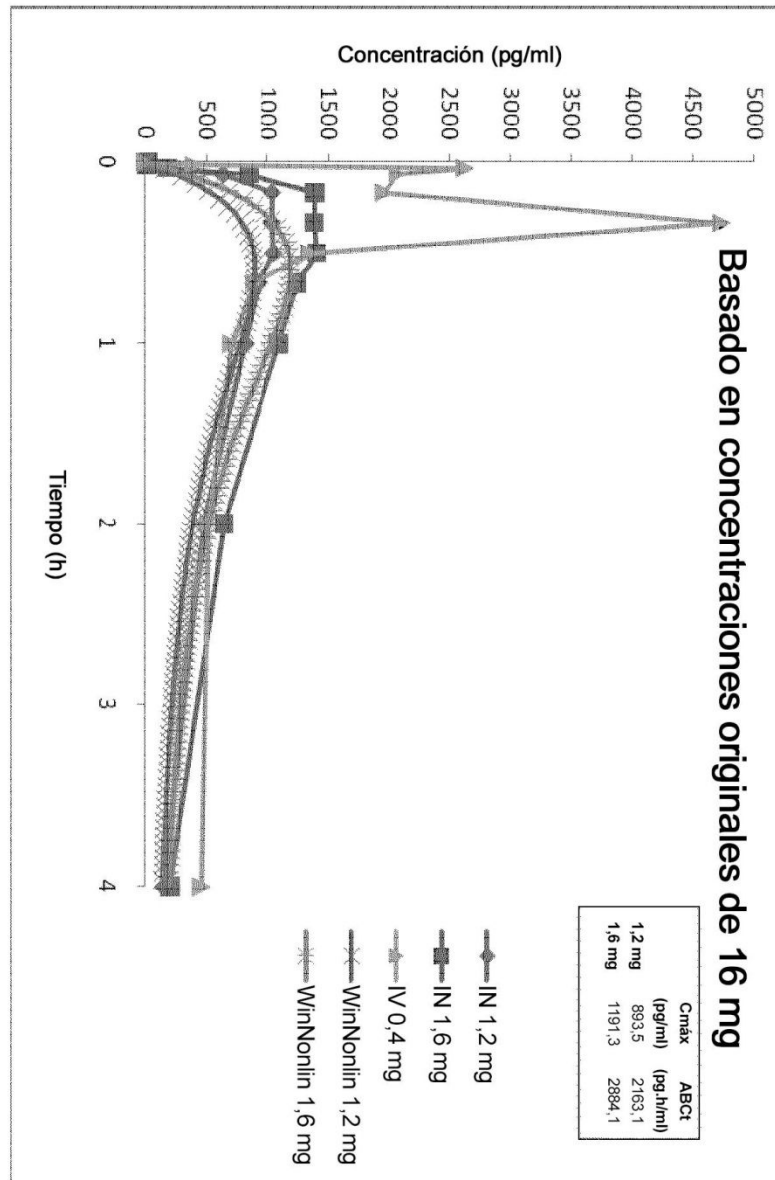


Figura 9

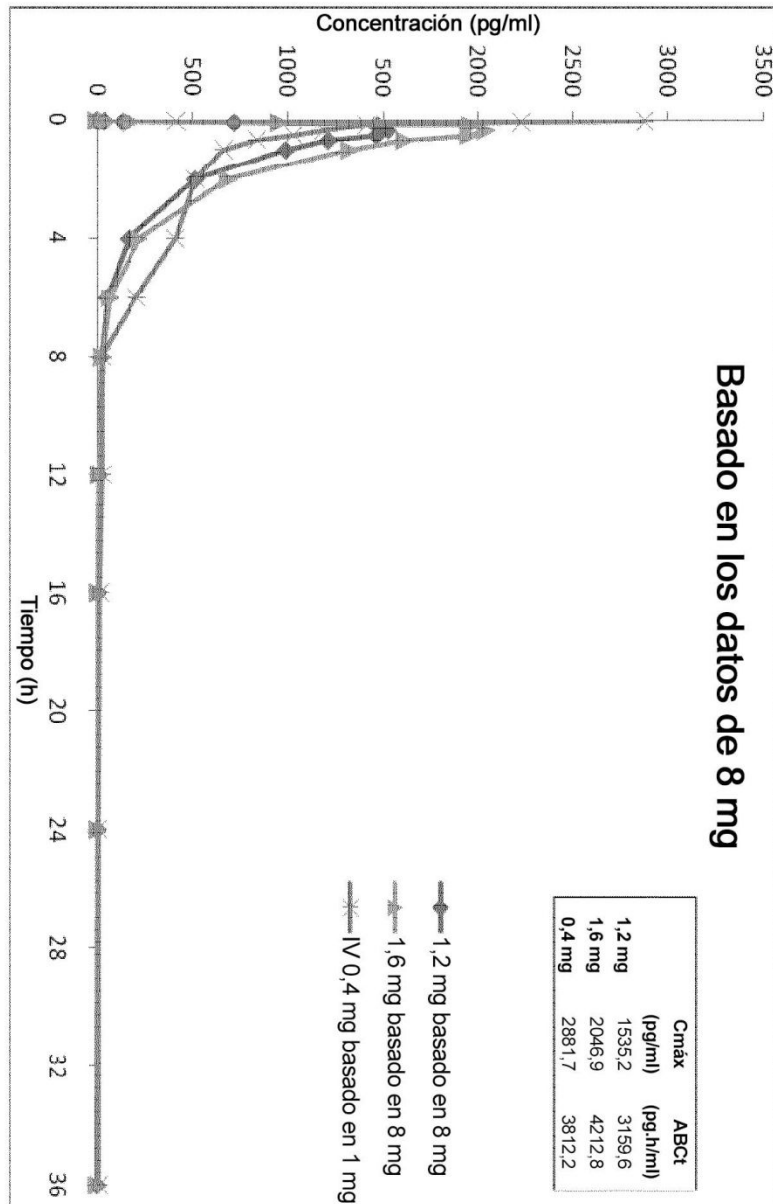


Figura 10

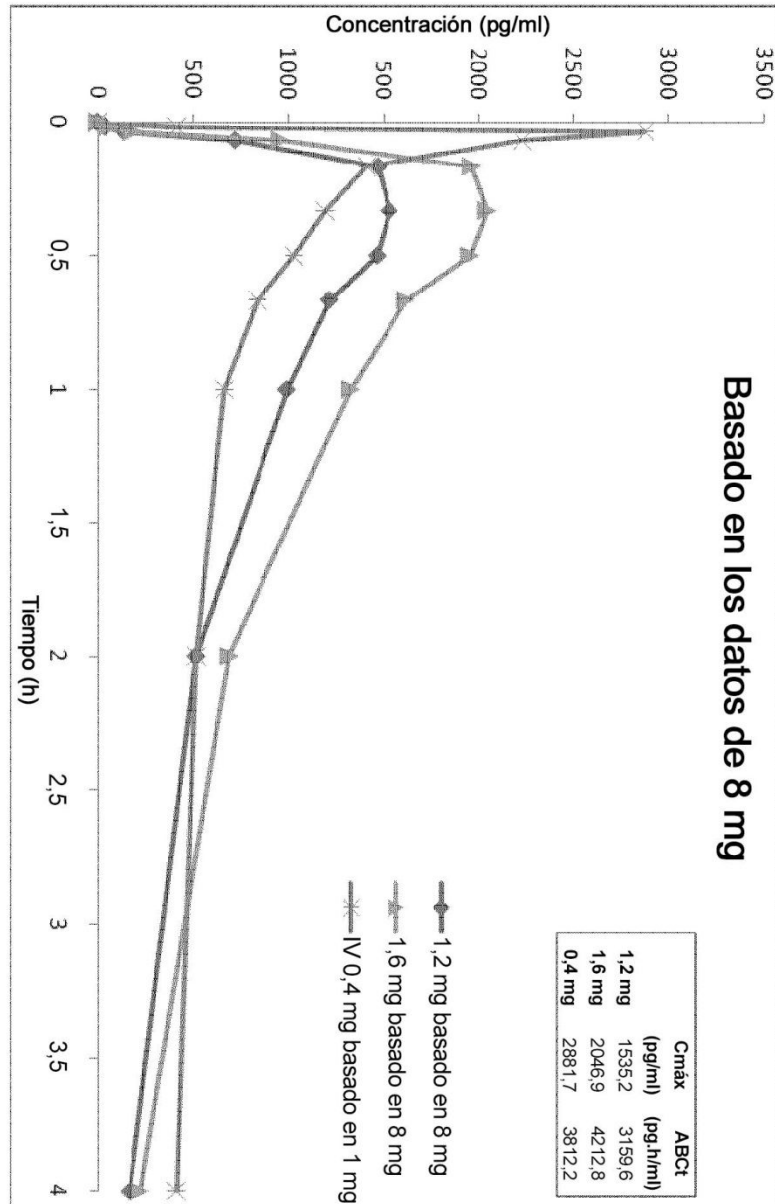


Figura 11

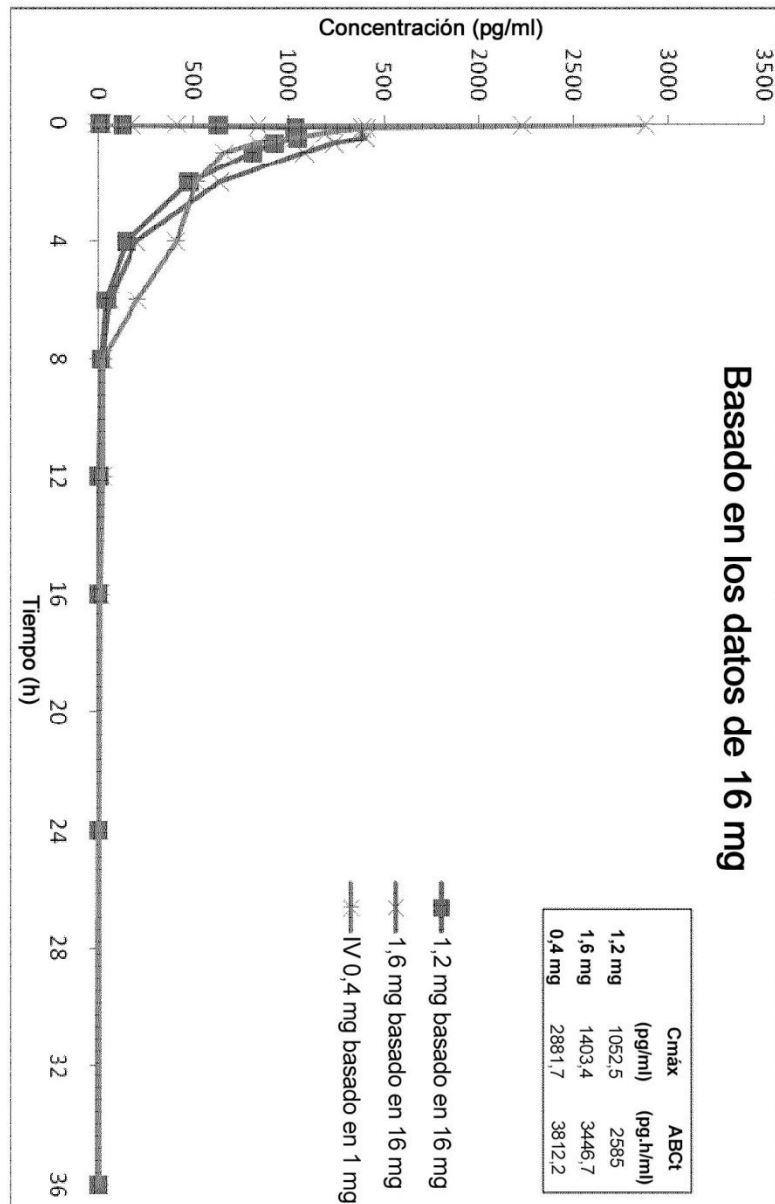


Figura 12

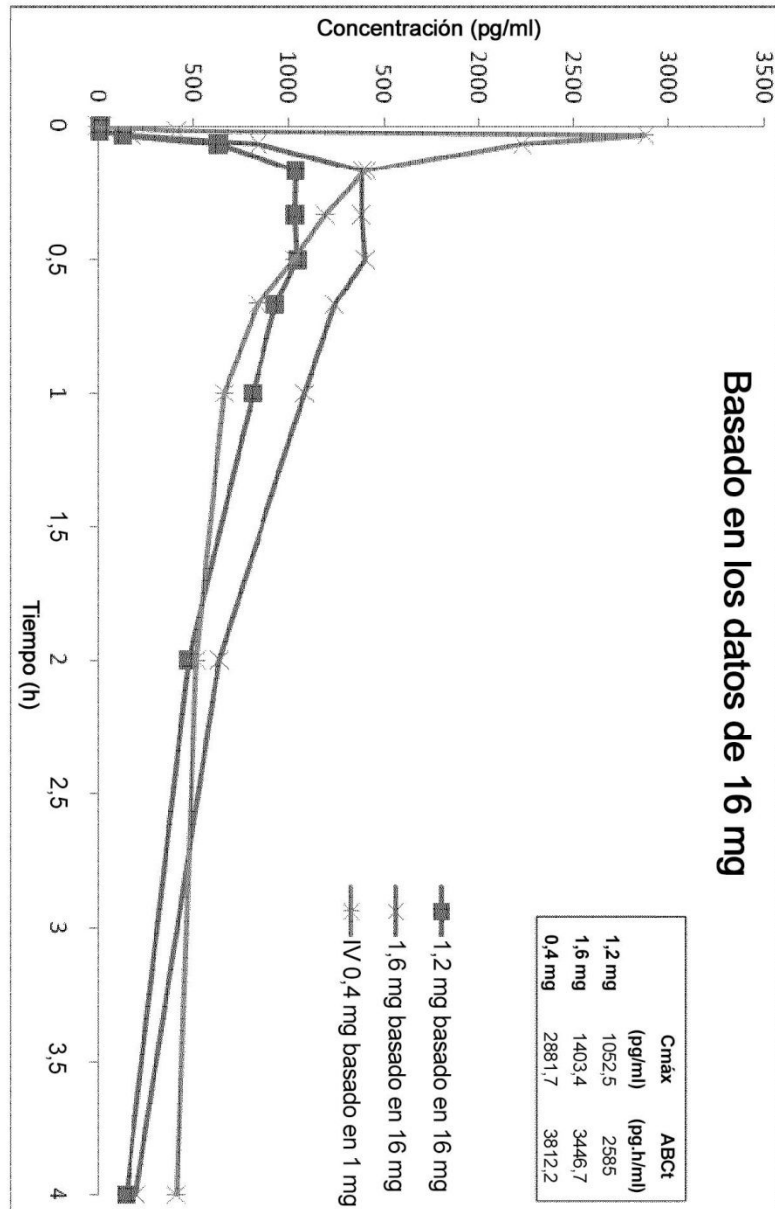


Figura 13

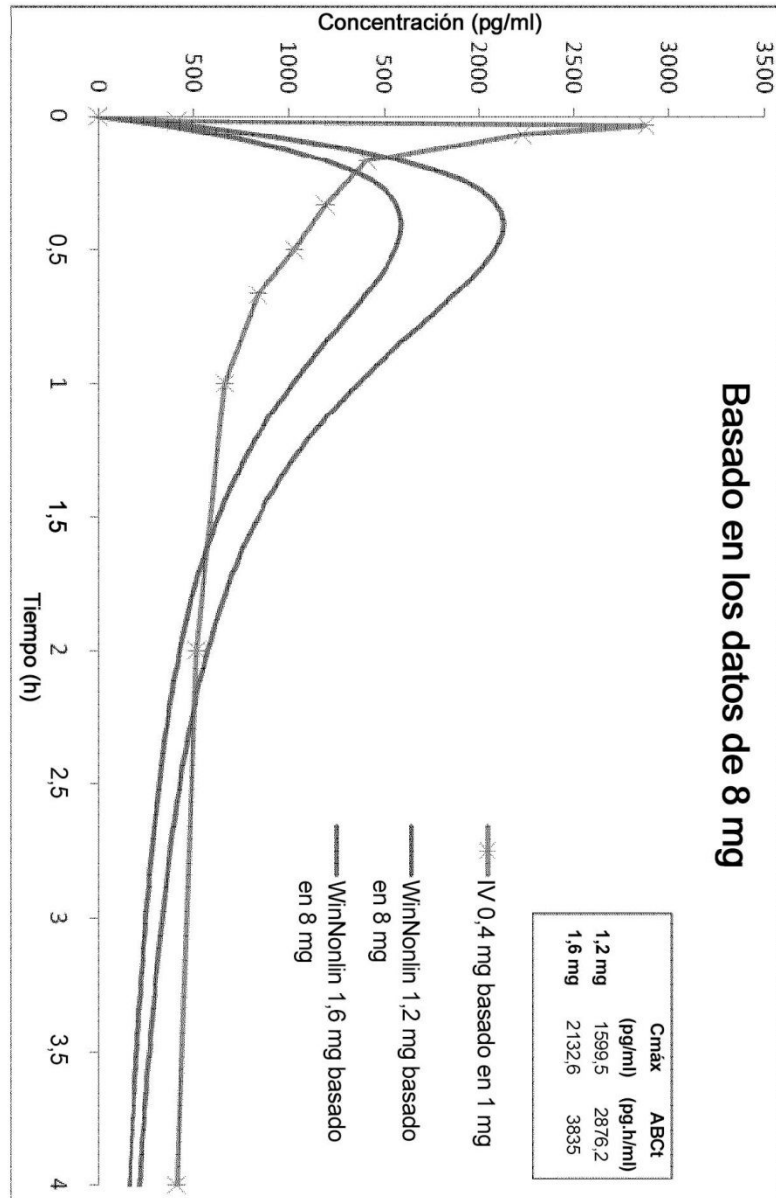


Figura 14

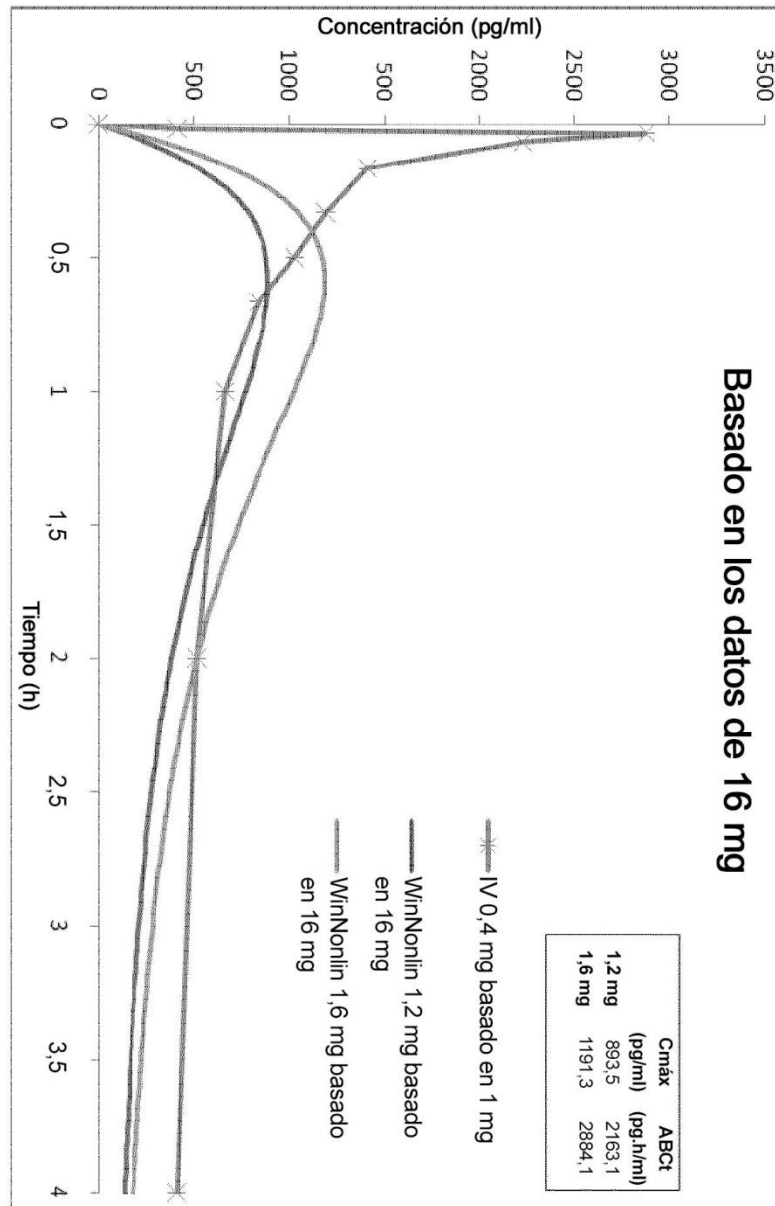


Figura 15

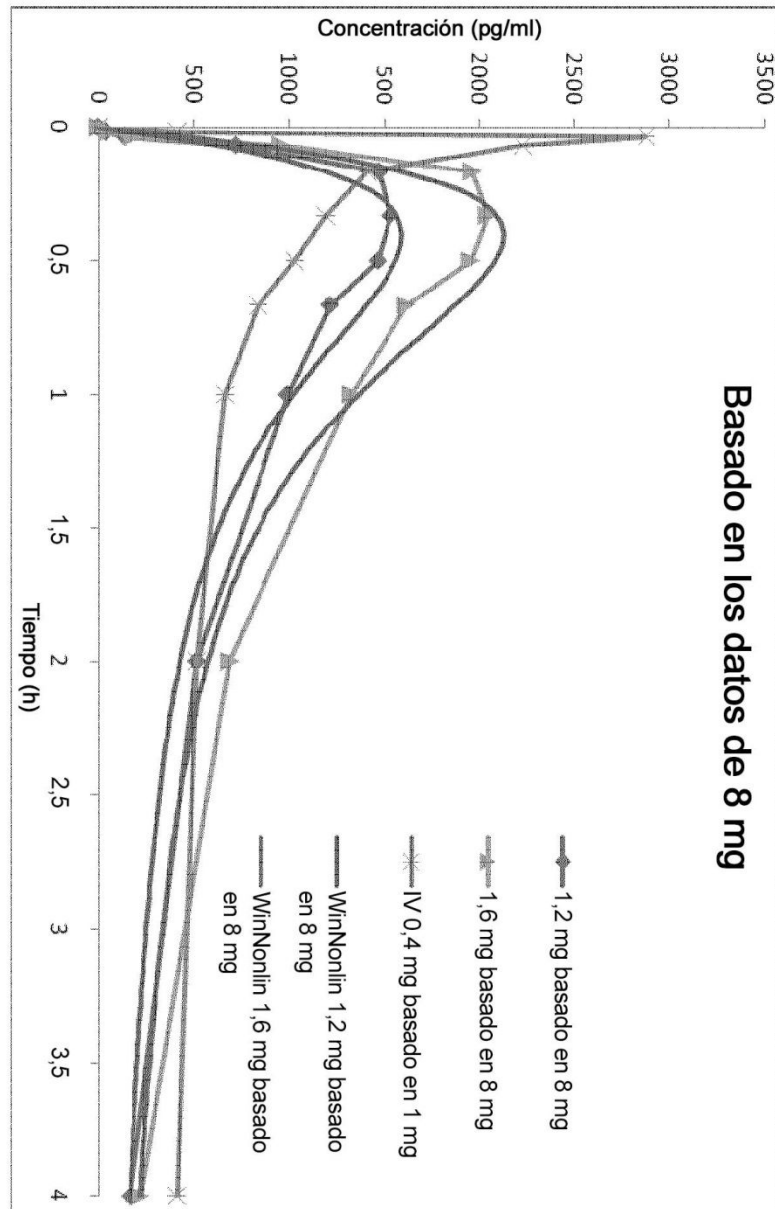


Figura 16

